UNIVERSITÉ DE TOURS

École Doctorale Santé Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV)

Inserm UMR 1253 Imagerie et Cerveau, Équipe 1 Psychiatrie Neurofonctionnelle

THÈSE présentée par :

Barbara PLANCHEZ

soutenue le : 29 novembre 2021

pour obtenir le grade de : Docteur de l'université de Tours

Discipline/ Spécialité : Sciences de la vie et de la santé/ Neurosciences

Rôle de la neurogenèse hippocampique adulte dans la résilience au stress :

étude dans deux modèles murins de stress aigu et chronique

THÈSE DIRIGÉE PAR :

BELZUNG Catherine	Professeure, université de Tours

RAPPORTEURS :

ABROUS Nora	Directrice de Recherche, université de Bordeaux
VIALOU Vincent	Chargé de Recherche, université de la Sorbonne, Paris

---

JURY :

GAGNEPAIN Pierre	Chargé de Recherche, université de Normandie
HERRY Cyril	Directeur de Recherche, université de Bordeaux
BERACOCHEA Daniel	Directeur de Recherche, université de Bordeaux
CALANDREAU Ludovic	Directeur de Recherche, université de Tours
VIALOU Vincent	Chargé de Recherche, université de la Sorbonne, Paris
BELZUNG Catherine	Professeure, université de Tours

Remerciements

Me voici à la fin de cette aventure, la thèse est une course de fond et j'en vois la ligne d'arrivée, même si finalement dans la recherche rien n'est jamais fini…

Pour cela, je dois bien évidemment remercier ma directrice de thèse Catherine Belzung, qui depuis le Master m'a fait confiance et m'a permis de travailler avec elle au sein de son équipe. Je te remercie de m'avoir soutenu et aidé quand j'en avais besoin, tout en me laissant l'autonomie nécessaire pour réaliser ce projet. Tu m'as fait découvrir le monde de la recherche et ma passion pour les neurosciences n'a fait que grandir depuis.

Ce travail n'est pas un projet mené seule et je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé durant ces années, et plus particulièrement Ma Team Eva et Lyes sans qui cette thèse n'aurait pas aussi bien débuté !! Mais ce sont les Girls qui m'ont supporté à la fin et qui méritent un grand merci pour leur patience, leur bonne humeur et leur soutien indéfectible (moral et professionnel) ; j'ai le plaisir de nommer : Noémie, Yuki et Georgine !

Quand je suis arrivée dans ce laboratoire, je n'étais encore qu'une petite Master un peu perdue et j'adresse donc un grand merci à Bruno et Anne-Marie pour m'avoir (supporté) aidé et formé depuis mon arrivée en première année de Master jusqu'à la fin de cette thèse (et oui 7 ans déjà… !).

La recherche ne se fait pas seule, elle se construit au fil des discussions, des confrontations, des collaborations et de l'entraide. Faire partie d'une équipe de recherche doit tout naturellement permettre ces échanges d'idées, ces conversations et cette émulation positive. « Deux têtes valent mieux qu'une » n'est-ce pas ?

Ainsi, je dois remercier tous les membres de l'équipe avec lesquels j'ai eu l'occasion d'échanger lors de ces années et qui ont participé de près ou d'un peu plus loin à la réussite de mon projet : Arnaud C, Alexandre, Samuel, Pascal, Arnaud T et Romain.
Et toutes les personnes qui ont mis la main à la pâte pour ce travail, dans l'ordre chronologique d'apparition : Bruno, Anne-Marie, Eva, Lyes, Pauline, Esteban, Vincent et Yuki !

Enfin, merci aux membres de mon jury que j'aurais bientôt le plaisir de rencontrer et pour la lecture de ce manuscrit.

À ma mère, pour son amour inconditionnel
À Jérôme,
À Marc sans qui tout cela ne serait pas
Loutres cosmiques





À mon père, qui je le sais aurait été fier de sa « Pouille »

Résumés

Résumé Le trouble de stress post traumatique (TSPT) et la dépression majeure (DM) sont deux pathologies neuropsychiatriques dont la survenue semble être précipitée par le stress : le TSPT survient à la suite du vécu d'un évènement traumatisant induisant un stress aigu et l'étiologie de la DM est souvent associée au stress chronique. Ces deux pathologies sont caractérisées par une altération des réseaux neuronaux impliqués dans la cognition et la régulation des émotions. Les études d'imagerie ont ainsi permis de mettre en évidence un dysfonctionnement de l'activité de l'hippocampe (HPC) ainsi qu'une diminution de volume du gyrus denté hippocampique (DG), une région clé dans le phénomène de neurogenèse hippocampique adulte (NHA). L'hippocampe étant une structure centrale dans la régulation des émotions et de la cognition, diverses études ont montré l'implication de la NHA dans la flexibilité, la discrimination contextuelle, la réponse au stress et les effets des médicaments antidépresseurs, plaçant ainsi la production de nouveaux neurones au centre de la physiopathologie des maladies associées au stress. Par ailleurs, de récentes études révèlent le rôle crucial de la NHA dans la régulation de l'activité globale du DG en fonction des informations provenant des structures corticales, démontrant son importance dans la mise en place de réponses comportementales adaptées. À partir de ces données, nous avons formulé l'hypothèse qu'une stimulation de la NHA améliorerait la résilience au stress aigu et chronique. Considérant la place pivot de l'hippocampe dans le système limbique et l'expression des réponses de peur contextuelle, la normalisation de son activité via une augmentation de la NHA permettrait de favoriser la mise en place de stratégies adaptées face au stress. L'objectif premier de ce projet était donc d'évaluer les effets d'une stimulation de la NHA avant un stress aigu sur les symptômes du TSPT et d'identifier leurs corrélats neurobiologiques. Dans un second temps, nous avons évalué l'effet d'une augmentation de la NHA sur la résilience dans un modèle animal de stress chronique présentant des comportements associés à la DM. Nous avons utilisé une souche de souris transgéniques (iBax) chez lesquelles il est possible d'induire une augmentation de la NHA grâce à l'ablation inductible du gène pro apoptotique Bax dans les cellules souches. Nos résultats ont mis en évidence qu'une stimulation de la NHA avant un stress chronique semblait induire une résilience au stress avec une diminution des comportements dépressifs ainsi qu'une prévention des déficits cognitifs. Par ailleurs, dans le cadre d'un stress aigu et outre la diminution des comportements anxieux, nous avons observé une diminution des réponses de peur associées à une augmentation de l'activité des projections de l'HPC vers le cortex infralimbique (IL). L'inhibition optogénétique a révélé que l'activité de cette voie HPC-IL était nécessaire pour la mise en place de l'extinction des réponses de peur chez les souris présentant une augmentation de la NHA. Ainsi, notre étude a mis en évidence qu'une stimulation de la NHA favorise la résilience au stress aigu et améliore l'extinction des réponses de peur via une adaptation de l'activité des réseaux dans lesquels l'HPC est intégré. Ensemble, nos résultats suggèrent que la NHA jouerait un rôle important dans la réponse de l'organisme face au stress et dans la mise en place de réponses adaptées.

Abstract Posttraumatic stress disorder (PTSD) and major depression (MD) are neuropsychiatric illnesses whose onsets seem to be precipitated by stress ; on the one hand, PTSD occurs in the aftermath of living a traumatic event which induces an acute stress and on the other hand, the development of MD is often associated with chronic stress. These two pathologies are characterized by an alteration of neural networks involved in cognition and mood regulation. Imaging studies have highlighted a dysfunction of the neural activity within the hippocampus (HPC) and a decrease in the volume of one of its subfields, the dentate gyrus (DG), a key region in the process of adult hippocampal neurogenesis (AHN). The HPC is a central structure in the regulation of emotions and cognition and so, numerous studies showed the involvement of AHN in cognitive flexibility, contextual discrimination, stress response and the effects of antidepressant drugs, thereby supporting its crucial role in the pathophysiology of stress-associated diseases. In addition, recent studies support the involvement of AHN in the regulation of the overall activity of the DG according to information stemming from cortical structures, demonstrating its importance in the establishment of adaptative behaviors. Therefore, we hypothesized that a stimulation of AHN could improve the resilience to acute and chronic stress. Considering the paramount place of the HPC in the limbic system and in the expression of contextual fear responses, the normalization of its activity through an increase of AHN might promote coping strategies regarding stress. The primary objective of this project was thus to assess the effects of an increase of AHN prior to the experience of an acute stress to evaluate PTSD-related symptoms and to identify the neurobiological correlates at play. Then, we evaluated the effects of increasing AHN on resilience in an animal model of chronic stress exhibiting behaviors commonly associated with MD. We used a strain of transgenic mice (iBax) in which AHN can be stimulated via the ablation of the pro-apoptotic Bax gene in neuronal stem cells. Our results showed that an increase of AHN before chronic stress promoted resilience to chronic stress, alleviating depressive-like behaviors along with a decrease of cognitive deficits. Similarly, in the context of an acute stress, enhancing AHN reduced anxiety-related behaviors along with a decrease in fear responses associated with an increase in the activity of hippocampal projections toward the infralimbic cortex (IL). Optogenetic inhibition revealed that the activity of the HPC-IL pathway was necessary for the decrease of fear responses in mice with stimulated AHN. Thus, our study showed that an increase of AHN could promote resilience to an acute stress and favorize the extinction of fear responses via an adaptation of the networks in which the HPC is integrated. Taken together, our results suggest that AHN plays an important role in coping responses, whereby being a key factor in resilience to stress. A deeper understanding of the neurobiological correlates associated with such resilience could unveil new therapeutic targets for PTSD and MD.

Table des matières

Résumés 4

Acronymes 11

Publications et communications 12

Introduction 13

Trouble de stress post traumatique - TSPT . . . 17
Historique . . . 17
Épidémiologie . . . 18
Étiologie et diagnostic . . . 19
Évolution du diagnostic du TSPT . . . 19
Facteurs de risques . . . 22
Traitements . . . 23
Psychothérapies . . . 24
Traitements pharmacologiques . . . 25
Stimulation cérébrale . . . 25
Corrélats neurobiologiques associés au TSPT . . . 26
Altération de l'axe corticotrope . . . 26
De la réponse adaptative... . . . 26
... À l'état pathologique . . . 28
Altérations neuronales . . . 28
Amygdale . . . 29
Cortex préfrontal . . . 32
Hippocampe . . . 33
Perturbations de la connectivité des réseaux . . . 36
Modèles animaux de TSPT . . . 38
Stress prolongé unique . . . 39
Exposition à un prédateur/stress psychosocial . . . 40
Chocs électriques imprédictibles . . . 41

Dépression majeure - DM . . . 43
Généralité et épidémiologie . . . 43
Diagnostic . . . 43
Étiologie . . . 44
Hérédité . . . 44
Hypothèses biologiques de la DM . . . 45
Traitements . . . 46
Corrélats neurobiologiques de la DM . . . 46
Neurotransmission et neuroplasticité . . . 46
Altération de l'axe corticotrope . . . 47
Altérations des circuits neuronaux . . . 47
Cortex préfrontal . . . 47
Hippocampe . . . 48
Perturbations des réseaux larges . . . 48
Neurogenèse hippocampique adulte - NHA . . . 50
Neurogenèse adtulte : défninition . . . 50
Niches neurogéniques et devenir des cellules souches . . . 52
Différentiation et migration neuronale . . . 52
Maturation neuronale . . . 54
Facteur régulant la NHA : le stress . . . 55
Implication fonctionnelle de la NHA . . . 57
Rôle de la NHA dans les fonctions cognitives . . . 58
Séparation de patterns . . . 58
Flexibilité cognitive . . . 60
Implication dans la réponse au stress et la régulation des émotions . . . 62
La NHA dans les maladies psychiatriques liées au stress . . . 66
NHA et dépression . . . 66
La NHA dans la DM . . . 66
Effets antidépresseurs et NHA . . . 66
Les mécanismes neurobiologiques au travers desquels la NHA diminuerait les symptômes de la DM . . . 68
La NHA et le trouble de stress post traumatique . . . 69
Existe-t-il un lien apparent entre la NHA et le développement du TSPT ? 69
La NHA et la réponse au stress . . . 70
La NHA et l'analyse contextuelle . . . 70
Conditionnement de peur et extinction : implication de la NHA . . . 71
Mécanismes neurobiologiques au travers desquels la NHA diminuerait les symptômes du TSPT . . . 73
Objectifs . . . 76

Étudier l'effet d'une augmentation de la NHA dans la résilience au stress dans un modèle murin de TSPT . . . 76
Étudier l'effet d'une augmentation de la NHA dans la résilience au stress dans un modèle murin de DM . . . 78

Résultats **80**
Article 1 - Increasing adult hippocampal neurogenesis promotes resilience in a mouse model of depression . . . 81
Article 2 - Enhancing adult hippocampal neurogenesis promotes stress resilience associated with modifications of the hippocampus-infralimbic pathway in an animal model of PTSD . . . 107

Discussion **155**
Ablation du gène pro-apoptotique Bax dans les cellules souches neuronales . . . 155
La délétion du gène Bax induit une augmentation de la survie des nouveaux neurones et de leur maturation dans un modèle animal de TSPT . . . 156
La délétion du gène Bax induit une augmentation de la survie des nouveaux neurones et de leur maturation dans un modèle de DM . . . 157
Augmentation de la NHA dans un modèle de TSPT . . . 160
La stimulation de la NHA induit une résilience au stress aigu . . . 160
La stimulation de la NHA est associée à une normalisation de l'activité des régions du circuit de la peur . . . 162
La stimulation de la NHA favorise l'extinction des réponses de peur via le recrutement des projections HPCv-IL . . . 164
Conclusion générale TSPT . . . 167
L'augmentation de la NHA dans un modèle de DM . . . 168
L'augmentation de la NHA prévient partiellement l'apparition des comportements dépressifs . . . 168
L'augmentation de la NHA prévient les déficits d'inhibition . . . 169
Conclusion générale DM . . . 171
Conclusion générale . . . 172

Bibliographie **173**

Annexes **194**
Animal models of major depression : drawbacks and challenges . . . 194
Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects . . . 221

Table des figures

1 Axe corticotrope 27
2 Circuit neuronal de la peur chez l'humain et la souris 30
3 Visualisation de la neurogenèse adulte 51
4 Devenir des cellules souches et marqueurs de différenciation 53
5 Afférences et efférences des nouveaux neurones au cours de leur croissance . 54
6 Facteurs qui régulent la neurogenèse adulte 56
7 Fonction de la neurogenèse dans la séparation de patterns 59
8 Les nouveaux neurones régulent l'activité globale de l'hippocampe 61
9 Schéma simplifié des projections de l'hippocampe 63
10 Le circuit DG-CA3 de l'hippocampe 64

Acronymes

ACTH : homornone adrénocorticotrope
ADN : l'acide desoxyribonucleique
BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BLA : amygdale basolatérale
BNST : lit de la strie terminale
BrdU : bromodésoxyuridine
CA : corne d'Ammon
CE : cortex entorhinal
CeA : amygdale centrale
Cel : amygdale centrale latérale
Cem : amygdale centrale médiale
CEN : réseau central exécutif
CG : cellule granulaire
CPF : cortex préfrontal
CPFvm : cortex préfrontal ventromédian
CRH : corticolibérine
CSN : cellules souches neuronales
CCA : cortex cingulaire antérieur
CCAd : cortex cingulaire antérieur dorsal
DBS : stimulation profonde du cerveau
DCX : doublecortine
DG : gyrus denté
DM : dépression majeure
DMN : réseau de mode par défaut
DSM : diagnostic and statistical manual of mental disorders
EMDR : eye movement desenzitization response
GFAP : protéine acide fibrillaire gliale
HPA : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, axe corticotrope
HPC : hippocampe
HPCv, : hippocampe ventral
IL : cortex infralimbique (rongeurs)
IMAO : inhibiteurs de la monoamine-oxydase
IRMf : imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
KKC2 : transporteur membranaire de cation
LA : amygdale latérale
LEC : cortex enthorinal latéral
MEC : cortex enthorinal médial
NKKC1 : transporteur membranaire de cation
NHA : Neurogenèse hippocampique adulte
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
PAG : substance grise périaqueducale
PET : tomographie à émission de positons
PrL/Pl : cortex prélimbique (rongeurs)
SN : réseau de la saillance
IRNS : inhibiteur de la recapture de la noradrénaline
IRSS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
SVZ : la zone subventriculaire
SGZ : la zone subgranulaire
TMS : stimulation magnétique transcrânienne
rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétée
TIP : la thérapie interpersonnelle
TRD : forme résistante de dépression majeure
TrKb : récepteur tyrosine kinase
TSPT : trouble de stress post-traumatique
UCMS : stress chronique imprédictible modéré
5-HT : sérotonine

Publications et communications

Publications

1. Animal models of major depression : drawbacks and challenges - *Neural Transm (2019)*
2. Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects - *Curr Opin Pharmacol (2020)*
3. Increasing adult hippocampal neurogenesis promotes resilience in a mouse model of depression - *Cells (2021)*
4. Enhancing adult hippocampal neurogenesis promotes stress resilience associated with modifications of the hippocampus-infralimbic pathway - *en préparation*
5. Efficacy of chronic ultrasound neurostimulation on behaviors and distributed brain metabolism in depressive-like mice - *bioRxiv (2018)*

Communication orale

— Increasing hippocampal neurogenesis reverses the trauma-related phenotype induced by acute stress in a mouse model - *SFR FED 4226, Tours, France (2020)*

Communications affichées

1. The involvement of adult hippocampal neurogenesis in the resilience to post traumatic stress disorder in a mouse model - *Eurogenesis, Bordeaux, France (2018)*
2. Enhancing adult hippocampal neurogenesis promotes stress resilience associated with modifications of the hippocampus-infralimbic pathway - *Meeting of the European Brain and Behaviour Society (EBBS), Lausanne, Suisse (2021)*

Introduction

Le trouble de stress post traumatique (TSPT) est une pathologie psychiatrique qui peut survenir à la suite du vécu d'un événement émotionnellement traumatisant, regroupant ainsi des évènements variés tels qu'une agression physique ou sexuelle, un accident de voiture ou encore des évènements à caractère plus psychologiques comme le fait d'être témoin d'une agression. Le TSPT est caractérisé par l'apparition de symptômes persistants qui vont handicaper la vie quotidienne des personnes atteintes : on retrouve ainsi une reviviscence involontaire du traumatisme et une hyper-vigilance, qui par la suite vont amener les individus à éviter tout ce qui pourrait leur rappeler le trauma et induire un stress. Il est maintenant bien établi que les personnes souffrant de TSPT présentent des troubles cognitifs reflétant un défaut d'inhibition des réponses de peur ainsi que des troubles mnésiques. Il est souvent proposé comme hypothèse qu'un défaut d'analyse contextuelle et un déficit d'extinction des réponses de peur seraient à l'origine des symptômes observés (1). Cette hypothèse est appuyée par le fait que l'on retrouve généralement chez les patients des altérations morphologiques et fonctionnelles de régions impliquées dans ces fonctions, telles que le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe. En effet, il semble que le TSPT soit caractérisé par un défaut d'activité des régions cérébrales impliquées dans l'inhibition des réponses de peur, à l'inverse celles impliquées dans l'expression de la peur semblent hyperactives. Associé à cela, on observe généralement des altérations de l'hippocampe, région particulièrement importante dans l'analyse du contexte et donc nécessaire dans la mise en place des réponses comportementales appropriées en fonction de l'environnement. L'hippocampe, au-delà de son rôle clé dans la discrimination contextuelle, est impliqué dans l'apprentissage, la mémoire, ainsi que dans les réponses au stress notamment via ses connexions étroites avec des régions du système limbique comme l'amygdale, l'hypothalamus et le noyau accumbens, ainsi que du système para-limbique comprenant le cortex préfrontal. De manière intéressante, l'hippocampe est l'une des seules régions cérébrales où l'on observe la création de nouveaux neurones à l'âge adulte chez les mammifères, un processus appelé « neurogenèse hippocampique adulte » (NHA). Du fait de leur originalité, ces nouveaux neurones ont reçu un intérêt croissant depuis leur découverte, révélant ainsi leur rôle dans de nombreuses fonctions hippocampo-dépendantes, telles que la régulation du stress et des réponses de peur, l'apprentissage, ainsi que la mémoire spatiale et la discrimination contextuelle. De nombreux facteurs extrinsèques peuvent moduler les niveaux de NHA : l'enrichissement, l'exercice physique et les traitements antidépresseurs permettent d'augmenter la NHA, mais les nouveaux neurones semblent être particulièrement sensibles au stress puisque le stress chronique ou aigu peut induire une diminution de tous les stades de développement de la NHA, de la prolifération à la maturation. Ainsi, le stress induit une altération de l'intégrité de la NHA, mais est aussi impliqué dans l'étiologie de certaines pathologies psychiatriques telles que la dépression majeure (DM) ou le TSPT. Par ailleurs, la plupart des traitements antidépresseurs augmentent la NHA, et plus qu'un évènement concomitant, l'augmentation de la NHA induite par les antidépresseurs semble être nécessaire et suffisante à certains effets

thérapeutiques. Ces observations ont donné lieu à l'hypothèse neurogénique des troubles liés au stress, selon laquelle la NHA participerait au développement et/ou à la persistance des symptômes dans le cadre de pathologies liées au stress. D'ailleurs, alors que la suppression de la NHA ne suffit pas à induire un phénotype dépressif ou anxieux chez le rongeur, elle favorise la vulnérabilité au stress. À l'inverse, la stimulation de la NHA semble promouvoir une certaine résilience au stress chronique. Bien que ces mêmes observations n'ont été que peu étudiées dans le cas d'un stress aigu, il semble qu'une augmentation non-spécifique de la NHA, par enrichissement ou par l'utilisation de certaines molécules pharmacologiques, permette de diminuer les symptômes une fois que ceux-ci sont apparus dans certains modèles rongeurs de TSPT (2, 3).

Au vu de ces observations, nous avons tout d'abord émis l'hypothèse qu'une stimulation de la NHA avant un stress aigu pourrait empêcher l'apparition des symptômes ou diminuer leur sévérité en favorisant la résilience. La résilience est un terme emprunté à la physique et qui correspond à la capacité d'un materiau de se deformer, se plier sans rompre suite à un choc. Ce terme a été ensuite repris dans le cadre des sciences humaines (biologie, psychologie) comme la capacité de l'organisme ou de l'individu à s'adapter, face au stress par exemple, et donc à surmonter les perturbations afin de maintenir ou rétablir l'équilibre homéostatique et ne pas tomber dans un état pathologique.

La NHA jouant un rôle de régulation de l'activité globale de l'hippocampe et ayant une place prépondérante dans les fonctions perturbées dans le TSPT, son augmentation pourrait favoriser la mise en place de stratégies d'analyse et d'adaptation appropriées face à une situation de stress intense et ainsi promouvoir la résilience. Pour étudier cela, nous avons utilisé une souche de souris transgénique chez laquelle l'expression du gène pro-apoptotique Bax peut être arrêtée de façon sélective dans les cellules exprimant la nestine via l'expression de la recombinase CreERT. La recombinase n'est active que sous l'action du tamoxifène et l'excision du gène Bax suite à l'injection de tamoxifène permet ainsi d'induire une augmentation de la survie neuronale et donc une augmentation de la NHA (4, 5). Afin de modéliser le TSPT chez la souris, nous avons utilisé un modèle de conditionnement de peur contextuelle basé sur l'application de chocs électriques imprédictibles de forte intensité. Ce modèle est souvent utilisé en préclinique puisqu'il respecte certains critères de validité nécessaires lorsque l'on étudie des pathologies sur des modèles animaux. Le traumatisme est ici modélisé via l'application de chocs électriques imprédictibles de forte intensité et cela induit des changements comportementaux similaires à ceux retrouvés en clinique dans le TSPT, tels qu'une anxiété accrue, des troubles du sommeil, des déficits mnésiques ainsi que des réponses de peur intenses qui se généralisent avec le temps face à des stimuli et contextes non-prédictifs de l'évènement aversif (6–10). Enfin, ce modèle propose une validité prédictive, puisque les traitements antidépresseurs couramment utilisés en clinique permettent de réduire les symptômes (6, 9). L'objectif principal de cette partie était d'observer en premier lieu si l'augmentation de la NHA promouvait la résilience face à un stress intense, notamment

sur les dimensions altérées dans le TSPT, telles que l'anxiété, la mémoire, l'évitement et les réponses de peur. Par la suite, nous avons souhaité évaluer quels mécanismes neurobiologiques étaient associés aux changements comportementaux observés suite à l'augmentation de la NHA, notamment via l'étude des circuits neuronaux impliqués dans les réponses de peur et l'analyse contextuelle. Puisque les projections de l'hippocampe ventral vers le cortex préfrontal ventromédian (CPFvm ou cortex infralimbique, IL, chez le rongeur) sont particulièrement impliquées dans l'inhibition des réponses de peur et que les traitements actuels de première intention dans le TSPT sont basés sur l'extinction des réponses de peur, nous nous sommes ensuite focalisés sur l'activité de ces projections dans notre modèle.
En parallèle, puisque le rôle de la NHA a été particulièrement étudié dans le cadre de la dépression majeure (DM) et dans la réponse au stress chronique, nous souhaitions évaluer grâce au même modèle murin transgénique (iBax) l'effet d'une stimulation de la NHA avant le début d'un protocole de stress chronique imprédictible (UCMS) sur l'apparition des symptômes liés à l'humeur, tels que l'anxiété, l'anhédonie et la résignation. En effet, la plupart des études se sont penchées sur l'implication des nouveaux neurones dans la rémission des symptômes anxiodépressifs une fois ceux-ci apparus (11, 12). Néanmoins, de nombreux facteurs qui augmentent la NHA favorisent aussi la résilience au stress et nous voulions ainsi observer si une stimulation spécifique de la NHA, avant le stress, était suffisante pour protéger contre l'apparition des symptômes. D'autre part, bien que n'étant pas au centre de la symptomatologie de la DM, les déficits cognitifs semblent être des symptômes récurrents et handicapants (13). C'est pourquoi nous avons évalué l'impact d'une augmentation de la NHA sur l'inhibition et la flexibilité cognitive à travers un test de piscine de Morris dans notre modèle murin d'UCMS.

Trouble de stress post traumatique - TSPT

Historique

De nombreuses personnes sont à un moment de leur vie amenées à vivre un évènement émotionnellement fort et traumatisant. Pour certaines, la trace émotionnelle est tellement intense que cela entraine le développement d'un état anxieux chronique, aujourd'hui appelé trouble de stress post traumatique (TSPT). Bien que cette appellation ne soit apparue que récemment, la description de ce trouble n'est pas nouvelle : depuis l'antiquité, de nombreux écrits traitent de syndromes que l'on pourrait aujourd'hui qualifier de TSPT. En effet, la souffrance due à un traumatisme est un phénomène ancien. Les premiers documents narrant les conséquences de tels traumatismes remontent à l'antiquité avec notamment certains récits légendaires, tels que l'épopée de Gilgamesh (2200 avant JC) ainsi que l'Iliade d'Homère. Dans ces œuvres, les auteurs dépeignent la peur de soldats face à l'horreur de la guerre, de la violence et de la proximité imminente de la mort. Par ailleurs, dans son « Histoire », Hérodote narre l'histoire d'un soldat athénien qui, alors même qu'il n'avait pas été blessé personnellement, développa une cécité suite à une bataille sanglante. Hippocrate, dans le « Traité des songes »(420 avant JC), fait part de cauchemars et de phénomènes de reviviscence chez certains soldats. Ces descriptions des symptômes observés chez ces soldats rencontrent un certain écho avec le diagnostic actuel du TSPT. En effet, la reviviscence du traumatisme fait partie intégrante du diagnostic tel qu'il est décrit dans le manuel diagnostique de référence, le DSM V (14).

On commence réellement à parler de syndrome lié à un traumatisme au 17e siècle suite aux différentes périodes de guerres et à l'existence de soldats survivants qui présentaient certains troubles communs, tels qu'une anxiété accrue, un sentiment de mal-être ou encore des cauchemars. On voit alors apparaitre différentes appellations d'un trouble potentiellement unique : le syndrome du vent de boulet, la *battle fatigue*, le *shell shock* (« choc des tranchés »), la nostalgie, le syndrome post-Vietnam ou encore plus récemment le syndrome de la guerre du Golfe. Le terme générique de « névrose traumatique » ne fut posé qu'en 1888 par Oppenheim pour décrire une symptomatologie commune observée chez des personnes accidentées lors de la construction des chemins de fer. Ce terme perdurera de nombreuses années et sera repris surtout par les psychanalystes, notamment Freud. Il faudra ensuite attendre plus d'un siècle pour que la dénomination actuelle de « trouble de stress post traumatique »fasse son apparition dans un manuel de diagnostic clinique, le DSM III (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*) en 1980 ; cette dénomination est encore présente aujourd'hui bien que les critères diagnostiques aient été successivement modifiés dans les nouvelles versions du DSM. Depuis quelques années, on observe une prise en considération accrue de ce trouble qui jusqu'à présent était peu connu du grand public et se rapportait principalement aux traumatismes relatifs à la guerre. En effet, assez récemment, les différents attentats que nos pays ont connus ont mis plus en avant cette pathologie retrouvée

d'une part chez les personnes ayant été des victimes directes, mais aussi via l'apparition de symptômes dans les corps de métiers aidants tels que les pompiers, les ambulanciers ou les policiers. On observe ainsi une prise de conscience collective des ravages que peut engendrer un traumatisme, ainsi qu'une évolution positive dans la prise en charge des personnes atteintes de ce trouble.

Épidémiologie

L'apparition d'un diagnostic clinique précis a permis de dépister plus facilement les personnes souffrant de TSPT, amenant ainsi à une meilleure prise en charge par les institutions médicales. Aujourd'hui, on estime le risque d'être confronté à un évènement traumatique sur la vie entière à 61% pour les hommes et 51% pour les femmes aux États-Unis (15), et de 30% en moyenne en Europe (16). Cependant, un évènement violent, qu'il soit physique ou psychologique, n'est pas perçu de la même manière par chacun, et ainsi chaque personne réagit différemment en développant ou non un TPST. En conséquence, la fréquence d'apparition d'un TSPT est inférieure à celle de vivre un traumatisme : la prévalence sur la vie entière retrouvée en Amérique du Nord se situe entre 6,8 et 9,2% (15, 17, 18) avec un score plus important chez les femmes (de 10,4% à 13% selon les études) par rapport aux hommes (de 5% à 6,2%). Les études épidémiologiques se focalisant sur la population européenne présentent un pourcentage inférieur allant de 0,9% chez les hommes à 2,9% chez les femmes. Il est important de noter que cette prévalence varie considérablement selon la population considérée : ainsi une étude menée sur une population sud-africaine (Xhosa) ayant une forte prévalence d'exposition à un évènement traumatisant (94%), montre que 20% des sujets présentent les critères diagnostiques du TSPT (19). De même, la prévalence la plus importante observée dans une population (39,1%) se retrouve chez des vétérans ayant été exposés au combat (20). En plus du facteur de genre, la probabilité de développer un TSPT varie selon le type de trauma : les probabilités respectives pour les hommes et les femmes sont de 65% et 46% après un viol, 2% et 22% à la suite d'une agression physiques ou encore 6% et 9% après un accident (15). On notera donc que la prévalence n'est pas homogène selon les populations observées et que ces taux peuvent varier avec les normes socioculturelles, le risque de catastrophes naturelles ou encore l'état belligérant des pays. De plus, il est apparent qu'un TSPT n'apparaît pas automatiquement à la suite d'un traumatisme, il semble donc que son développement soit sous-tendu par certains facteurs de vulnérabilité qui sont pour l'heure encore peu connus. Enfin, les comorbidités liées à ce trouble sont multiples, la plupart appartenant à la sphère affective, telles que la dépression majeure, l'anxiété généralisée, le trouble panique, la dysthymie ou encore l'agoraphobie (16, 18, 21).

Étiologie et diagnostic

Évolution du diagnostic du TSPT

Le TSPT est une pathologie handicapante qui se place comme un problème de santé majeur. Ce handicap va se traduire par des syndromes caractéristiques pouvant varier en intensité et en fréquence d'apparition. Ces symptômes s'illustrent par un mal-être persistant, une reviviscence involontaire de l'évènement et un émoussement affectif, conduisant à un évitement de tout ce qui pourrait rappeler l'événement traumatique.

Dans la première version du DSM, l'accent était mis sur une peur intense induite par un évènement traumatique qui ne soit pas observé normalement dans la vie quotidienne : de ce fait, le traumatisme était considéré comme extraordinaire et induisait logiquement des symptômes extraordinaires regroupés sous le terme d'état de stress intense. Les critères diagnostiques à cette époque faisaient état de symptômes de reviviscence, d'émoussement affectif et de symptômes d'hyperactivité (trouble du sommeil, anxiété accrue, trouble de la concentration). Ainsi, au premier abord, les symptômes du TSPT étaient perçus comme une réponse normale à un évènement anormal. En effet, en étant confronté à un événement si violent et rare, la logique voulait que la seule réponse physiologique possible soit cet état de stress intense. Cependant, au fur et à mesure des rééditions du DSM, cette dichotomie entre stress commun et catastrophe s'est atténuée, laissant la place au trauma psychologique, à la vulnérabilité et la capacité de chacun de réagir face à un stress quel qu'il soit. Ainsi, il n'est pas rare de nos jours de diagnostiquer des personnes suite à des évènements plus courants ; on peut citer comme exemple la mort d'un proche, le fait d'avoir été témoin d'une agression dans la rue ou un accident de la route.

Après de multiples remaniements, nous sommes aujourd'hui à la cinquième version du DSM dans lequel le TSPT, bien qu'ayant la même appellation, présente des critères diagnostiques qui ont évolué, notamment dans son étiologie (Box 1)(14). L'évènement à l'origine du développement de cette pathologie n'est plus seulement un évènement extraordinaire qui entrainerait la même réponse chez tous les individus, mais au contraire l'accent est mis sur le vécu subjectif du trauma, perçu différemment, mais entrainant des syndromes communs. Il est courant d'observer un trouble de stress aigu le premier mois suivant un traumatisme, défini par l'apparition transitoire de symptômes similaires à ceux retrouvés dans le TSPT, tels que des pensées intrusives, un évitement ou encore une anxiété exagérée. Ce trouble n'est cependant pas prédictif du développement d'un TSPT, qui lui est caractérisé par la durée anormalement prolongée de ces symptômes au-delà d'un mois. Ainsi, si on estime qu'une majorité de personnes développent un état de choc immédiatement après l'évènement, seulement une fraction développera un état pathologique durable.

Box 1 | Critères diagnostiques du DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - cinquième édition - 2013)

A. Avoir été confronté à la mort ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles en étant directement exposé ou en ayant été témoin d'un ou plusieurs évènements traumatisants, ou encore si un proche a vécu un traumatisme ou a disparu, dans tous les cas l'évènement doit avoir été violent et/ou accidentel.

B. Présence d'un ou plusieurs symptômes d'intrusion associés à un ou plusieurs évènements traumatisants, qui sont apparus après que le ou les évènements traumatisants se soient produits :
rêves récurrents dont le contenu ou les émotions, ou les deux, sont liés à l'évènement et qui provoquent un sentiment de détresse ;
souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants du ou des évènements traumatisants ; réactions dissociatives (rappels d'images, flash-back) au cours desquelles la personne se sent ou agit comme si l'évènement traumatisant se reproduisait ;
sentiment intense ou prolongé de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'évènement traumatisant ;
réactions physiologiques marquées lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect du ou des évènements traumatisants.

C. Évitement persistant des stimuli associés à un ou plusieurs évènements traumatiques, ayant débuté après que celui-ci ou ceux-ci se soient produits, comme l'indique au moins un des symptômes suivants :
évitement ou tentative d'évitement des souvenirs, pensées ou sentiments relatifs a l'évènement traumatisant ou qui y sont étroitement associés, et qui provoquent un sentiment de détresse ;
évitement ou tentative d'évitement des rappels externes (personnes, endroits, conversations, activités, objets, situations) qui ramènent à l'esprit des souvenirs, pensées ou sentiments pénibles relatifs à l'évènement traumatisant ou qui y sont étroitement associés, et qui provoquent un sentiment de détresse.

D. Altérations des cognitions et de l'humeur associées à un ou plusieurs évènements traumatiques, qui ont commencé ou ont empire après la survenue du ou des évènements traumatiques, comme l'indiquent au moins deux des symptômes suivants :
incapacité de se souvenir d'éléments importants du ou des évènements traumatiques (typiquement en raison d'une amnésie dissociative et non pas à

cause d'autres facteurs comme un traumatisme crânien, ou la consommation d'alcool ou de drogues) ;

croyances ou attentes négatives, persistantes et exagérées à propos de soi-même, d'autrui ou du monde, (« Je suis une mauvaise personne », « On ne peut faire confiance a personne. », « Le monde entier est dangereux. », « Tout mon système nerveux est détruit de façon permanente » ;

idées déformées persistantes concernant la cause ou les conséquences de l'évènement traumatisant qui poussent la personne à se blâmer ou à blâmer autrui ;

état émotionnel négatif persistant (peur, horreur, colère, culpabilité, ou honte) ; réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités ;

sentiments de détachement ou de devenir étranger par rapport aux autres ; incapacité persistante de ressentir des émotions positives.

E. Profondes modifications de l'état d'éveil et de la réactivité associées à un ou plusieurs évènement traumatiques, qui ont commencé ou ont empire après que l'évènement traumatisant s'est produit, comme l'indiquent au moins deux des symptômes suivants :

irritabilité et accès de colère (avec peu ou pas de provocation) qui s'expriment typiquement sous forme d'agression verbale ou physique envers des personnes ou des objets ;

comportement irréfléchi ou autodestructeur ; hypervigilance ; réaction de sursaut exagéré ;

problèmes de concentration ;

troubles du sommeil.

F. La perturbation (les symptômes décrits aux critères B, C, D et E) dure plus d'un mois.

G. La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une incapacité importante dans les dimensions sociales, professionnelles, ou toute autre dimension importante du fonctionnement.

H. La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (par ex. médicament ou alcool) ou à une autre affection.

En plus de ces différents critères diagnostiques, les individus peuvent exprimer des symptômes dissociatifs de dépersonnalisation ou de déréalisation s'illustrant par une expérience de détachement de soi-même, d'être un spectateur extérieur à son corps ou encore un sentiment persistant que l'environnement n'est pas réel. Si l'ensemble des critères n'apparait que six mois après l'évènement on considère qu'il s'agit d'un TSPT avec début différé.

Facteurs de risques

En moyenne, les symptômes du TSPT disparaissent après quelques mois. Cependant, dans un quart des cas, cela peut se poursuivre au-delà de cinq ans, avec l'apparition de nombreuses comorbidités (18, 22). Bien que la prévalence d'être exposé à un seul évènement traumatique soit environ de 60% et à plus de trois évènements de 31%, on estime que la prévalence de développer un TSPT est de 1,3 à 12,2%. Ces données amènent à penser que certains facteurs de vulnérabilité entrent en jeu dans le développement ou non d'un TSPT. On peut distinguer ainsi les facteurs de vulnérabilité pré-traumatiques et les facteurs péri- ou post-traumatiques.

Les facteurs pré-traumatiques regroupent les différences liées aux variables sociodémographiques (sexe, statut marital, niveau intellectuel), aux antécédents psychologiques et familiaux, ou encore aux traumatismes vécus auparavant. Comme précédemment évoqué, il existe tout d'abord une différence liée au genre, ainsi les femmes semblent plus vulnérables à développer un TSPT, le sex-ratio étant de deux femmes pour un homme, et cela ,malgré un risque plus faible de faire l'expérience d'un évènement traumatique (23). Le score de QI semble aussi permettre de prédire le risque d'être confronté à un évènement traumatique ainsi que la sévérité des symptômes du TSPT (24). Par ailleurs, les antécédents psychiatriques sont aussi considérés comme des facteurs de susceptibilité : plusieurs méta-analyses ont en effet observé que les personnes ayant des antécédents familiaux et personnels de pathologies psychiatriques étaient plus promptes à présenter des symptômes de TSPT. De même, un lien a été observé entre le vécu d'un traumatisme antérieur et l'apparition des symptômes du TSPT (25–27). Enfin, certains facteurs psychophysiologiques ont été mis en évidence : des études sur des populations à risque, notamment les pompiers, montrent qu'une augmentation de la conductance de la peau et des réactions de sursaut face à des sons de forte intensité, de même qu'un défaut d'extinction des réponses de peur conditionnées, étaient parfois associés à un risque accru de développer des symptômes de TSPT (28, 29). Enfin, certains traits de personnalité semblent être associés à la vulnérabilité à développer un TSPT, puisque les comportements d'évitement et d'autocritique sont des facteurs de risque alors que la confiance en soi et la capacité à garder le contrôle de la situation sont des facteurs de résilience (30).

Les facteurs péri-traumatiques se définissent par le fait qu'ils interviennent durant l'événement traumatisant ou dans la suite immédiate. Il s'agit de facteurs tels que le type et la sévérité du traumatisme ainsi que la réaction de détresse et d'effroi ressentie par la personne et donc de manière indirecte la capacité de cette personne à gérer sa réaction de stress durant la situation. Ainsi, certains types de traumatismes semblent induire plus facilement des symptômes de TSPT, comme les agressions physiques et sexuelles (15, 17, 25). La répétition et l'intensité de l'agression sont associées à un risque plus élevé de développer un TSPT (26, 31–34). La douleur ressentie lors du traumatisme ou dans la suite immédiate de l'évènement semble aussi associée à la sévérité des symptômes (35). De manière intéressante, il existe des

facteurs de risque intrinsèques à chacun tels que des facteurs génétiques ou des différences fonctionnelles et morphologiques dans certaines régions cérébrales. Ainsi, certains gènes semblent être associés à la résilience ou à la vulnérabilité au TSPT et on estime ainsi que les facteurs génétiques jouent un rôle à hauteur de 30% à 40% dans la vulnérabilité à développer certains symptômes. Malgré certaines preuves supportant une prédisposition génétique, peu d'études se sont focalisées sur la mise en évidence de cibles génétiques précises. Ainsi, une trentaine d'études ont recherché une association entre certains gènes impliqués dans les systèmes neurobiologiques généralement altérés dans le TSPT et l'apparition des symptômes. La majorité d'entre elles ont ciblé les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques (36). Cependant, il ressort également de ces études une association entre le TSPT et des marqueurs de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (KKBP5, GCCR, CNR1), des gènes d'intérêt associés au système noradrénergique (NPY, DBH) ou encore des neurotrophines comme le BDNF (37). De plus, les patients TSPT présentent des modifications fonctionnelles et morphologiques des régions impliquées dans les réponses de peur comme l'amygdale, le cortex préfrontal et l'hippocampe. Bien que la relation causale entre ces altérations et l'apparition des symptômes après le trauma reste à définir, des études d'imagerie ont mis en évidence qu'une sur-réactivité de l'amygdale ou du cortex cingulaire antérieur, une diminution de l'activité hippocampique (38–40) ou encore un volume hippocampique plus faible pouvaient être associés à l'apparition des symptômes (41, 42). Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux déterminer les réseaux neuronaux impliqués dans cette pathologie.

Traitements

Plusieurs alternatives existent quant au traitement du TSPT et les principales recommandations des autorités référentes préconisent généralement les thérapies cognitives d'exposition en première ligne. Cependant, l'*eye movement desensitization and reprocessing* (EMDR) ou certaines thérapies n'incluant pas d'exposition ont prouvé leurs bienfaits. Il est parfois recommandé de prescrire un traitement pharmacologique conjointement ou à la place des thérapies non-médicamenteuses : ainsi, les 4 molécules principalement prescrites en traitement chronique sont la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine. Par ailleurs, d'autres molécules pharmacologiques testées ont démontré une bonne efficacité, notamment les antidépresseurs atypiques, les antagonistes adrénergiques, les antipsychotiques ou encore les benzodiazépines. Malheureusement, on estime qu'environ 50% des patients n'atteignent pas une rémission totale et continuent à ressentir divers symptômes malgré les traitements pharmacologiques (43). Il est donc nécessaire d'améliorer notre compréhension des mécanismes précis qui sous-tendent cette pathologie afin de pouvoir traiter efficacement les personnes souffrant de ce trouble.

Psychothérapies

L'American Psychological Association (APA) recommande quatre thérapies dans le traitement du TSPT : les thérapies cognitivo-comportementalistes (44, 45), les thérapies cognitives processionnelles (46), les thérapies cognitives (47) et les thérapies d'exposition prolongée (48). En plus de ces principales thérapies, l'efficacité de l'EMDR a largement été démontrée (49). La psychothérapie est le traitement privilégié dans le cadre du TSPT, bien que souvent associé à un traitement pharmacologique permettant de potentialiser ses effets. Ces thérapies sont principalement développées afin de diminuer les symptômes intrusifs, l'anxiété ou encore l'hypervigilance. Dans ce but, les patients sont amenés à travailler sur leurs souvenirs du traumatisme afin d'apprendre à gérer leurs émotions négatives et à adapter leurs réponses émotionnelles face au contexte. Ces thérapies sont majoritairement centrées sur les dysfonctionnements cognitifs et visent à améliorer les cognitions erronées via un travail actif du patient. Les thérapies basées sur la ré-exposition au traumatisme ont montré une efficacité particulière dans le traitement du TSPT et sont basées sur le modèle neurobiologique du TSPT selon lequel l'évènement traumatique entraine un conditionnement de peur dont l'extinction est insuffisante ; le but est donc de rétablir ce phénomène d'extinction afin de diminuer les réponses de peur inadaptées. Ces thérapies tentent de reproduire ce mécanisme d'extinction en ré-exposant le patient à son traumatisme, souvent par l'intermédiaire d'un récit traumatique qui permet à la personne de revivre cette expérience consciemment, mais cette fois-ci dans le cadre privilégié de la psychothérapie. Bien que n'étant pas reconnue comme un traitement de première ligne du TSPT, la thérapie interpersonnelle (TIP) développée dans les années 1970, à l'origine pour le traitement de la dépression (50, 51), a également démontré une réelle efficacité dans le TSPT (52). Il s'agit d'une thérapie limitée dans le temps favorisant l'autonomisation du patient et écartant le risque de dépendance vis-à-vis du psychothérapeute. La TIP se distingue des thérapies cognitives habituellement préconisées, car elle se concentre non pas sur les processus cognitifs et la ré-exposition au traumatisme, mais sur les interactions relationnelles et les conflits interpersonnels qui sont susceptibles de favoriser l'apparition ou d'entretenir les symptômes d'anxiété, d'évitement et de repli social observés dans le TSPT (53). Enfin, la technique d'EMDR a été découverte par hasard dans les années 1980 par la clinicienne Francine Shapiro qui a observé une diminution de ses émotions négatives lorsqu'elle effectuait des mouvements oculaires rapides bilatéraux. La séance se compose d'une première phase de désensibilisation induite par des mouvements oculaires bilatéraux et durant cette phase, le patient se remémore l'évènement traumatique. Puis il est demandé au patient d'associer une émotion positive à cet évènement. Ce protocole semble induire une diminution des émotions négatives associées à l'évènement traumatique. De nombreuses méta-analyses ont mis en lumière une efficacité avérée de cette méthode avec une taille d'effet importante et des bénéfices comparables à ceux que l'on retrouve avec des thérapies plus communes telles que les thérapies cognitivo-comportementales (49, 54–57)

Traitements pharmacologiques

À l'heure actuelle, seulement deux molécules sont approuvées par les autorités de la Food and Drug Administration dans le traitement du TSPT : la sertraline et la paroxétine, faisant toutes deux parties de la classe des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS). Cependant, de nombreuses autres médications ont prouvé leur efficience dans le traitement de cette pathologie. Les antidépresseurs IRSS sont les traitements pharmacologiques de première intention les plus prescrits : en empêchant la recapture de la sérotonine, ils induisent une augmentation de sa concentration dans la fente synaptique et permettent ainsi de potentialiser la neurotransmission sérotoninergique parfois modifiée chez les patients. Cependant, bien qu'efficace pour diminuer la sévérité des symptômes dans des essais contrôlés randomisés, seulement 30% des patients présentent une rémission totale avec ce traitement (43, 58, 59). La physiopathologie du TSPT est complexe et de nombreux systèmes sont perturbés, tels que les systèmes monoaminergiques, GABAergiques, glutamatergiques ou encore cannabinoides. Outre les antidépresseurs jouant sur la libération monoaminergique, les effets thérapeutiques des benzodiazépines, de la kétamine, des antagonistes adrénergiques ou encore des neuroleptiques ont été testés. Les benzodiazépines sont principalement prescrites pour leur effet calmant et notamment pour les symptômes de troubles du sommeil, d'hyper-anxiété ou d'hyper-vigilance, alors que les antipsychotiques comme la rispéridone sont souvent utilisés comme adjuvant des antidépresseurs, bien que leur réelle efficacité soit encore débattue (59, 60).

Stimulation cérébrale

Les traitements de première intention induisent une rémission seulement chez certains patients mais reste peu efficaces chez une proportion non-négligeable de personnes atteintes de ce trouble. De fait, des thérapies alternatives pour ces patients résistants aux traitements habituels ont commencé à se développer, parmi celles-ci ont peut citer les méthodes de stimulation cérébrale non-invasives, comme la stimulation magnétique transcranienne. Au départ utilisée dans le cadre de la DM résistante aux traitements antidépresseurs, la rTMS a par la suite été mise en place dans le traitement du TSPT pour la première fois en 1998 (61). Aujourd'hui, cette technique s'est démocratisée et de nombreuses études cliniques ont révélé un effet positif de cette thérapie, souvent en association avec des thérapies comportementalo-cognitives plus classiques (62–65). La rTMS visant le cortex préfrontale dorsolatéral permet ainsi généralement de diminuer les symptômes du TSPT (62). Bien que peu définis les mécanismes sous-jacents ont commencé à être étudiés au travers de modèles animaux, il en ressort que la rTMS semble capable de modifier l'activité de la zone cible, le cortex préfrontal, mais aussi de modifier les réseaux neuronaux et notamment l'activité des régions connectées au cortex préfrontal (9, 66).

Corrélats neurobiologiques associés au TSPT

Le TSPT, au-delà d'être défini par des catégories de symptômes, se caractérise par des altérations biologiques, physiologiques et neuronales. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence une réponse anormale du système nerveux autonome et notamment une hyperactivité du système noradrénergique ainsi qu'une altération de l'activité de l'axe corticotrope.

Altération de l'axe corticotrope

De la réponse adaptative... Le TSPT est typiquement accompagné d'altérations dans les réponses de stress aiguës et chroniques (67–73). Dans un contexte physiologique et adaptatif, la peur met en jeu un certain nombre de régions cérébrales appartenant au système cortico-limbique, telles que l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus et le cortex préfrontal (70, 74–77). L'analyse des stimuli perçus, si ces derniers sont considérés comme une menace pour l'homéostasie de l'organisme, va induire l'activation de deux systèmes d'adaptations neuroendocriniens. On observe tout d'abord une réaction rapide via le système nerveux autonome sympathique entrainant une libération de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) qui vont permettre à l'organisme de répondre immédiatement à la situation via une augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et une accélération du métabolisme. Puis une réaction prolongée se met en place impliquant l'axe neuroendocrinien corticotrope et permettant d'adapter la réponse de l'organisme et d'atténuer les effets du stress aigu. Composé de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des glandes surrénales (axe HPA), cet axe est responsable de la libération d'hormones du stress : glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes. L'hypothalamus, recevant des afférences du cortex cérébral va être activé via les catécholamines et en conséquence va libérer la corticotropine releasing hormone (CRH). Celle-ci va à son tour agir au niveau des cellules corticotropes de l'hypophyse. En réponse, les cellules corticotropes vont synthétiser et sécréter l'adenocorticotropine hormone (ACTH) qui vient se fixer au niveau du cortex surrénalien et plus particulièrement au niveau de la zone fasciculée, induisant ainsi la libération de cortisol, produit final de cette cascade et seul glucocorticoïde présent physiologiquement chez l'humain (voir figure 1, page 27). Le cortisol a plusieurs actions : au niveau périphérique, il permet à l'organisme de mobiliser les ressources d'énergie nécessaires pour s'adapter à l'environnement générateur de stress ; au niveau central, il agit sur le cortex préfrontal et le système limbique et joue un rôle dans la mémorisation. Afin de maintenir le niveau de cortisolémie, les glucocorticoïdes initient une boucle de rétrocontrôle négatif directement au niveau de l'axe corticotrope, mais aussi indirectement via l'hippocampe et le cortex préfrontal, deux structures qui envoient des efférences inhibitrices sur l'axe corticotrope, diminuant ainsi la libération de CRH (voir figure 1, page 27).

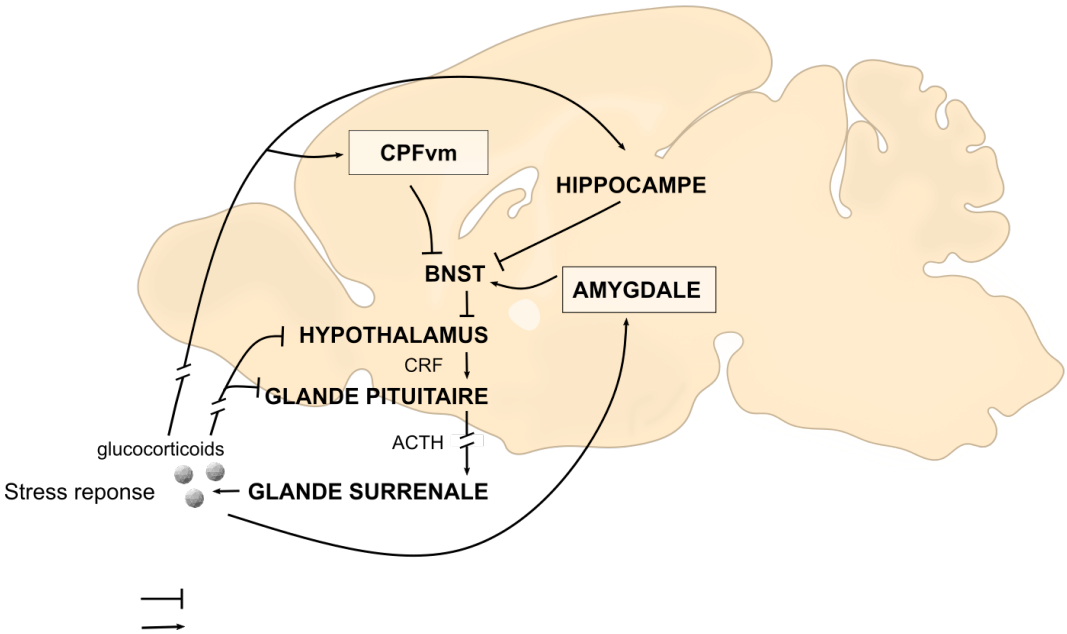


FIGURE 1 – Axe corticotrope

Représentation schématique des structures de l'axe corticotrope et des rétrocontrôles négatifs, CPFvm : cortex préfrontal ventromédian ; BNST : bed nucleus of the stria terminalis ou lit de la strie terminale ; CRF : corticotropine releasing hormone ou corticolibérine ; ACTH : l'adenocorticotropine hormone ou homornone adrénocorticotrope. (figure de Barbara Planchez)

... À l'état pathologique L'axe corticotrope est altéré dans les troubles neuropsychiatriques liés au stress. Dans le TSPT, bien que les études présentent certains résultats équivoques, on observe le plus souvent une cortisolémie normale ou une diminution de la cortisolémie basale (67, 68, 78). Cependant, le signe le plus caractéristique est une augmentation du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes, ainsi qu'une sensibilité accrue à ces derniers au niveau de l'hippocampe et de l'hypophyse. En effet, une injection de dexaméthasone, analogue de synthèse du cortisol, induit une augmentation du rétrocontrôle négatif reflétant une hypersensibilisation des récepteurs aux glucocorticoïdes (79–81). Cette hypersensibilité serait alors à l'origine des diminutions de cortisolémie parfois observées dans le TSPT. Paradoxalement à cette hypocortisolémie, une augmentation des concentrations de CRH a été observée chez des patients de TSPT, révélant une hyperactivité de l'hypothalamus (82–84). Il est cependant possible que l'hypersensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes, au niveau de l'hypophyse et des glandes surrénales, entraine un rétrocontrôle négatif d'amplitude assez conséquente pour bloquer une hyperstimulation provoquée par l'élévation du taux de CRH (85). Dans le TSPT, le système corticotrope semble ainsi avoir trouvé son propre équilibre. De manière intéressante, les glucocorticoïdes sont impliqués dans les processus mnésiques émotionnels, en effet ils favorisent la consolidation mnésique des éléments à connotation émotionnelle de manière dose-dépendante. De plus, le stress favorise un shift d'une mémoire plus cognitive et hippocampo-dépendante vers une mémoire striato-dépendante plus impliquée dans la mémoire procédurale (77). Ainsi, une libération excessive, notamment lors de l'évènement traumatique, entrainerait une altération de cet encodage et participerait à l'ancrage du souvenir traumatique, favorisant probablement les pensées intrusives et les réactions de peur incontrôlées observées généralement. L'une des hypothèses biologiques du développement du TSPT propose l'idée que lors de l'événement traumatique, le sentiment de peur, d'impuissance et de sidération, pourrait entrainer une libération de cortisol massive responsable d'altérations de l'axe corticotrope lui-même, mais aussi de régions cérébrales en aval impliquées dans son rétrocontrôle négatif, telles que le cortex préfrontal et l'hippocampe. Cela entrainerait une sur-consolidation de l'évènement traumatique et une mémoire émotionnelle trop intense suscitant par la suite des réponses de peur conditionnées inadaptées. De plus, les glucocorticoïdes semblent pouvoir moduler de façon significative l'activité électrique de certains neurones via la fixation aux récepteurs aux glucocorticoides nombreux au sein de ces structures. À fortes concentrations, ils auraient alors un impact négatif sur la survie des neurones ainsi que sur leur connectivité (86). Cette neurotoxicité pourrait ainsi être, en partie tout du moins, responsable des modifications fonctionnelles et morphologiques observées dans le TSPT.

Altérations neuronales

De nombreuses études d'imagerie ont porté leur intérêt sur les modifications cérébrales retrouvées chez les individus ayant un TSPT. Malgré une connaissance assez précise des ré-

gions atteintes, les mécanismes sous-jacents restent encore pour la plupart méconnus. De manière intéressante, les résultats suggèrent que des dysfonctionnements des régions limbiques et para-limbiques impliquées dans l'analyse contextuelle et la réponse émotionnelle, notamment les réponses de peur, pourraient être à l'origine des symptômes. L'imagerie neurofonctionnelle a en effet mis en évidence chez les sujets atteints de TSPT une sur-activation de structures liées à l'expression de la peur et à l'inverse un déficit dans les zones modulant son inhibition (87–93). Le circuit de la peur est un réseau complexe hautement adaptatif et conservé au travers de l'évolution ; l'étude chez l'animal du conditionnement de peur et de son extinction a mis en évidence une analogie fonctionnelle et morphologique de ce circuit entre le rongeur et l'homme. (75, 94–96) (voir figure 2, page 30). Ce circuit est composé de l'amygdale, lié à la réponse émotionnelle, du cortex préfrontal qui joue un rôle d'analyse et de contrôle, et enfin de l'hippocampe qui envoie les informations contextuelles nécessaires. Les comportements liés à la peur sont classiquement étudiés à travers le conditionnement classique, consistant à associer un indice ou contexte neutre (le stimulus conditionnel) à un stimulus inconditionnel aversif, comme un choc électrique. L'étude chez l'animal (le rongeur notamment) a ainsi permis d'établir un modèle neuronal translationnel couramment utilisé aujourd'hui et qui repose donc principalement sur le conditionnement de peur (6, 8, 97–100). De plus, le TSPT est caractérisé par des difficultés dans l'analyse appropriée des indices contextuels associés au danger et on observe ainsi des réponses de peur inadaptées à la situation, une surgénéralisation du contexte traumatique et un déficit d'extinction des réponses de peur (1, 89, 101, 102). Cette capacité d'analyse des stimuli contextuels perçus est principalement sous le contrôle de l'hippocampe et du cortex préfrontal ; ce dernier reçoit et analyse les informations contextuelles provenant de l'hippocampe afin d'adapter la réponse comportementale et émotionnelle (103–105). Une altération des circuits neuronaux impliqués dans les processus d'analyse contextuelle serait une des clés pour comprendre la neurobiologie du TSPT. Les modèles neuronaux de TSPT gravitent ainsi autour de trois structures clés : l'amygdale, le site de convergence des stimuli conditionnels et inconditionnels et siège de la réponse de peur, le cortex préfrontal médial, impliqué dans l'analyse des stimuli et l'inhibition des réponses de peur, et enfin l'hippocampe qui joue un rôle critique dans la modulation de l'expression de peur et sa généralisation du fait de son importance dans l'encodage contextuel. Ces structures sont détaillées plus bas.

Amygdale L'amygdale joue un rôle clef dans la mémoire émotionnelle et le traitement des situations liées au stress (106). Des études lésionnelles chez l'humain ont montré que l'amygdale était nécessaire à la reconnaissance et à l'analyse des émotions (107), à l'évaluation des stimuli liés à une menace et à l'expression de la peur conditionnée (108). Anatomiquement, l'amygdale est constituée de plusieurs noyaux interconnectés ayant des propriétés morphologiques et physiologiques distinctes. Elle se compose de deux régions principales, les noyaux basolatéraux (BLA) et les noyaux centraux (CeA). La BLA peut elle-même être subdivisée

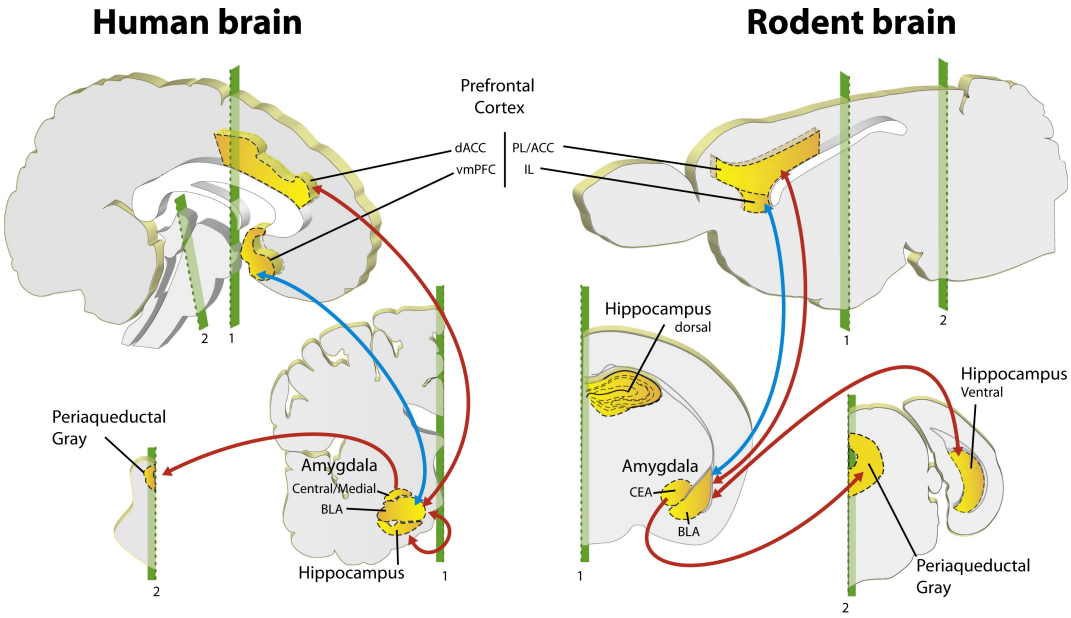


FIGURE 2 – Circuit neuronal de la peur chez l'humain et la souris

Les structures impliquées dans l'expression et l'extinction de la peur sont homologues chez l'humain et la souris : l'amygdale, composée de l'amygdale basolatérale (BLA) et de l'amygdale centrale (amygdale centrale/médiale chez l'humain et noyaux central chez la souris (CEA)) est localisée dans la lobe temporal médial. Le cortex préfrontal, inclu dorsalement le cortex cingulaire antérieur (dACC : anterior cingulate cortex) chez l'humain et chez la souris il est composé du cortex prélimbique (PL) et du cortex cingulaire antérieur (ACC),alors qu'au niveau ventral on retrouve le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) chez l'humain et le cortex infralimbique (IL) chez la souris. L'hippocampe, localisé au niveau ventral chez l'humain, suit un axe antéro-postérieur, alors que chez la souris, il suit un axe dorsoventral. Pendant l'expression de la peur (flèches rouges), les informations relatives au contexte arrivent à l'amygdale via l'hippocampe. Les connexions bidirectionnelles entre l'amygdale basolatérale et le cortex préfrontal dorsal permettent l'analyse et la mise à jour des informations qui vont être envoyées au niveau de l'amygdale centrale puis activer la région périaqueducale induisant l'expression de la peur. En revanche, l'inhibition de la peur dépend principalement des connexions entre la partie ventrale du cortex préfrontal (vmPFC/IL) et la BLA (flèches bleus), qui entrainent une régulation négative de l'amygdale centrale afin de diminuer la réponse de peur (75).

entre l'amygdale latérale (LA) et l'amygdale basale (BA) et de la même façon, la CeA présente une partie latérale (Cel) et une partie médiale (Cem). Alors que la partie centrale semble plus impliquée dans l'expression de la peur via ses projections en direction de la région périaqueducale (PAG), la partie basolatérale est le site de convergence de multiples afférences provenant des régions corticales et limbiques, elle reçoit et analyse ainsi les informations sensorielles et semble avoir un rôle modulateur sur l'amygdale centrale. Schématiquement, il est communément reconnu que la BLA est la porte d'entrée des informations de l'amygdale alors que la région centrale en est la sortie. L'amygdale est une région clé dans l'acquisition et l'expression du conditionnement de peur et de son extinction et il existe ainsi un microcircuit interne à l'amygdale permettant de contrôler la réponse de peur. Les informations provenant du thalamus et des régions corticales sont intégrées au niveau de la LA pour ensuite être envoyées soit directement dans la Cem, voie de sortie de l'amygdale, soit dans un circuit relai dans lequel les informations circulent de la BA à la Cel avant d'être intégrées finalement dans la Cem. Les neurones pyramidaux de la Cem projettent ensuite sur des régions impliquées dans l'expression des réponses de peur telles que la PAG et l'hypothalamus. À cela s'ajoute autour de la BLA de nombreux groupement de neurones GABAergiques appelés neurones intercalaires et principalement impliqués dans le contrôle inhibiteur des différents noyaux amygdaliens. L'amygdale présente donc une structure complexe permettant une analyse et un contrôle précis nécessaire aux processus de conditionnement de peur.

Dans le cadre du TSPT, l'imagerie a permis d'étudier les modifications morphologiques et fonctionnelles chez les personnes présentant des symptômes. Les résultats concernant les altérations morphologiques sont contradictoires et certaines études rapportent une diminution du volume amygdalien (109–112) alors que d'autres n'observent aucune différence avec les sujets contrôles (113–116), ou au contraire une augmentation du volume (117). Ces résultats pourraient notamment être la conséquence d'une altération distincte entre les noyaux amygdaliens, ceux-ci étant altérés de manière hétérogène (118). L'imagerie fonctionnelle de type IRMf et PET-Scan a mis en évidence une hyperactivité de l'amygdale induite par la présentation d'indices relatifs au traumatisme chez des individus atteints de TSPT (119–122) ainsi qu'une corrélation positive entre l'hypersensibilité de l'amygdale et le degré de sévérité des symptômes dans le TSPT et l'anxiété (87, 123). À l'inverse, un défaut d'efficacité dans le traitement des symptômes par thérapie cognitive a été associé à une hyperactivité de l'amygdale (124). Cette suractivation de l'amygdale est associée à une réactivité exagérée du système nerveux sympathique, comme une réponse galvanique cutanée augmentée et une fréquence cardiaque accrue lors de conditionnements de peur (1, 125). De plus, le TSPT modifie la connectivité de la BLA avec les régions préfrontales impliquées dans la régulation des émotions en augmentant notamment la connectivité avec le cortex cingulaire antérieur (ACC) (126). L'hypervigilance, l'état anxieux et les réponses de peur inappropriées retrouvées dans la symptomatologie du TSPT résulteraient en partie de l'hyperréactivité amygdalienne.

Cortex préfrontal Le cortex préfrontal joue un rôle dans l'adaptation de l'organisme à l'environnement. En effet le cortex préfrontal va analyser les stimuli environnementaux et les comparer avec les stimuli antérieurs (souvenirs) afin de répondre aux nouvelles situations vis-à-vis de l'expérience passée. De par cette fonction adaptative et via des connexions avec d'autres structures limbiques telles que l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus, le cortex préfrontal médian qui comprend le cortex préfrontal ventromédian (homologue du cortex IL chez le rongeur) ainsi que le cortex cingulaire antérieur dorsal (CCAd) (homologue du cortex prélimbique (PrL) chez le rongeur), est crucial dans les processus d'expression et d'extinction des réponses de peur (87). Le fait que ces circuits soient particulièrement conservés à travers l'évolution a permis une étude approfondie avec la recherche préclinique sur rongeurs : alors que l'IL est particulièrement impliqué dans l'extinction des réponses de peur via ses projections vers la BLA et les neurones intercalaires inhibiteurs, le PrL semble plus essentiel dans l'expression des réponses de peur (127–131). En effet, la stimulation de l'IL par stimulation électrique (132), optogénétique (131) et la stimulation des projections de l'IL vers l'amygdale (133) durant l'extinction ou encore la stimulation magnétique transcranienne appliquée de manière chronique (9), favorisent l'extinction des réponses de peur conditionnées. De même, l'injection de précurseurs du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) dans l'IL ou l'infusion de BDNF dans les neurones qui projettent de l'hippocampe vers l'IL avant l'extinction facilite la diminution des réponses de peur (134–136), à l'inverse bloquer l'action du BDNF empêche la diminution des réponse de peur (137). Par ailleurs, le rappel de l'extinction est dépendant de l'activité du CPFvm chez le rat (128). À l'inverse, l'inhibition du cortex IL par optogénétique (131), par inactivation pharmacologique (129), ainsi que l'inactivation chémogénique des projections de l'IL vers l'amygdale (138) lors de l'extinction entrainent un défaut d'extinction des réponses de peur, plaçant l'IL comme coordinateur de l'inhibition des réponses de peur. Parallèlement, l'activation du cortex PrL par stimulation électrique (132) ou optogénétique (139) lors de l'extinction, ou par activation des récepteurs glutamatergiques NMDA lors du conditionnement de peur (140), facilitent l'expression des réponses de peur alors que son inhibition durant la réexposition au contexte conditionné diminue cette réponse émotionnelle (127, 129, 141). Bien que plus limitées, les études chez l'humain ont permis de mettre en évidence l'implication du CPFvm dans la modulation des réponses de peur, notamment dans l'extinction à long terme (95, 142, 143). Les études d'imagerie ont également permis d'observer une activité accrue du CPFvm lors du rappel d'extinction (143–145) et à l'inverse un défaut d'extinction associé à un recrutement moindre du CPFvm (89, 101), ainsi qu'une corrélation positive entre l'épaisseur du CPFvm et les performances aux tâches d'extinction (146). *A contrario*, le CCAd est impliqué dans les tâches de réponses de peur conditionnées et son activité est corrélée à l'expression des réponses de peur (147, 148). Les études d'imagerie et les études post-mortems ont permis de mettre en lumière des changements morphologiques et fonctionnels du CPF associés aux déficits cognitifs observés dans le TSPT. Ainsi, la majorité des

études montrent une hypoactivité du CPFvm chez les patients comparés aux témoins, que cela soit lors de tâches d'encodage mnésique d'items associés au traumatisme (122), face à des stimuli à valence négative (149–152), lors de rappels du trauma ou durant des tâches d'extinction (1, 89, 101, 151). Une étude très récente effectuée sur une cohorte ayant vécu les attentats du 13 novembre en France a mis en avant une diminution du recrutement du CPFvm lors de l'inhibition de pensées intrusives à caractère neutre (153). Néanmoins, on retrouve parfois une augmentation de l'activité du CPFvm dans le cadre d'une analyse non-consciente de stimuli associés au trauma (124) ou face à une tâche d'inhibition faisant intervenir des stimuli négatifs (154). Ces données suggèrent d'une part qu'il existe une activité inadéquate du CPFvm mais aussi que cela n'est pas seulement associé à la mémoire traumatique, puisque face à des stimuli neutres, nous observons également un fonctionnement anormal. Il existerait alors une atteinte fonctionnelle générale du CPF au-delà de la simple analyse du souvenir traumatique. De manière intéressante, ces modifications fonctionnelles sont associées à des atteintes morphologiques, notamment une diminution du volume du CPFvm (90, 111, 155–157). Par ailleurs, ces atteintes fonctionnelles sont parfois associées aux symptômes puisqu'une corrélation positive existe entre le volume du CCA et la diminution des symptômes (124, 158) et entre l'activité du CPFvm et la sévérité des symptômes (159). Il est important de noter que certaines études ont retrouvé une hyperactivité du CCAd chez les individus avec TSPT lors de tâches d'extinction et de rappel (38, 74, 89, 101). Le CCAd étant associé à l'expression des réponses de peur (148), son hyperactivité, ou tout du moins le défaut de désengagement de cette région, pourrait être responsable d'un état d'hypervigilance chez les patients. De manière générale, ces altérations induiraient une difficulté à adapter la réponse émotionnelle et donc entraineraient des réactions de peur incontrôlées ainsi que les symptômes d'évitement observés dans le TSPT.

Hippocampe L'hippocampe, région clé dans la cognition et la régulation du stress, est particulièrement altéré dans le TSPT. Il est maintenant communément admis que l'hippocampe est impliqué dans la mémoire épisodique (160–164), ainsi que dans la mémoire contextuelle et spatiale (165–168). Cette région, de par son rôle dans la mémoire contextuelle et ses liens étroits avec des régions telles que l'amygdale, le cortex préfrontal et l'axe corticotrope, joue un rôle essentiel dans le conditionnement de peur (74, 169) mais aussi dans l'extinction de cette peur conditionnée (145, 148, 170). En effet, l'hippocampe permet l'intégration des informations contextuelles dans l'analyse de la situation. De par son activité éparse, l'hippocampe permet d'encoder de manière très spécifique et unique les informations contextuelles et joue un rôle dans la séparation de patterns, ou discrimination contextuelle. La séparation de patterns est la capacité à différencier des contextes similaires, le gyrus denté de l'hippocampe est d'ailleurs reconnu comme un acteur crucial de cette fonction (171–174). Les informations contextuelles provenant du cortex entorhinal sont ainsi désambiguïsées au sein du DG, son activité éparse permet d'encoder de manière unique un

contexte précis et d'éviter les interférences entre deux populations neuronales (engrammes) codant pour deux contextes similaires. L'hippocampe, joue donc un rôle pivot dans la décision de la réponse appropriée par le cortex préfrontal et l'amygdale via la prise en compte des indices environnementaux et donc dans la modulation des réponses de peurs en fonction du contexte. La symptomatologie du TSPT inclut des troubles de fonctions cognitives partiellement sous-tendues par l'hippocampe comme la surgénéralisation, l'hyperanxiété, les troubles mnésiques, le déficit d'analyse contextuelle ou encore le déficit de la mémoire associative (175). De nombreuses études se sont donc focalisées sur les altérations morphologiques et fonctionnelles de l'hippocampe dans cette pathologie.

Changements morphologiques Chez les sujets atteints de TSPT, une diminution significative du volume de l'hippocampe a été observée à la suite du traumatisme (88, 176, 177) ; elle peut être liée à des troubles fonctionnels tels qu'une diminution de performance dans certaines tâches cognitives (87). La diminution du volume hippocampique a longtemps été considérée comme une conséquence de l'exposition à l'évènement traumatique en raison de la libération massive de glucocorticoïdes neurotoxiques lors de l'événement traumatique. Cependant, une étude sur des jumeaux homozygotes a émis l'hypothèse selon laquelle un faible volume hippocampique pourrait être un facteur de vulnérabilité. En effet, Gilbertson et al. (2002) ont observé que les volumes hippocampiques étaient faibles aussi bien chez des vétérans du Vietnam atteints de TSPT que chez leurs jumeaux n'ayant pas été exposés au conflit. Ainsi, un volume hippocampique plus faible est associé à un risque plus important de développer un TSPT, à une durée plus longue et à une sévérité plus importante des symptômes, ainsi qu'à une réponse plus modérée aux traitements (41, 42, 178–180). De plus, les individus atteints de TSPT présentent pour la plupart une surgénéralisation du contexte traumatique qui a été associée à une diminution du volume hippocampique (181). Parallèlement, les traitements couramment utilisés dans le TSPT tendent à augmenter le volume hippocampique. Nous pouvons citer des traitements pharmacologiques comme la paroxétine, qui induit à long terme une diminution des troubles mnésiques chez des patients TSPT associée à une augmentation du volume hippocampique (182) et la sertraline, qui induit une diminution des symptômes ainsi qu'une augmentation du volume hippocampique (183). Dans certains cas, la psychothérapie a aussi été associée à des modifications du volume hippocampique. À la suite d'une thérapie cognitivo-comportementaliste, les patients qui présentaient un volume hippocampique plus faible par rapport aux sujets sains au départ ont présenté une diminution des symptômes associée à une normalisation du volume de l'hippocampe (184). Des études pilotes ont aussi prouvé que l'EMDR pouvait dans certains cas induire une diminution des symptômes associée à des changements volumiques de l'hippocampe (183, 185). De même, un traitement moins conventionnel basé sur la modulation du système glutamatergique, la phénytoïne, a mis en évidence une diminution de la sévérité des symptômes et des troubles des fonctions exécutives associée à une augmentation du

volume hippocampique (186). La diminution du volume hippocampique ne semble donc pas être seulement un évènement concomitant, mais reflèterait plutôt une altération de l'intégrité des fonctions hippocampo-dépendantes, menant à l'apparition de la symptomatologie du TSPT.

Changements fonctionnels En outre, il existe des changements importants de l'activité hippocampique dans le TSPT. Cependant, les études ne convergent pas toutes vers la même conclusion et en fonction des tâches cognitives évaluées, il a été observé une hyperréactivité ou une hypo-réactivité. Un nombre important d'études ont évalué l'activité de l'hippocampe lors de tâches d'encodage mnésique et la plupart rapportent une diminution de l'activité ou une activité comparable entre les sujets TSPT et les sujets contrôles. Ainsi, lors de l'encodage de stimuli négatifs (images ou mots), une hypoactivité de l'hippocampe est associée à de plus faibles performances lors du rappel du traumatisme (187, 188). Cependant, lors de tâches mettant en jeu des stimuli neutres, aucune différence d'activation n'est observée lors de l'encodage entre sujets TSPT et sujets sains, bien que les performances soient moindres chez les sujets TSPT lors du rappel (157, 189). De même, une activation plus importante de l'hippocampe lors d'une tâche d'encodage de stimuli négatifs est associée à des performances égales à celles des sujets sains (190). Lors d'une tâche de mémoire spatiale hippocampo-dépendante, il a été observé une corrélation négative entre les performances mnésiques et la sévérité des symptômes chez des sujets TSPT (191). Au contraire, quelques études ont mis en avant une augmentation de l'activité hippocampique lors de l'encodage de stimuli à valence négative (192–194). De manière générale, ces résultats suggèrent que le recrutement de l'hippocampe est dysfonctionnel chez les patients lors de l'encodage. Concernant le rappel de stimuli neutres, plusieurs études convergent vers une diminution du recrutement hippocampique associée à des performances inférieures aux sujets contrôles (157, 189, 195), alors que d'autres études n'observent pas de différences (188). Par ailleurs, lorsque le rappel concerne des stimuli à valence négative, il semble y avoir un défaut d'activation de l'hippocampe (188). Les études qui ont évalué les performances lors de tâches de conditionnement de peur et d'extinction révèlent peu de différences lors du conditionnement de peur entre les sujets TSPT et les sujets sains. Cependant, une étude rapporte une corrélation positive entre l'activation de l'hippocampe durant une tache de conditionnement avec une résilience et une moindre sévérité des symptômes (40). *A contrario*, il est bien défini que les patients TSPT présentent un déficit d'extinction des réponses de peur conditionnées qui s'est avéré corrélé à une diminution de l'activité de l'hippocampe (89). Bien que les études ne convergent pas toutes vers les mêmes conclusions concernant les modifications fonctionnelles observées dans l'hippocampe, il semble néanmoins évident qu'il est dysfonctionnel chez les patients. Les divergences notées peuvent être le fruit de différences liées aux tâches cognitives évaluées, de différences individuelles ou encore de différences liées au type de traumatisme. La diminution du volume et les modifications fonctionnelles de l'hippocampe sont des résul-

tats maintenant admis. De surcroit, il est intéressant de noter que la diminution volumique touche particulièrement le DG de l'hippocampe, région impliquée dans les processus de neurogenèse adulte. L'hippocampe joue un rôle crucial dans la cognition et la régulation du stress puisqu'il est interconnecté avec le cortex préfrontal et le système limbique. Ainsi, une altération de l'hippocampe dans le TSPT serait un facteur prépondérant dans le développement des symptômes via une altération des réseaux neuronaux dans lesquels il est impliqué.

Perturbations de la connectivité des réseaux L'apparition de certains symptômes de TSPT pourrait donc résulter de l'hyperréactivité de l'amygdale, conséquente d'un défaut d'inhibition du cortex préfrontal, lui-même hypoactif (74, 88), ainsi que de troubles mnésiques contextuels liés à un défaut fonctionnel de l'hippocampe. La charge affective d'un souvenir favoriserait sa consolidation (196, 197), facilitant ainsi la mise en mémoire épisodique par le biais de l'amygdale, de l'hippocampe et de l'axe corticotrope. Ces différentes données permettent de poser l'hypothèse d'une sur-consolidation mnésique du traumatisme au travers de l'hyperactivation amygdalienne et d'une surgénéralisation du traumatisme à d'autres contextes via une atrophie de l'hippocampe normalement nécessaire à l'analyse contextuelle. Ces régions sont intimement liées et font partie de ce que l'on nomme le circuit de la peur. Les études précliniques ont permis de mettre en évidence les acteurs principaux de l'extinction et de la modulation des réponses de peur (voir figure 2, page 30). Ainsi, chez le rongeur, alors que le cortex PrL est associé au conditionnement de peur et à l'expression des réponses de peur (127, 132, 198), le cortex IL est associé à l'extinction de ces réponses de peur conditionnées. Il a notamment été montré que les connexions de l'IL vers la BA et vers les neurones intercalaires GABAergiques étaient responsables en partie de l'inhibition de la CeA et que cela était associé à l'extinction des réponses de peur (133, 199–202). En effet, la stimulation de l'IL par un courant électrique (132), ou la stimulation des projections de l'IL vers l'amygdale induit une diminution des réponses de peur associée à une diminution de l'activité de la CeA. Une récente étude a par ailleurs mis en évidence une activité accrue des projections glutamatergiques du cortex IL vers la BLA lors de l'extinction, alors qu'une inhibition chémogénique de ces mêmes projections conduit à un défaut d'extinction, illustrant leur rôle pivot dans l'extinction des réponses de peur (138). Ces connexions ne sont pas unidirectionnelles et alors que les projections de la BLA vers le cortex PrL sont recrutées lors du conditionnement de peur, les neurones qui projettent sur le cortex IL sont activés lors de l'extinction des réponses de peur conditionnées (198, 203). De manière intéressante, il existe une perte fonctionnelle de la connectivité entre le cortex préfrontal et l'amygdale dans le TSPT (204, 205) qui pourrait sous-tendre un défaut d'inhibition du CPFvm sur l'amygdale. Cette perte de contrôle descendant (*top-down)* du cortex préfrontal sur le système limbique serait responsable d'une part des déficits d'extinction, élément clé de la physiopathologie du TSPT (206), et d'autre part des troubles de la régulation émotionnelle (149, 151). Cela

concorde avec une étude montrant une corrélation entre l'hyperactivité de l'amygdale et l'inhibition du CPFvm chez des patients (207). L'hippocampe joue un rôle primordial dans ce circuit en encodant les informations contextuelles qui sont ensuite envoyées via les projections de l'hippocampe ventral (HPCv) au niveau du cortex préfrontal et de l'amygdale. La stimulation des projections de l'HPCv vers l'IL favorise d'une part l'activation de cette région et d'autre part est associée à une augmentation de l'activité des neurones pyramidaux de l'IL qui projettent vers l'amygdale (135, 208). De nombreuses études ont ainsi rapporté qu'une stimulation de cette voie HPCv-IL était suffisante pour diminuer les réponses de peur conditionnées (130, 134). En parallèle, l'hippocampe envoie des efférences au sein du cortex PrL, capable de stimuler une population d'interneurones inhibiteurs : ainsi, une inactivation de l'HPCv diminue l'activité des interneurones du PrL et en conséquence augmente sa réactivité. De fait, cette inactivation de l'HPCv augmente les réponses de peur après un protocole d'extinction (198). L'hippocampe dorsal projette également vers le cortex PrL et ces connexions semblent impliquées dans la consolidation des réponses de peur contextuelles (209). Aux vues de ces résultats, il est possible qu'une altération de ces connexions ait pour conséquence des difficultés à gérer les émotions avec notamment des réponses de peur inadaptées et une anxiété accrue, des éléments observés dans les pathologies liées au stress comme le TSPT ou la dépression majeure (DM). Bien que présentant l'avantage d'être aisé à étudier et permettant d'expliquer certains symptômes, ce modèle neurobiologique du TSPT qui gravite principalement autour du circuit de la peur est parfois critiqué ; en effet, la complexité de la symptomatologie du TSPT ne peut s'expliquer simplement par ces altérations. Ainsi, les études se sont aussi intéressées aux réseaux larges du cerveaux, notamment ceux décrits comme un ensemble triple composé du réseau de « salience » (SN), du réseau de mode par défaut (DMN) et du réseau de l'administrateur central (CEN). Le SN est centré sur l'analyse des stimuli saillants, c'est-à-dire essentiels, importants, et particulièrement sur la perception des signaux de danger dans l'environnement ; le SN est principalement composé de l'insula et de l'amygdale. Le DMN intègre le CPFvm, le cortex cingulaire postérieur et l'hippocampe et il participe aux pensées autocentrées, à la mémoire autobiographique, et de manière plus générale, il régule l'activité cérébrale lors des pensées non orientées vers un but ou une tâche cognitive consciente. Enfin, le CEN est un réseau impliqué dans les fonctions cognitives de haut niveau et plus spécifiquement dans la mise en place des fonctions exécutives ; le CEN fait intervenir le cortex pariétal et le cortex préfrontal dorsolatéral. Il a été suggéré que le SN permettait d'arbitrer le passage du DMN au CEN en fonction du contexte, permettant la prise en compte des stimuli adéquats de l'environnement afin d'adapter la réponse comportementale (210). Dans le cadre du TSPT, de nombreuses études se sont ainsi penchées sur la connectivité de ces réseaux (211–216). Ainsi, les patients présentent un défaut de connectivité des régions impliquées dans le SN et le CEN lors de tâches cognitives, mais présentent une activité accrue du DMN comparé aux sujets sains, suggérant des difficultés d'engagement et de désengagement entre les différents réseaux (212). À l'inverse, l'activité

au repos montre une hypoactivation du DMN associée à une hyperreactivité du SN chez les patients comparés aux sujets sains exposés à un traumatisme et aux sujets sains non exposés, illustrant un déséquilibre en faveur d'une hypersensibilité aux stimuli menaçants (214). Il semble donc exister chez les patients un défaut d'arbitrage du SN qui est hyperactif, induisant un déséquilibre entre le recrutement du DMN et du CEN, ce phénomène pourrait être responsable des déficits cognitifs et de l'hypervigilance. Le modèle du circuit de la peur et le modèle de réseaux larges ne sont cependant pas mutuellement exclusifs : ainsi, l'hyperactivité de l'amygdale peut être associée à l'hyperactivité du SN dans lequel l'amygdale tient une place importante. De même, les altérations fonctionnelles de l'hippocampe et du CPFvm, tous deux parties intégrantes du DMN, pourraient être associées aux anomalies de connectivité et d'activation du DMN. À l'heure actuelle, le modèle neurobiologique du circuit de la peur du TSPT demeure l'axe de recherche privilégié.

En résumé, les données de la littérature semblent converger vers un rôle clé de l'hippocampe dans la physiopathologie du TSPT, via son rôle dans le rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope et son rôle pivot dans les réseaux neuronaux responsables des réponses de peur et de l'analyse contextuelle. À cela, s'ajoute le fait que son altération est une des caractéristiques retrouvées le plus fréquemment dans le TSPT. L'intégrité de l'hippocampe est donc cruciale dans les phénomènes d'extinction, dans l'analyse contextuelle et dans la gestion du stress via ses connexions directes avec le CPFvm (ou cortex IL chez le rongeur), l'amygdale et l'axe HPA, mais aussi dans les fonctions mnésiques. L'altération de l'hippocampe pourrait donc sous-tendre certains syndromes spécifiques du TSPT tels que les troubles négatifs de la cognition et de l'humeur ou encore l'hypervigilance et l'anxiété accrue. Ce double-rôle dans le développement (41) et le maintien de l'état pathologique pourrait alors dépendre d'un dysfonctionnement de l'hippocampe et des réseaux dans lesquels il est impliqué. En outre, l'hippocampe est une des seules régions où l'on observe le phénomène de neurogenèse adulte (NHA). Ainsi, dans le DG, de nouveaux neurones sont continuellement formés à l'âge adulte et de nombreuses études ont évalué leur rôle dans les fonctions hippocampo-dépendantes. Il en ressort que cette NHA est associée au rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope, à la fonctionnalité des processus de discrimination contextuelle et enfin à la régulation de l'humeur et des émotions. Or, puisque le DG est une région particulièrement altérée morphologiquement dans le TSPT (217–219), qu'il existe une corrélation entre cette diminution de volume et la sévérité des symptômes (219) et que la NHA est impliqué dans les fonctions perturbées dans le TSPT, il serait intéressant de rechercher les liens possibles entre ces nouveaux neurones et l'apparition des symptômes.

Modèles animaux de TSPT

Afin d'être en mesure d'étudier plus précisément les corrélats neurobiologiques associés aux symptômes et au développement du TSPT, il est indispensable d'utiliser des modèles

animaux de la pathologie humaine. Un modèle animal permettant d'étudier les pathologies psychiatriques humaines doit satisfaire plusieurs critères de validité pour être fiable. En effet, les cibles thérapeutiques et les traitements développés en préclinique doivent être facilement transposables à l'homme. Trois critères de validité principaux ont donc été définis afin de justifier de l'utilisation d'un modèle animal. Le premier correspond au critère de construction (construct validity) qui propose d'une part que l'étiologie de la maladie doit être la même chez l'homme et l'animal ; dans le cadre du TSPT, il s'agit donc de l'exposition à un évènement induisant un stress intense. D'autre part, ce critère de construction se réfère aux mécanismes sous-tendant la pathologie et donc à ses biomarqueurs, notamment les modifications physiologiques et neuronales présentes en clinique. On devrait donc retrouver dans le modèle animal de TSPT des altérations du système neuroendocrinien ainsi que des altérations morphologiques et fonctionnelles de régions cérébrales comme l'hippocampe, l'amygdale ou encore le cortex préfrontal.
Le second critère, le critère de représentation (face validity), postule que le modèle doit permettre d'obtenir un phénotype similaire à celui observé en clinique. Ainsi, un modèle fiable de TSPT devrait permettre d'induire les symptômes communément définis dans le DSM V, comme une anxiété accrue, des troubles cognitifs, des réponses de peur et de généralisation exagérées, une hypervigilance ainsi que des symptômes révélant un comportement d'évitement. Néanmoins, de par leur caractère subjectif et mental, certains symptômes sont difficilement modélisables chez l'animal, notamment les symptômes associés à la reviviscence incontrôlée du traumatisme tels que les cauchemars, flash-back ou idéations suicidaires.
Enfin, on parle de validité prédictive (predictive validity) car la réponse observée aux traitements doit être la même chez l'animal et il s'agit d'un critère déterminant puisque la recherche préclinique a pour but d'appréhender et comprendre la pathologie humaine afin d'être en mesure de développer des traitements efficaces. À partir de ces données, plusieurs modèles de TSPT ont été élaborés.

Stress prolongé unique

Ce modèle, décrit pour la première fois il y a plus de 20 ans par Liberzon et collègues (220), est basé sur l'application d'un stress prolongé unique composé de plusieurs étapes. Les animaux sont tout d'abord soumis à un stress de contention de 2 heures, puis à une procédure de nage forcée dans une eau à 22 degrés pendant 20 minutes et enfin une perte de conscience est induite par inhalation d'éther. La semaine suivante, les animaux sont soit laissés dans leur cage sans interférence, soit isolés (221). Ce protocole induit l'apparition de symptômes similaires à ceux retrouvés chez l'homme, tels qu'une augmentation de l'anxiété (222–224), de la vigilance (225, 226), des troubles du sommeil (227), un défaut de mémoire et de la flexibilité cognitive (224, 225, 228, 229), des déficits sociaux et des réponses de peur intenses (230, 231), et enfin un défaut d'extinction des réponses de peur (221, 229, 232, 233). Ce modèle récapitule ainsi la majorité des symptômes caractéristiques du TSPT. De nom-

breuses études ont mis en évidence des modifications structurelles et métaboliques au sein des structures d'intérêt que sont l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal. On retrouve ainsi une augmentation de l'apoptose dans l'hippocampe (234), dans l'amygdale (235–237), et le cortex préfrontal (238). Par ailleurs, l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes est modifiée dans ces régions, probablement le reflet d'une perturbation du système neuroendocrinien (233, 239). Il a d'ailleurs été retrouvé une augmentation du rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope dans ce modèle (220). Enfin, les symptômes sont diminués par la prise de traitements antidépresseurs comme la paroxétine (230, 240).

Exposition à un prédateur/stress psychosocial

L'un des modèles les plus utilisés à ce jour est basé sur la peur innée face à un prédateur, ainsi, l'exposition à un prédateur induit de façon physiologique une réaction de peur intense. Ce modèle propose ainsi une valeur écologique intéressante comparée aux précédents modèles présentés. L'exposition à un prédateur chez l'animal, et le rongeur notamment, induit une réaction de peur qui par la suite donne lieu dans une certaine propension au développement de symptômes s'apparentant à ceux observés dans le cadre du TSPT et qui permet l'étude du circuit de la peur et de ces altérations en lien avec le TSPT. Ce modèle est basé, comme son nom l'indique, à une ou plusieurs expositions directes à un prédateur, de façon non protégée ou protégée, ou encore à une exposition indirecte via des indices comme l'odeur ou les selles. Le prédateur utilisé est en général un rat ou les excréments de rat ou l'odeur de chat, pour des études sur la souris ou le rat respectivement. L'un des protocoles les plus utilisés de nos jours consiste à exposer les individus à l'odeur d'un prédateur. Cette exposition indirecte est parfois associée à un stress chronique ou une période d'isolement permettant de mimer l'instabilité sociale vécue par les personnes ayant subi un traumatisme. De manière intéressante, ce modèle est particulièrement transposable au TSPT induit par le vécu d'événements traumatisants multiples, notamment lorsque l'exposition aux prédateurs est associée à d'autres stress chroniques (241). L'exposition à un prédateur provoque des modifications comportementales significatives, immédiates, telles que des réponses de peur intenses à moyen et long terme, une augmentation de l'anxiété, une hyper-vigilance ainsi que des déficits cognitifs (242, 243). De plus, cela induit des altérations physiologiques, avec une diminution de la prise de poids, des changements volumiques des glandes adrénergiques, associés à une hyperréactivité de l'axe corticotrope, une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle et enfin des modifications des niveaux de monoamines. Par ailleurs, des altérations cérébrales notamment dans les régions régulant les réponses de peur ont été observées, avec une augmentation de la méthylation du BDNF et une altération dendritique dans l'hippocampe, une hyperactivité du CPF et de l'amygdale ainsi qu'une modification de la connectivité entre ces deux régions (241, 242, 244–249). De manière intéressante, alors que tous les autres modèles ont été validés chez les mâles exclusivement, ce modèle a aussi été testé chez les femelles, chez lesquelles il induit une anxiété importante

ainsi que des modifications de la cortisolémie (250, 251). De plus il est important de noter que les symptômes induis par l'exposition a un prédateur sont contrecarrés par l'administration d'antidépresseurs (243). Ce modèle respecte ainsi les trois critères de validité, tout en présentant un avantage écologique puisque c'est un modèle éthologique qui met en jeu des réponses défensives innées retrouvées dans la nature. Néanmoins, en pratique et pour des raisons éthiques, l'exposition directe à un prédateur est compliquée, de même que la présence de chats ou même d'odeur de chats dans une animalerie doit être faite de manière extrêmement précautionneuse. Beaucoup de laboratoires utilisent donc maintenant des odeurs de synthèse qui n'induisent cependant pas des effets aussi significatifs (252). De même, en pratique contrairement à l'application de stimuli aversifs contrôlables tels que les chocs électriques, l'exposition à un prédateur est plus difficilement reproductible parfaitement. En effet, les interactions entre les individus et le comportement de l'animal prédateur peuvent varier considérablement d'une expérience à une autre.

Chocs électriques imprédictibles

Puisque le TSPT se développe à la suite d'un événement traumatique qui induit des réponses de peur intense, l'analogie au conditionnement de peur de forte intensité a rapidement été faite. Ainsi, beaucoup d'études ont tenté de comprendre les mécanismes sous-tendant cette pathologie via l'étude du conditionnement de peur chez l'animal. Le circuit de la peur est bien conservé au cours de l'évolution, il est donc plus aisé de transposer ce que l'on retrouve en préclinique chez le rongeur à l'homme (75, 253). De plus, les régions cérébrales particulièrement perturbées dans le TSPT sont justement celles mises en jeu dans les réponses de peur et le conditionnement. Les premiers modèles étaient donc basés sur un conditionnement de peur classique induit par l'application de chocs électriques prédictibles, le stimulus inconditionnel, associés à un son généralement, le stimulus conditionné. Néanmoins, certains symptômes du TSPT semblent indépendants du conditionnement et relèvent plutôt d'une sensibilisation généralisée. Ainsi, le modèle animal du conditionnement de peur s'est légèrement modifié au cours du temps pour intégrer une dimension d'imprédictibilité qui semble produire l'apparition de symptômes non-associatifs tels qu'une hypervigilance et une anxiété généralisée (253, 254). L'exposition à des chocs électriques imprédictibles de forte intensité est donc aujourd'hui un des modèles les plus couramment utilisé (253). Cette exposition provoque des réponses de peur intenses proportionnelles à l'intensité des chocs électriques et qui perdurent dans le temps, puisqu'une réexposition au contexte jusqu'à 28 jours après le conditionnement provoque des réponses de freezing (254). Il est aussi observé une anxiété généralisée, des réactions de sursaut exagérées, un évitement des indices contextuels rappels du conditionnement, des troubles du sommeil ainsi que des troubles de la mémoire (6, 9, 254–256). Certaines études ont rapporté des modifications cérébrales, comme une diminution du volume hippocampique et du volume de l'amygdale (257), des changements d'expression protéique dans l'hippocampe (258) et des modifications de l'activité dans des

régions telles que le cortex cingulaire, l'amygdale, ou encore le thalamus (259). Par ailleurs, des altérations de l'axe corticotrope ont aussi été retrouvées (260). Enfin, la valeur prédictive est respectée car ce modèle est sensible aux antidépresseurs, traitement pharmacologique de première intention dans le TSPT (9, 254–256, 260). Ce modèle présente ainsi de nombreux avantages puisqu'il est facile à mettre en place, reproductible et sensible à l'intensité. En effet, il permet d'observer des réactions qui sont intensité-dépendante, ainsi, plus les chocs seront de forte intensité, plus les réponses de peur et les symptômes subséquents seront importants (254). Enfin, il récapitule beaucoup de symptômes et d'altérations biologiques retrouvées dans le TSPT en clinique qui sont diminués par les traitements pharmacologiques, répondant ainsi aux trois principaux critères de validité.
Pour ces raisons, nous avons décidé dans notre étude d'utiliser ce dernier modèle, qui selon les données de la littérature semble récapituler la majorité des critères de validité soutenant la fiabilité d'un modèle animal, et qui a déjà été validé dans notre laboratoire lors de précédentes études (9, 255, 256).

Dépression majeure - DM

Généralité et épidémiologie

La dépression majeure (DM) est un trouble neuropsychiatrique qui se caractérise par une tristesse intense, une dépréciation de soi-même ou encore une perte d'envie et de plaisir, se traduisant par des épisodes dépressifs d'au moins deux semaines. La prévalence de cette pathologie ne cesse d'augmenter, probablement en conséquence de notre mode de vie et l'OMS estime d'ailleurs que la dépression est le 2e facteur d'invalidité dans le monde. La prévalence sur la vie entière est très hétérogène et se situe en général entre 1% (Taiwan) et 19 % (Beyrouth) (261) : cependant, on observe des différences significatives selon plusieurs critères. On estime ainsi que les femmes sont plus à risque que les hommes avec respectivement une prévalence de 8,7% et 5,3% (USA) : les femmes ont généralement deux fois plus de risque de développer un épisode dépressif que les hommes (262–264) et cela quelles que soient les populations. De façon similaire, on observe une prévalence différente selon l'état de développement et la situation géopolitique des pays, avec une prévalence plus importante dans les pays en développement, le stress quotidien vécu par les populations locales étant potentiellement un facteur précipitant l'apparition des symptômes dépressifs (261). Enfin, la prévalence ne cesse d'augmenter avec le temps avec la possibilité que cette pathologie soit dans les années à venir la principale cause d'invalidité mondiale. L'une des caractéristiques de la DM est sa récurrence, définie comme la succession d'au moins deux épisodes dépressifs malgré une période de guérison complète : on estime ainsi qu'environ la moitié des patients dépressifs présentent une dépression récurrente qui s'intensifie avec le nombre d'épisodes dépressifs (265). Le développement de traitements et l'étude de cette pathologie sont donc des enjeux cruciaux pour la santé publique ainsi que pour l'économie mondiale. Au vu de la situation sanitaire actuelle, à la suite de la pandémie de SARS-Cov-2 et du stress engendré pour de nombreuses personnes, nous pouvons observer une recrudescence des cas. Une récente méta-analyse a ainsi mis en évidence une prévalence de 25% lors de cette pandémie (266), mettant en exergue l'impact extraordinaire qu'a eu cette infection virale sur la santé mentale de la population mondiale, et donc le besoin concret d'améliorer notre arsenal thérapeutique dans le cadre de cette pathologie.

Diagnostic

Actuellement, dans le DSM V la DM est définie par l'apparition de deux symptômes cardinaux que sont l'anhédonie, ou perte de plaisir et de motivation, ainsi que l'humeur dépressive ou désespoir. À ceux-ci doivent être associés certains symptômes additionnels tels que des changements d'appétit et de poids (perte ou gain), des troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), des problèmes de concentration, une fatigabilité importante, une altération psychomotrice, ou encore une irritabilité. En outre, bien que cela n'apparaisse pas

dans les critères diagnostiques, on retrouve généralement chez les patients dépressifs des troubles de la mémoire, des troubles des fonctions exécutives ainsi qu'une anxiété accrue. Ces symptômes provoquent chez les individus un certain ralentissement cognitif, des difficultés d'adaptation ainsi qu'un retrait social : la vie quotidienne est donc grandement altérée dans le cas de cette pathologie. La DM est une maladie qui n'est pas homogène, en effet, le diagnostic est principalement clinique et deux patients peuvent ainsi ne partager qu'un seul symptôme. En conséquence, plusieurs sous-types de DM sont aujourd'hui décrits, comme la dépression mélancolique qui représente 20 à 30% de la population dépressive (267) et qui se définit par une anhédonie importante et des altérations négatives : une perte de poids, une diminution du sommeil et de la libido, une diminution de la réactivité et une humeur négative (268–271). La dépression atypique, qui représente 15 à 25% de la population dépressive (267) se caractérise par une augmentation de l'appétit, un gain de poids et une hyperréactivité vis-à-vis de l'environnement (272). Cette hétérogénéité clinique rend le diagnostic et le traitement parfois difficile.

Étiologie

Hérédité

Les causes exactes de l'apparition des symptômes sont encore mal connues. En revanche, certains facteurs de vulnérabilité ont été découverts, notamment des facteurs génétiques et environnementaux comme le stress, qui sans être la cause principale serait un facteur clé dans la précipitation de la maladie. La DM est une pathologie dont l'apparition est a priori sous-tendue par une interaction des facteurs héréditaires et environnementaux, il apparait ainsi que l'héritabilité compterait pour environ 50% dans le développement des symptômes dépressifs. De fait, la DM serait une maladie familiale, avec un risque d'apparition multiplié par 2,83 chez les membres d'une famille du premier degré lorsqu'un membre de la famille est atteint (273). Au regard de ces données, de nombreuses études ont tenté d'évaluer plus précisément les gènes pouvant être responsables de cette vulnérabilité. Les résultats ne sont pas toujours très consistants et les études se contredisent parfois. Néanmoins, on retrouve certaines catégories de gènes qui semblent être liés à la DM. Le métabolisme monoaminergique est souvent pointé, avec des mutations des acteurs du métabolisme sérotoninergique : 5HTT, 5HT-6R, 5HTTLPR/SLC64, HTR (1,3 et 6) ou encore TPH1 (274–279). Certaines études ont montré la présence de modifications de la concentration en récepteurs sérotoninergiques chez les victimes de suicide qui présentaient une DM (280). De plus, des mutations du système dopaminergique (DRD4, DRD3) ont été parfois associées à une vulnérabilité à la DM (275). Enfin, il a été observé une association entre un polymorphisme du BDNF, facteur important dans la plasticité neuronale et la DM (281). Une récente méta-analyse effectuée sur 807 553 individus a identifié 102 variants, 269 gènes et 15 associations de génétiques (282) et une seconde étude sur plus de 1.2 millions d'individus a identifié 178 gènes et 17

associations génétiques associées à la DM (283). Il serait donc illusoire de penser que cette pathologie résulte d'une seule mutation. Au contraire, la DM semble être le résultat d'une combinaison complexe d'altérations de différents systèmes neurobiologiques associés à des facteurs exogènes tels que le stress et le vécu d'événement négatifs.

Hypothèses biologiques de la DM

Concernant les facteurs environnementaux, outre le fait qu'en clinique l'apparition d'épisodes dépressifs semble être souvent précédée d'une période de stress (284, 285), l'hypothèse d'une relation causale entre le stress et l'apparition des symptômes dépressifs a été soutenue par un nombre croissant de modèles animaux modélisant les symptômes et la physiopathologie de la DM via un stress chronique imprédictible (UCMS), un stress infantile (286), un stress social (287–290), ou encore par administration d'hormones de stress, les glucocorticoïdes (291, 292). À cela, s'ajoute le fait que de nombreuses études cliniques et précliniques retrouvent un dysfonctionnement de l'axe corticotrope responsable de la libération de glucocorticoïdes (293–295). Or, la présence de glucocorticoïdes en trop grande concentration a un impact négatif sur la survie neuronale puisqu'ils induisent une neurotoxicité qui pourrait être associée aux altérations cérébrales observées dans la DM. La seconde hypothèse, la plus largement acceptée concernant l'étiologie de la DM, est l'hypothèse monoaminergique (296). La découverte de mutations génétiques des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques, d'un déficit sérotoninergique chez les patients et la mise en lumière des effets antidépresseurs de molécules pharmacologiques modulant le système monoaminergique telles que les inhibiteurs de la recapture sérotoninergiques et noradrénergiques, ont clairement participé à une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de la DM. Une troisième voie d'étude mise en avant pour expliquer les symptômes retrouvés dans la DM postule qu'il existe un défaut de plasticité neuronale lié à un déficit de facteurs neurotrophiques comme le BDNF (297). Cette hypothèse est appuyée par des résultats montrant une diminution du BDNF chez les patients atteints de DM (298), une atrophie neuronale et le fait que les traitements antidépresseurs semblent justement réguler positivement l'expression du BDNF (299–301). Au-delà de ces données, la NHA est un mécanisme de neuro-plasticité important qui accompagne les effets thérapeutiques des antidépresseurs puisque son augmentation et son intégrité sont nécessaires pour certains effets antidépresseurs (302, 303). Ces résultats ont d'autant plus appuyé l'idée que l'intégrité de ces nouveaux neurones était liée à la symptomatologie de la DM et ont donné du poids à l'hypothèse neurogénique. Enfin, plus récemment, certaines recherches proposent un rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de la DM (304, 305). Cela s'appuie sur le fait qu'une augmentation des marqueurs de l'inflammation a été retrouvée de manière répétée chez les patients et que cette augmentation est associée au développement des symptômes et à une diminution des effets thérapeutiques des antidépresseurs (306–310). L'inflammation peut toucher le cerveau au travers de plusieurs voies, notamment via les cytokines, molécules clés dans la réaction inflammatoire,

qui peuvent infiltrer le système nerveux central et conduire à une diminution de la neurotransmission monoaminergique, une altération de la neurogenèse et de la plasticité cellulaire (311).

Traitements

Généralement, les traitements pharmacologiques préconisés pour la DM sont les antidépresseurs : ils agissent notamment en augmentant la libération de monoamines, soit par le blocage de la recapture sérotoninergique ou noradrénergique (IRSS ou IRNS) ou en empêchant leur dégradation via l'action des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Cependant et selon les études, le taux de rémission varie de 20% à 60% (43, 312–314) et on estime qu'un tiers des patients ne répondent pas à ces traitements (315, 316) et sont résistants aux antidépresseurs classiques (TRD, pour Treatment Resistant Depression). Les recherches de ces dernières années ont permis de développer des traitements dit non-classiques et qui semblent avoir des effets bénéfiques sur la TRD, que cela soit des molécules modulant l'activité glutamatergique (317, 318) ou encore la stimulation cérébrale (319, 320). Néanmoins, leur efficacité à long terme reste à démontrer.

Corrélats neurobiologiques de la DM

Neurotransmission et neuroplasticité

La DM est caractérisée par de nombreuses altérations des circuits monoaminergiques. La découverte par hasard de l'effet antidépresseur de molécules modulant le métabolisme et la libération des monoamines a levé le voile sur un mécanisme impliqué dans la physiopathologie de la DM. Comme énoncé précédemment, les mutations génétiques des récepteurs et transporteurs de la sérotonine ou de la dopamine semblent être associées à la vulnérabilité à développer un épisode dépressif. De plus, des concentrations plus faibles de sérotonine ont été retrouvées chez des patients atteints de DM, donnant lieu à l'hypothèse monoaminergique de la dépression, selon laquelle les symptômes seraient la conséquence d'un déficit en monoamines dans le cerveau (296). Cependant, outre le fait que ces traitements pharmacologiques n'entrainent pas de rémission totale pour la majorité des patients, les effets thérapeutiques n'apparaissent qu'après un délai de quelques semaines, laissant un doute sur les mécanismes réellement mis en jeu. L'une des explications possibles est que les antidépresseurs ne joueraient pas seulement sur les systèmes monoaminergiques, mais sur d'autres systèmes perturbés dans la DM. De manière intéressante, il est souvent observé chez les patients une diminution du BDNF (281, 299, 321), un régulateur clé de la croissance, de la survie et de la plasticité neuronale (322). Or, l'association entre la prise d'antidépresseurs et l'augmentation des niveaux BDNF a été de nombreuses fois mise en évidence

(298, 300, 301, 323, 324). Dans ce sens, une étude très récente a démontré que via leur fixation sur le récepteur TrkB et la modification allostérique induite, les antidépresseurs étaient capables de faciliter la signalisation cellulaire du BDNF (301). Il est donc possible que la signalisation du BNDF soit un facteur important au même titre que l'altération de la neurotransmission monoaminergique dans le développement et/ou le maintien des symptômes dépressifs.

Altération de l'axe corticotrope

Alors que le stress est considéré comme un facteur important dans l'étiologie de la DM, on retrouve une altération de la réponse de l'axe corticotrope (HPA) dans cette pathologie. Les résultats les plus récurrents sont une hypercortisolémie ainsi qu'une désensibilisation des récepteurs aux glucocorticoïdes. En effet, les dosages salivaires, sanguins et urinaires des glucocorticoïdes chez les patients mettent en évidence une augmentation de leur concentration (293). Les glucocorticoïdes induisent normalement une boucle de rétroaction négative directement via leur fixation sur l'axe HPA mais aussi indirectement via l'hippocampe et le cortex préfrontal. Cependant, l'administration de dexaméthasone, agoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes, n'entraine pas ce rétrocontrôle négatif de l'axe HPA chez les patients, démontrant une hypo-sensibilité des récepteurs glucocorticoïdes. Puisque les glucocorticoïdes à forte concentration sont neurotoxiques, il est possible, dans le cadre la DM comme du TSPT, qu'une libération excessive et chronique de glucocorticoïdes puisse provoquer une altération des régions cérébrales ayant une forte concentration en récepteurs comme l'hippocampe et le cortex préfrontal. Ces régions étant impliquées dans la mémoire, l'apprentissage et les fonctions exécutives, une dérégulation pourrait sous-tendre certains symptômes. En plus de leurs effets directs sur les cellules souches neurales (325), les glucocorticoïdes ont également des effets indirects. En effet, les glucocorticoïdes peuvent agir sur l'expression de gènes pro-inflammatoires et réguler à la baisse l'expression du BDNF dans les cellules souches neurales et les nouveaux neurones (326, 327).

Altérations des circuits neuronaux

Cortex préfrontal La diminution du volume du cortex préfrontal est une des modifications les plus largement retrouvées à partir d'études d'imagerie cérébrale dans la DM. Ainsi, il existe une diminution du volume du CPFvm comprenant le CCA subgénual, ou encore du CCAd (328–334). Cette diminution semble par ailleurs être liée à la durée, la sévérité et la récurrence des symptômes (335–338). Les études d'imagerie fonctionnelle ont permis d'observer que le CPFvm, notamment le CCA subgénual, présentait généralement un dysfonctionnement important chez les personnes atteintes de DM comparées aux individus contrôles. Il a été plusieurs fois observé que le CCA subgénual était hyperactivé dans

la DM et que la rémission des symptômes, naturellement ou suite à un traitement antidépresseur, était associée à une diminution de son activité (339–342). Ces dysfonctions sont possiblement sous-tendues par des modifications du métabolisme des neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs. Certaines études ont mis en avant une diminution de la neurotransmission GABAergique chez les patients atteints de DM, alors que la normalisation de la balance inhibition/excitation dans le cortex préfrontal est associée à une diminution des symptômes (343, 344). De manière similaire, une diminution du ratio glutamine/glutamate a aussi été retrouvée dans plusieurs études dans le CCA, le CPF dorsal et le CPFvm (344–351), sa normalisation étant corrélée à la diminution des symptômes suite à un traitement de stimulation électroconvulsive (346, 347). De part ces résultats, il semble évident que le cortex préfrontal présente des modifications fonctionnelles et morphologiques significatives dans la DM.

Hippocampe L'hippocampe, région clé dans les fonctions cognitives et la régulation de l'humeur, semble être particulièrement altéré dans la DM. On retrouve ainsi couramment une altération morphologique avec une diminution du volume hippocampique (352–359) parfois corrélée à la sévérité des symptômes (360). À l'inverse, une augmentation du volume hippocampique a été corrélée à une rémission plus importante suite à un traitement antidépresseur (361). De manière intéressante, cette diminution du volume semble plus conséquente chez les patients qui n'atteignent pas la rémission (362, 363) et semble associée à la sévérité et à la récurrence des épisodes dépressifs (364). Une analyse plus approfondie des modifications structurelles met en évidence une atrophie neuronale ainsi qu'une diminution du nombre de neurones et de cellules gliales chez les patients (365, 366). Ces altérations sont potentiellement la conséquence du stress puisque de nombreuses études cliniques et précliniques ont démontré que le stress induisait une atrophie neuronale, une diminution de la NHA et une diminution du volume hippocampique (338, 367–369). Les symptômes cognitifs et les troubles de l'humeur retrouvés dans la DM pourraient notamment être sous-tendus par ces altérations de l'hippocampe et de la neurogenèse hippocampique. En outre, on observe une altération fonctionnelle de l'hippocampe qui se traduit par une augmentation de l'activité dans certaines études (370, 371). Cependant, les données ne sont pas homogènes et on ne retrouve parfois aucune différence vis-à-vis des sujets sains. Par ailleurs, il a parfois été observé une diminution de l'activité de l'hippocampe chez les patients suite à un traitement antidépresseur (372, 373), mettant en évidence une possible relation entre l'activité de l'hippocampe et la rémission des symptômes.

Perturbations des réseaux larges Plus qu'une association d'altérations isolées, la DM se caractérise par des modifications des réseaux cérébraux larges. Il est important de noter que la DM est définie par une vision anormalement négative du monde et une rumination d'idées négatives, des biais cognitifs induisant des déficits d'attention et de mémoire

et enfin des difficultés à interpréter correctement les stimuli positifs (374, 375). Ces biais cognitifs participent potentiellement au développement de la DM et à son maintien dans le temps. Conjointement, il existe des modifications d'activité au niveau des réseaux neuronaux larges (SN, DMN et CEN) impliqués dans ces processus cognitifs.
Chez les patients dépressifs, on retrouve une hyperactivité du DMN, composé du CPFvm, du cortex cingulaire postérieur et de l'hippocampe, associé à un niveau élevé de pensées négatives autocentrées et de rumination (376). De plus, certaines données suggèrent qu'il existe un défaut de désengagement de ce réseau en faveur du CEN lors de la transition d'une tâche autocentrée vers une tâche dirigée vers un but (377). il semble que le SN permette la prise en compte des stimuli adéquats de l'environnement afin d'adapter la réponse comportementale et de fait, il contrôle le passage du DMN au CEN en fonction du contexte (210). Or, les patients dépressifs présentent des altérations de l'amygdale et du cortex insulaire antérieur, des régions faisant partie du SN. Ainsi, on observe une augmentation de l'activité de l'amygdale lors ou suite à l'analyse de stimuli négatifs chez les patients dépressifs (378–381), qui est atténuée par les antidépresseurs (382). Au sein du SN, l'insula régule les interactions du DMN et du CEN, favorisant ainsi le recrutement approprié des réseaux lors de tâches dirigées vers un but ou autocentrées (383). Cependant, des dysfonctionnements importants de l'insula ont souvent été rapportés dans la DM (384).

Il existe donc un déséquilibre général de l'activité cérébrale dans la DM, favorisant les biais cognitifs négatifs (humeur dépressive, rumination, perte de plaisir) et entrainant un déficit clair des fonctions exécutives (déficit mnésique, défaut d'inhibition, trouble de l'attention). Malheureusement, les mécanismes précis responsables de ces troubles restent encore peu connus et de plus amples recherches sont nécessaires pour comprendre les corrélats neurobiologiques associés au développement de la DM. Néanmoins, l'une des altérations cérébrales les plus fréquentes observées chez les patients dépressifs est une diminution du volume hippocampique et une activité aberrante de celui-ci. Associé à cela, les traitements antidépresseurs actuels basés sur la modulation monoaminergique entrainent une augmentation de la NHA en même temps qu'une diminution des symptômes dépressifs. De nombreuses études se sont donc intéressées au rôle de ces nouveaux neurones dans la DM et dans les effets antidépresseurs, menant à l'hypothèse neurogénique de la DM selon laquelle la NHA pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la DM et plus généralement dans les pathologies liées au stress comme nous l'avons précédemment évoqué dans la partie dédiée au TSPT.

Neurogenèse hippocampique adulte - NHA

L'hippocampe est une région cérébrale centrale dans un nombre considérable de fonctions : la mémoire épisodique, la mémoire contextuelle, l'apprentissage spatial, la flexibilité et la régulation de l'humeur et des émotions. Partie intégrante du système limbique et directement connecté aux régions préfrontales, l'hippocampe est une région pivot dans les fonctions cognitives et la régulation émotionnelle. L'hippocampe est composé de plusieurs zones anatomiques distinctes (morphologiquement, fonctionnellement et embryologiquement) : les Cornes d'Ammon (CA1, CA2 et CA3), le subiculum et enfin le DG. En outre, un axe dorso-ventral (chez le rongeur) ou antéro-postérieur (chez l'Homme) a été décrit aussi bien sur le plan anatomique que fonctionnel. Alors que la partie dorsale régit principalement les fonctions cognitives telles que l'apprentissage et la mémoire contextuelle, la partie ventrale est la principale voie de sortie de l'hippocampe vers les régions limbiques comme l'amygdale et l'hypothalamus et joue ainsi un rôle crucial dans la modulation des émotions. De manière intéressante, cette distinction dorso-ventrale se retrouve au sein même du DG (385) : or, le DG est l'une des seules régions du cerveau des mammifères où l'on retrouve une production de nouveaux neurones à l'âge adulte, le processus de NHA. Ces nouveaux neurones ont suscité un grand intérêt dans le domaine neuroscientifique. Les recherches se sont intéressées aux différents stades de leur intégration dans les réseaux de l'hippocampe, de la prolifération des cellules souches neuronales à leur maturation, ainsi qu'à leur implication fonctionnelle dans les fonctions sous-tendues par l'hippocampe.

Neurogenèse adulte : définition

La neurogenèse est un processus essentiel dans le développement neuronal embryonnaire et infantile (neurogenèse primaire), mais aussi dans la plasticité cérébrale chez l'adulte par l'intégration de nouveaux neurones dans des réseaux préexistants. Il a longtemps été considéré que la structure du cerveau adulte était stable et immuable et que le nombre de neurones était fixe dès la naissance et ne faisait ensuite que diminuer avec l'âge. Cependant, la découverte d'une certaine plasticité cérébrale a remis cette conviction en question : en effet, le cerveau n'est pas un organe stagnant, il se modifie avec l'expérience afin de s'adapter à son environnement. Le terme de « plasticité cérébrale » est apparu à la fin du 19e siècle, en 1893, quand Eugenio Tanzi a émis l'hypothèse selon laquelle il existerait une plasticité au niveau des connexions entre les neurones. Par la suite, Ramon Y Cajal introduisit l'idée de réorganisation et de remodelage de ces connexions, définissant ainsi le phénomène de synaptogenèse par lequel les connexions entre les neurones se font et se défont en fonction des expériences. Néanmoins, il fallut attendre les années 60 et les travaux d'Altman et Das pour remettre en question le dogme selon lequel la création de nouveaux neurones était impossible à l'âge adulte. L'utilisation de nouvelles techniques de marquage a permis l'observation de cellules nouvellement formées dans le cerveau de mammifères. La thymidine tritiée est un analogue

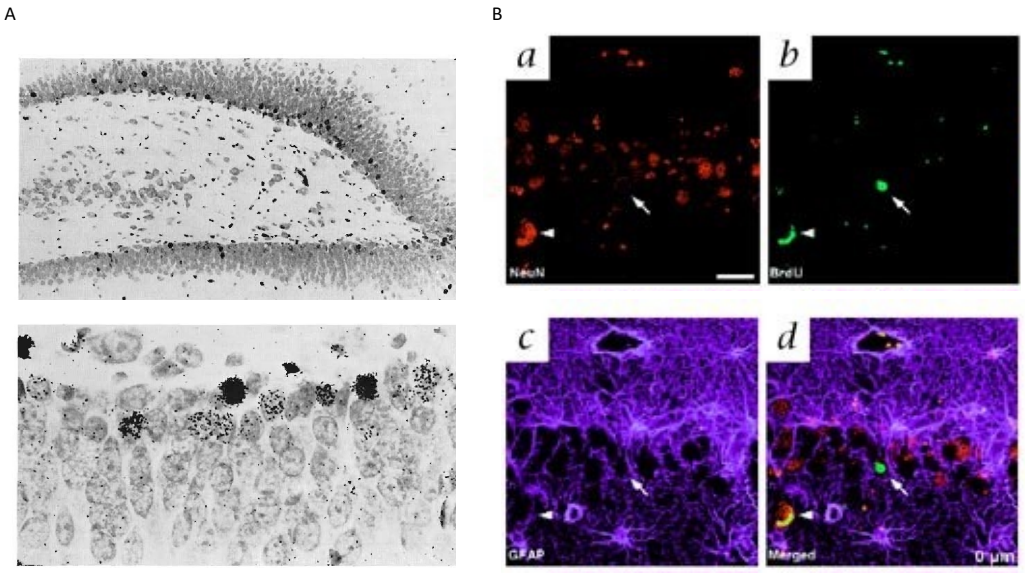


FIGURE 3 – Visualisation de la neurogenèse adulte

A, Microphotographies à faible et fort grossissement d'autoradiogrammes de la zone du gyrus denté de l'hippocampe chez un rat injecté de thymidine-H3 à l'âge de dix jours et tué deux mois après l'injection (386). B, BrdU et Neun. Detection des cellules exprimant NeuN (a), BrdU (b) GFAP (c) et le co-marquage (d) (387).

radiomarqué de la thymidine, base pyrimidique de l'acide desoxyribonucleique (ADN) dans lequel les atomes d'hydrogène sont remplacés par leurs isotopes radioactifs. L'incorporation de cette base nucléique dans les chaines d'ADN lors de la division cellulaire montre la réplication cellulaire par autoradiographie (386) (voir figure 3, page 51). Bien que ces cellules ne soient pas formellement identifiées comme des neurones, il s'agit là d'une avancée considérable dans la compréhension de la structure et du remodelage cérébral. La découverte du 5-bromo-2'-deoxyuridine, ou plus simplement BrdU, analogue de la thymidine, a ouvert la voie à l'étude de la prolifération cellulaire par marquage immunohistochimique, permettant ainsi par la même occasion de définir la nature des cellules en division via des doubles marquages au BrdU et à l'aide de certains marqueurs neuronaux spécifiques (voir figure 3, page 51). . Auparavant considérée comme inexistante, la création de nouveaux neurones chez l'adulte a été observée chez le rat et d'autres mammifères des décennies après les travaux de Ramón y Cajal (388) et il aura fallu attendre 1998 pour observer pour la première fois le phénomène de neurogenèse adulte chez l'humain (387). Cependant, ce processus reste encore aujourd'hui sujet à controverse : très récemment, deux équipes de chercheurs ont mis en évidence des résultats contradictoires sur la présence ou non d'une NHA chez l'humain adulte. Alors que l'équipe de Boldrini note la présence de nouveaux neurones chez des patients sains âgés de 14 à 79 ans (389), Sorrells et collègues rapportent une diminution

importante du nombre de nouveaux neurones de la naissance au début de l'adolescence et une quasi-inexistence de division cellulaire chez l'adulte (390). Ces études ont ainsi relancé le débat au sein de la communauté scientifique, bien que les études suivantes penchent plutôt en faveur de résultats contradictoires liés à des méthodologies et protocoles de marquage différents sans remettre en cause l'existence de la NHA (391–396).

Niches neurogéniques et devenir des cellules souches

Les deux principales niches neurogéniques observées et étudiées chez l'adulte sont : la zone subventriculaire (SVZ) qui borde les ventricules latéraux et donne naissance aux cellules souches neuronales qui vont ensuite migrer et s'intégrer dans le bulbe olfactif et la zone subgranulaire (SGZ) du DG de l'hippocampe (397). À noter que si la NHA semble être chez l'humain principalement, si ce n'est qu'exclusivement, retrouvée dans la SGZ, une très récente étude a remis en question l'idée selon laquelle la neurogenèse ne serait pas présente dans le système olfactif humain en découvrant l'existence de cellules souches neuronales, de cellules progénitrices et de nouveaux neurones au sein de l'épithélium olfactif (398). La neurogenèse adulte chez les mammifères semble aussi exister dans une moindre mesure au sein d'autres régions telles que le cortex (399–403), l'amygdale (404–406) ou encore l'hypothalamus (405, 407, 408). Alors que les cellules neuronales produites dans la SVZ vont migrer au niveau des bulbes olfactifs via le flux migratoire rostral, celles produites dans la SGZ vont s'intégrer au réseau neuronal de la couche granulaire du DG de l'hippocampe et c'est à cette dernière que nous nous intéresserons ici. La neurogenèse comprend plusieurs étapes au cours desquelles une cellule souche quiescente multipotente donne naissance à un précurseur neuronal, qui va ensuite devenir un neurone immature qui s'intégrera pleinement aux circuits neuronaux préexistants. Ainsi, on observe un nombre d'étapes successives distinctes : la différenciation de la cellule souche en neuroblaste, la migration de la cellule et la maturation du neurone via le développement des axones, dendrites et synapses, permettant ainsi d'obtenir un neurone mature parfaitement intégré dans un réseau neuronal fonctionnel (291) (voir figure 4, page 53). Il existe cependant une forte sélection : seul un nombre réduit de neurones arrivent à maturité. En effet, la survie de ces néo-neurones dépendra en grande partie de leur capacité à s'intégrer dans les réseaux et de leur capacité à faire des connexions synaptiques avec les cellules préexistantes de l'hippocampe (409). On estime ainsi que 60 à 80% des nouvelles cellules créées entreront en mort cellulaire programmée, ou apoptose.

Différentiation et migration neuronale

Les cellules souches neuonales (CSN) présentes dans l'hippocampe sont localisées à la frontière entre la couche granulaire du DG et l'hilus, dans la SGZ, et elles migreront ensuite jusqu'à la couche granulaire où elles traverseront les étapes de maturation jusqu'à devenir

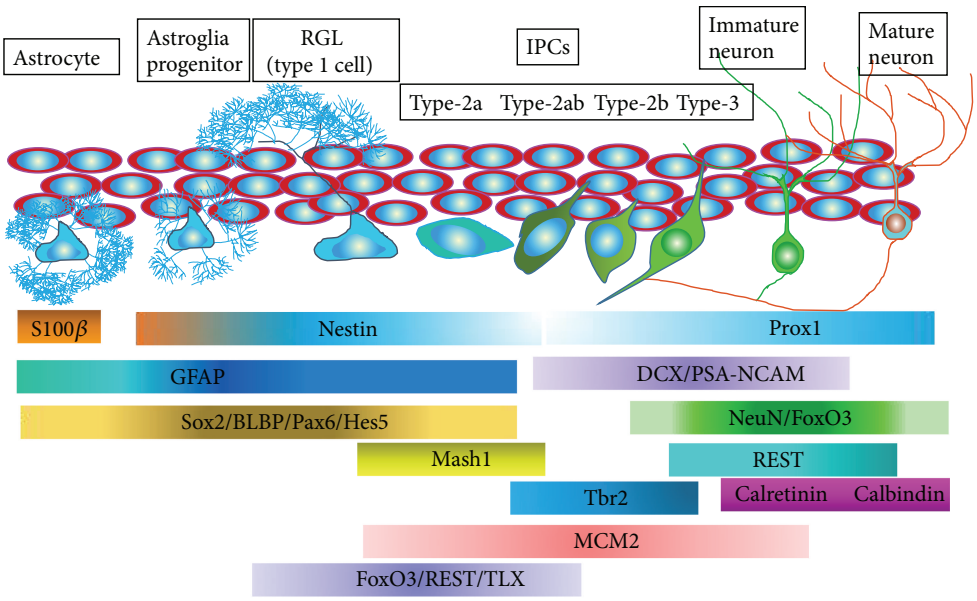


Figure 4 – Devenir des cellules souches et marqueurs de différenciation

Cellules souches neuronales dans l'hippocampe et les différents stades de différenciation dans la SGZ du DG. Les cellules expriment différents marqueurs spécifiques au fur et à mesure de leur différenciation et de leur maturation (410)

des neurones matures. Plusieurs semaines sont nécessaires à ce processus qui commence de la prolifération des cellules progénitrices et se termine par l'intégration de cellules granulaires matures. Les CSN ont la capacité de s'auto-renouveler afin de garantir une réserve et de se différencier en neurones ou en cellules gliales grâce à une division asymétrique ; la prolifération, maintenance et différenciation de cet ensemble cellulaire semblent se trouver en partie sous la dépendance des interneurones GABAergiques présents localement (411, 412). On distingue deux types de CSN (voir figure 4, page 53) :1) les cellules souches de type I, ou cellules de la glie radiaire, qui sont des cellules majoritairement quiescentes et multipotentes à prolifération lente exprimant différents marqueurs tels que la nestine et la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP). Ces cellules ne sont pas encore différenciées et peuvent donc par la suite générer des cellules neuronales et des cellules gliales. 2) les CSN peuvent donner naissance par division asymétrique aux cellules progénitrices de type II-a : celles-ci ont une activité mitotique très intense et commencent à se différencier puisqu'elles expriment certains marqueurs de la lignée neuronale tels que la nestine et sox2 et n'expriment plus la GFAP. Les cellules de type II-a se divisent ensuite pour générer les cellules souches neuronales de type II-b, qui par la suite vont se différencier en neuroblastes (cellules de type III) dont le lignage neuronal est défini via l'expression de marqueurs neuronaux tels que la

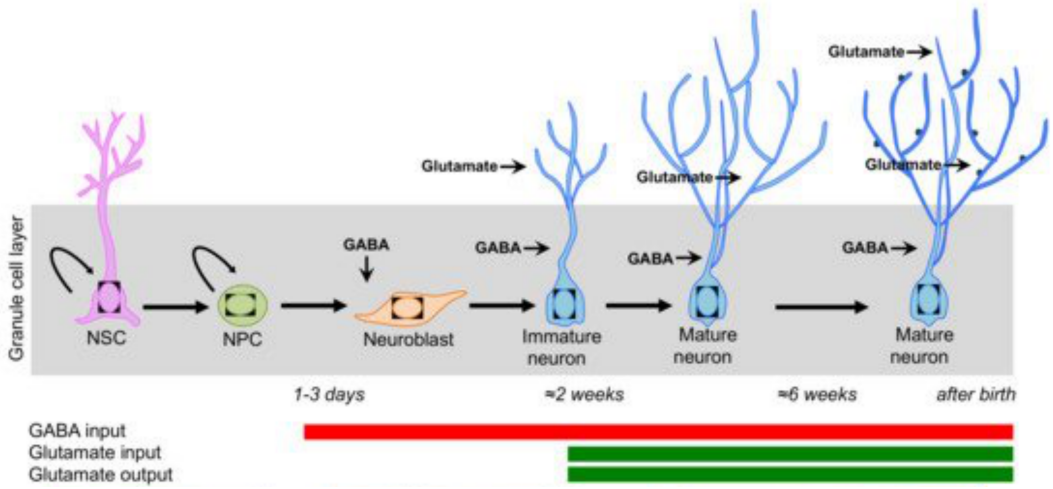


FIGURE 5 – Afférences et efférences des nouveaux neurones au cours de leur croissance

Schéma des différentes étapes de prolifération, migration, maturation et intégration de nouveaux neurones dans l'hippocampe et des différentes afférences et efférences GABAergiques et glutamatergiques. (413)

doublecortine (DCX), des molécules d'adhésion neuronale (PSA-NCAM) ou encore prox-1, un facteur de transcription neuronal. Ces cellules sont principalement post-mitotiques et ont donc perdu la capacité de prolifération et sont destinées à devenir des néo-neurones granulaires immatures. Par la suite, ces neuroblastes migrent jusqu'à la couche granulaire du DG et suivront les étapes de maturation permettant d'obtenir des neurones matures.

Maturation neuronale

Les cellules post-mitotiques entrent dans un processus de maturation qui dure plusieurs semaines et lors duquel elles expriment certains marqueurs spécifiques des neurones immatures et présentent des propriétés singulières.
Tout d'abord, durant les deux premières semaines post-mitose et outre leur croissance morphologique, les neurones immatures présentent des propriétés électrophysiologiques spécifiques. L'acide -aminobutyrique, ou GABA, est un neurotransmetteur inhibiteur qui participe activement au contrôle de l'activité neuronale ; les neuroblastes expriment des récepteurs au GABA et reçoivent ainsi déjà des afférences GABAergiques (voir figure 5, page 54). Le GABA induit une hyperpolarisation chez les neurones matures grâce au gradient de concentration de l'ion chlorure de part et d'autre de la membrane cellulaire. En effet, la concentration cytoplasmique en ions chlorures dans les cellules granulaires matures est plus faible que la concentration du milieu extracellulaire. L'ouverture des canaux membranaires par la fixa-

tion du GABA induit ainsi une entrée d'ions chlorures chargés négativement et donc une hyperpolarisation membranaire. À l'inverse, la fixation du GABA sur les neurones immatures déclenche une dépolarisation qui engendre un potentiel d'action ; le GABA a donc un rôle excitateur sur les neurones immatures. Cela s'explique par la proportion de canaux ioniques membranaires NKKC1 et KKC2, responsables respectivement de l'entrée et de la sortie des ions chlorures. En effet, pendant les premières semaines, les neurones immatures présentent une disproportion en faveur des NKCC1 et il existe donc une concentration de chlore intracellulaire supérieure à la concentration extracellulaire. Suivant le gradient de concentration, l'ouverture des canaux GABAergiques fait ainsi sortir les ions chlorures chargés négativement, entrainant une dépolarisation membranaire. Néanmoins, au fur et à mesure de la maturation neuronale, cette disproportion s'inverse et l'expression des canaux KCC2 augmente : le GABA devient ainsi hyperpolarisant. Alors que la neurotransmission GABAergique devient hyperpolarisante pour les neurones immatures, parallèlement, ces derniers développent des afférences glutamatergiques dépolarisantes. À cela s'ajoute que les nouveaux neurones présentent des propriétés membranaires particulières qui leur permettent d'être plus facilement excitables et donc d'être potentiellement recrutés de façon plus rapide que les neurones matures (414–416). Ils expriment notamment des canaux calciques permettant la génération de potentiels d'actions à des seuils plus bas que les neurones matures (414). De plus, alors que dans les neurones matures un potentiel d'action est suivi d'une phase d'hyperpolarisation empêchant la propagation d'un nouveau potentiel d'action pendant un court laps de temps, cela n'est pas observé au niveau des neurones immatures (416).

Par la suite, alors que la croissance axonale et dendritique se poursuit, on observe l'apparition d'épines dendritiques et la formation des connexions synaptiques. Alors que les axones vont atteindre le CA3 pour interagir avec les cellules pyramidales, les nouveaux neurones reçoivent les informations venant du cortex entorhinal via leurs dendrites qui atteignent la couche moléculaire afin de se connecter aux cellules moussues et aux interneurones du DG (417, 418). Enfin, la dernière phase comprend la réorganisation et la stabilisation de ces épines dendritiques ainsi que l'intégration finale des nouveaux neurones dans les réseaux préexistants (cette phase dure plusieurs mois).

Facteur régulant la NHA : le stress

De nombreux facteurs régulent la prolifération et la maturation des nouveaux neurones immatures, notamment des facteurs extrinsèques tels que l'enrichissement environnemental ou l'exercice physique qui semblent favoriser et stimuler la NHA (419–422) ; à l'inverse, le stress conduit à une altération de la NHA (423, 424) (voir figure 6, page 56).

Comme vu précédemment, le stress conduit à une diminution du volume hippocampique et à une atrophie des neurones du CA3 et du DG. Le stress provoque également des modifications d'expression de molécules importantes pour la plasticité neuronale comme une

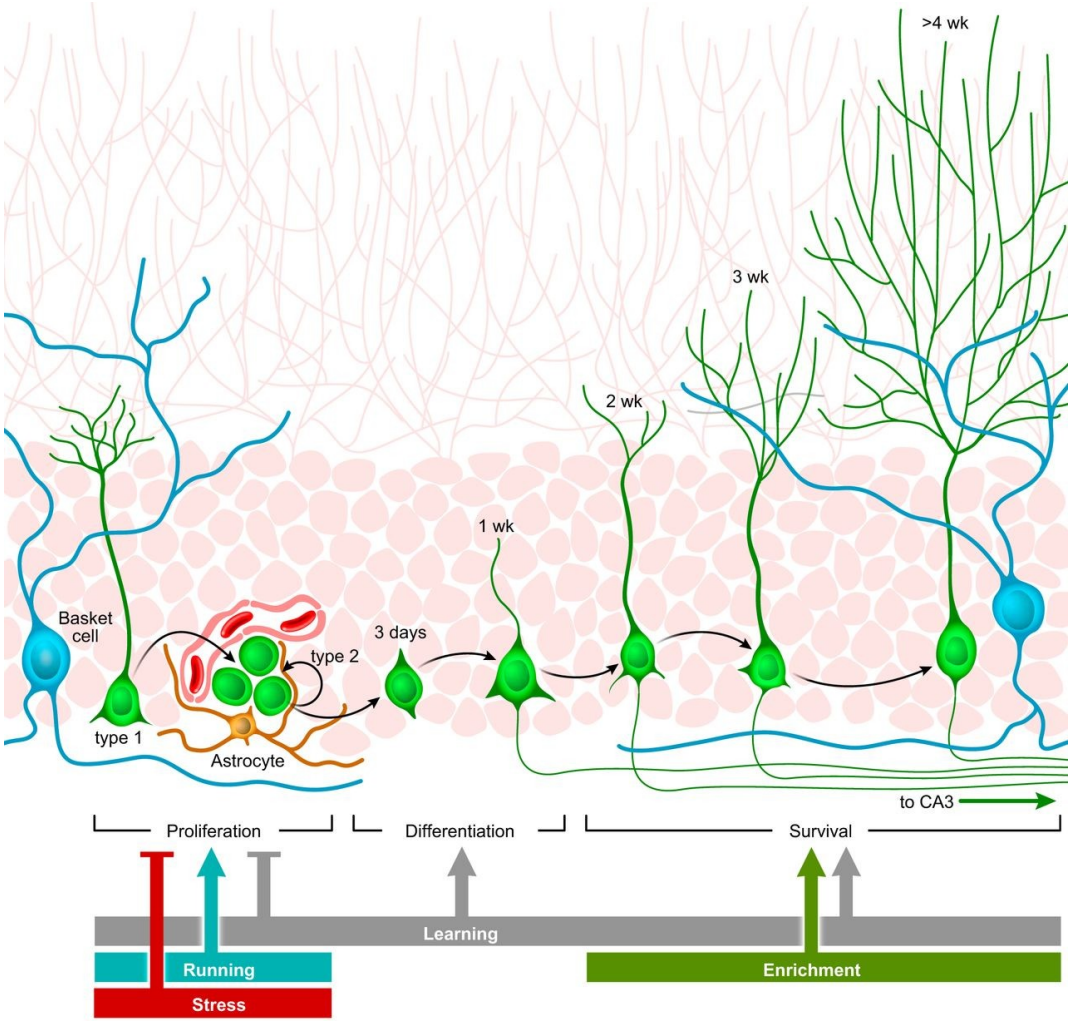


FIGURE 6 – Facteurs qui régulent la neurogenèse adulte

Régulation de la neurogenèse par de nombreux facteurs environnementaux. L'exercice physique est l'un des inducteurs les plus puissants de la neurogenèse, ciblant la prolifération des cellules progénitrices neurales. L'enrichissement a un effet complémentaire, augmentant la survie des neurones à un stade critique de leur maturation. En revanche, le stress a un impact négatif sévère en supprimant la prolifération. Les effets de l'apprentissage sont plus complexes, supprimant le processus de NHA à certains stades tout en l'augmentant à d'autres. (425)

diminution du facteur de transcription CREB et une diminution des concentrations de BDNF, facteur clé dans la croissance et la survie neuronale (322), notamment dans les nouveaux neurones immatures (326, 327). Cet effet semble être la conséquence d'une concentration en glucocorticoïdes trop importante, induisant une neurotoxicité dans l'hippocampe, région particulièrement riche en récepteurs aux glucocorticoïdes.
La majorité des études précliniques montrent que le stress régule négativement la prolifération, la survie et la maturation des nouveaux neurones, qu'il s'agisse d'un stress chronique imprédictible (369, 426), d'un stress infantile (427, 428) ou d'un stress social (429). De manière intéressante, un stress unique mais intense peu parfois induire une diminution de la NHA dans le DG, bien que certaines études soient contradictoires (430–432). Ainsi, les chocs électriques (433), la contention (434), la nage forcée (435) ou encore un stress social comme l'exposition à un prédateur (290), peuvent induire une suppression de la NHA en diminuant la prolifération cellulaire chez le rongeur. De même, un stress social de dominance chez le rat diminue la survie des nouveaux neurones sans en altérer la prolifération (436). De plus, l'administration directe de glucocorticoïdes chez le rongeur induit une diminution de la prolifération et de la maturation des nouveaux neurones (437). Cependant, quelques études n'ont pas retrouvé d'effet d'un stress unique sur la NHA et cela pourrait en partie s'expliquer par des différences de genre (438), d'espèce utilisée (434) ou encore des différences de protocoles et notamment des intensités des stresseurs qui varient selon les laboratoires, rendant parfois les comparaisons difficiles. Les études cliniques mettent également en évidence des preuves indirectes de l'effet du stress sur la NHA. Ainsi, des études post-mortem sur les cerveaux de personnes atteintes de DM ont révélé une diminution du nombre de neurones matures dans le DG (439). Néanmoins, aucune différence n'a été observée concernant le nombre de cellules progénitrices (440). Parallèlement, il est souvent retrouvé une diminution du volume du DG dans le TSPT, bien que cela ne soit pas directement corrélé à une diminution de la NHA. De plus, il est généralement observé dans les pathologies liées au stress des troubles des fonctions hippocampo-dépendantes tels que des déficits dans l'apprentissage, la mémoire, l'analyse contextuelle et la régulation des émotions et du stress.

Implication fonctionnelle de la NHA

L'hippocampe est connu pour son rôle clé dans l'apprentissage et la mémoire. De plus, il joue un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur et dans la réponse aux stimuli environnementaux. L'hippocampe agit également dans la discrimination contextuelle, permettant ainsi de différencier les indices de menace et les signaux de sûreté (441). Les études de généralisation de la peur se focalisent sur l'hippocampe, impliqué dans la formation des représentations contextuelles (442). Il semble notamment que le DG soit critique dans la formation de nouvelles représentations contextuelles afin d'éviter la superposition avec de précédents souvenirs (171). De plus, outre ces fonctions dans la discrimination contextuelle,

il est important de noter l'implication du DG dans le rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope et donc dans la réponse au stress (443).
Le rôle de la NHA a été principalement étudié dans le cadre des fonctions cognitives sous-tendues par l'hippocampe incluant la mémoire contextuelle et l'apprentissage spatial, mais aussi dans les troubles anxieux et particulièrement dans la DM.

Rôle de la NHA dans les fonctions cognitives

Séparation de patterns Le terme de « séparation de patterns » a été emprunté au lexique des neurosciences computationnelles : il s'agit d'un modèle selon lequel les informations sensorielles et spatiales sont codées par différentes unités, ici les neurones de l'hippocampe (444, 445). L'hippocampe est considéré comme favorisant l'encodage mnésique précis reposant sur l'activation d'une population neuronale (engramme) de taille réduite unique et ainsi très spécifique. Cela diminue les risques de chevauchement entre deux engrammes codant pour des contextes similaires (171, 418). De plus, il a été observé que la densité cellulaire est bien plus importante au sein du DG de l'hippocampe comparé au cortex entorhinal (CE). Ainsi, une cellule pyramidale du CE peut faire synapse avec plusieurs cellules granulaires (CG) du DG. Une cellule unique du CE codant pour deux contextes différents pourra donc activer elle-même deux populations différentes du DG pour ces deux contextes, permettant ainsi de désambiguïser l'information (voir figure 8, page 61). La séparation de patterns se réfère à la capacité de discriminer des contextes similaires grâce à une désambiguïsation des informations provenant du CE et arrivant au sein du DG de l'hippocampe. Devant cette capacité particulière du DG, la découverte d'une population de neurones produits continuellement à l'âge adulte et ayant des caractéristiques électrophysiologiques particulières a ouvert la voie aux recherches sur l'implication de la NHA dans la séparation de patterns. Des études précliniques utilisant une diminution ou une ablation de la NHA ont mis en évidence une perte de la capacité à discriminer des contextes similaires alors que cela n'induit pas de déficits lorsqu'il s'agit de contextes bien distincts (4, 446, 447). À l'inverse, une augmentation de la NHA a suffi à améliorer les capacités de discrimination contextuelle (4).
La première hypothèse concernant le mécanisme sous-tendant l'implication de ces nouveaux neurones dans la séparation de patterns est que ces derniers représenteraient eux-mêmes des unités d'encodage (448). Ainsi, en augmentant le nombre de nouveaux neurones dans le DG, on augmente le nombre d'unités pouvant encoder le souvenir et de ce fait les possibilités de combinaisons. De cette manière, la NHA ferait partie intégrante de la trace mnésique ou engramme (voir figure 7, page 59). À l'inverse, si l'on diminue le nombre de nouveaux neurones, on diminue les combinaisons possibles et on favorise les interférences entre différents engrammes mnésiques. En d'autres termes, deux populations neuronales codant pour deux contextes similaires ont plus de chance de présenter des neurones qui seront co-activés pour ces deux contextes lorsqu'il y a une diminution de la NHA, diminuant ainsi la capacité de

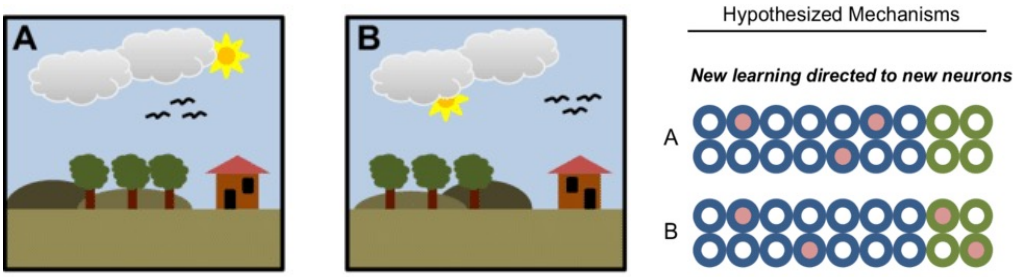


Figure 7 – Fonction de la neurogenèse dans la séparation de patterns

Mécanisme par lequel la NHA participerait à la séparation de patterns, en jouant un rôle d'unité d'encodage mnésique. L'addition de neurones participant à l'engramme permet d'augmenter les combinaisons possibles différentes et ainsi permet de diminuer les interférences dans les traces mnésiques de deux contextes similaires (425).

distinguer ces deux contextes.

La seconde hypothèse, plus récente, propose l'idée selon laquelle les neurones immatures, grâce à leurs propriétés physiologiques caractéristiques, joueraient un rôle non pas en étant eux-mêmes partie intégrante de l'engramme, mais via leur rôle dans la régulation de l'activité des CG matures du DG. En effet, de récentes études ont montré que les nouveaux neurones, en fonction des informations sensorielles reçues via le CE, pouvaient présenter un rôle inhibiteur indirect via l'activation des interneurones du DG, ou un rôle activateur via leurs connexions directes avec les CG matures (voir figure 8, page 61). Les nouveaux neurones participeraient à la discrimination contextuelle en favorisant l'activation d'engramme unique et précis codant pour chaque contexte. Ainsi, une diminution de la NHA induit une modification de l'activité générale du DG, notamment une augmentation de l'activité et de l'excitabilité des CG matures (449–452). Dans le cadre de la séparation de patterns, cela favoriserait les interférences et chevauchements entre les populations de CG matures codant les informations contextuelles. D'ailleurs, l'ablation de la NHA diminue les capacités de discrimination contextuelle, associée à un chevauchement plus important des engrammes codant les deux contextes similaires au sein du CA3 (453). En parallèle, il semble qu'un contrôle inhibiteur approprié soit nécessaire à l'encodage pécis du contexte dans le DG et le CA3 (454, 455). Ensemble, ces données suggèrent que la NHA via sa capacité à moduler l'acti-

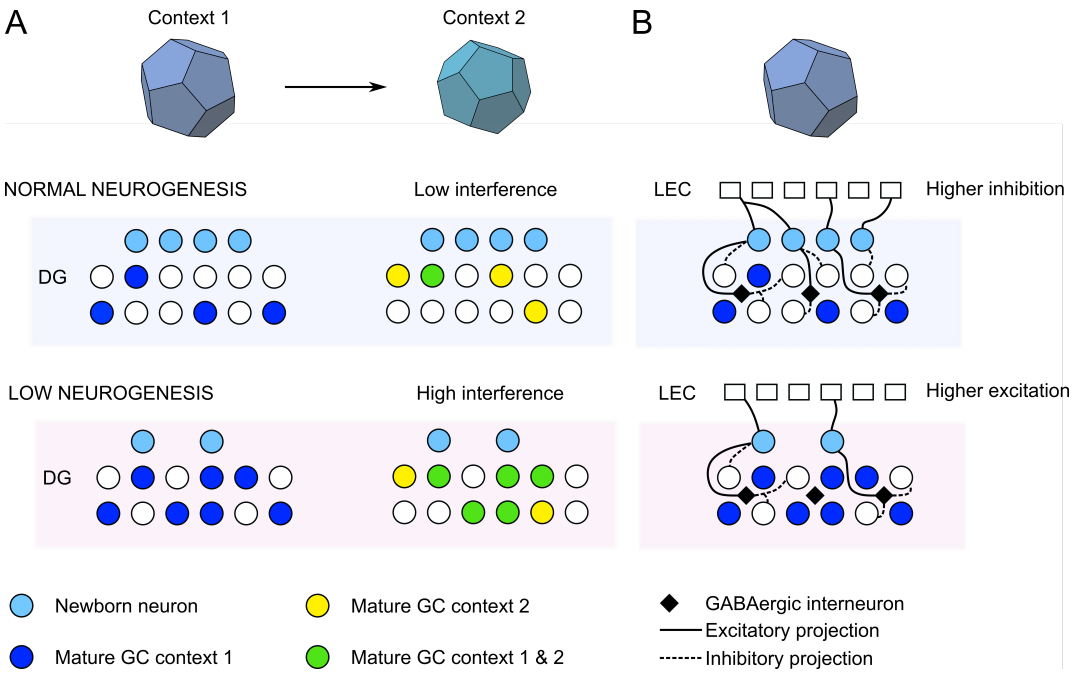


FIGURE 8 – Les nouveaux neurones régulent l'activité globale de l'hippocampe

A. Schéma simplifié du processus de discrimination contextuelle ou séparation de patterns. Une diminution de la NHA induit de fortes interférences entre l'encodage mnésique de deux contextes similaires et à l'inverse, lorsque la NHA est plus importante, on observe une diminution des interférences et du chevauchement entre les deux traces mnésiques. Les neurones codant pour le contexte 1 sont représentés en bleu, ceux codant le contexte 2 en jaune et enfin les cellules codant pour les deux contextes de manière indifférente sont en vert. B. Les nouveaux neurones régulent l'activité du DG en réponse aux informations reçues via le cortex entorhinal. Lorsque que la NHA est moindre, on observe une diminution du contrôle inhibiteur des nouveaux neurones dans le DG (456).

vité neuronale au sein des réseaux dans lesquels elle est intégrée (DG et CA3) favoriserait l'encodage contextuel fin et ainsi la séparation de patterns.

Flexibilité cognitive Les nouveaux neurones jouent un rôle important dans la mémoire et plus précisément dans l'encodage de nouveaux souvenirs qui entrent parfois en conflit avec d'anciens souvenirs. Les nouveaux neurones, lors de leur phase de maturation et de mise en place des synapses, rentrent en compétition directe avec les CG matures et leur intégration au sein du réseau neuronal déjà formé induit une redistribution des connexions préexistantes (457, 458). De cette façon, il est probable que lors de l'encodage d'une nouvelle information, les nouveaux neurones créent de nouvelles connexions au détriment de celles déjà présentes, entrainant ainsi un « oubli » de certaines informations préalablement encodées dans l'hippocampe. L'addition continuelle de nouveaux neurones dégraderait donc les connexions existantes dans l'hippocampe tout en produisant un substrat neuronal pour

l'encodage de nouvelles informations. Afin de tester cette hypothèse, Frankland et collègues ont stimulé la NHA après la formation d'un souvenir et ils ont évalué la rétention de ce souvenir. Ils se sont aperçus qu'une stimulation de la NHA après un conditionnement de peur contextuelle chez les souris adultes diminuait les réponses de peur lorsque l'animal était réintroduit dans le contexte. *A contrario*, une diminution de la NHA chez des souris juvéniles chez lesquelles la NHA est naturellement plus élevée que chez l'adulte, favorise la persistance du souvenir (459). De manière intéressante, ce processus semble être dépendant de la similarité entre les deux informations : ainsi, une augmentation de la NHA a amélioré l'apprentissage d'un nouveau contexte et l'oubli d'un précédent quand les deux présentaient une forte similarité et non pas quand ils étaient bien distincts (460). Il semble ainsi que les nouveaux neurones participent à la diminution de la force de la trace mnésique de certaines informations plus anciennes en remodelant les circuits neuronaux hippocampiques, facilitant de ce fait les capacités de flexibilité lorsque les informations sont conflictuelles. Ainsi, dans une tâche d'évitement actif, les souris ayant une ablation de la NHA soit par irradiation, soit génétiquement, n'ont pas montré de déficit concernant l'apprentissage initial de la localisation de la zone des chocs électriques. Cependant, lorsque cette zone a été changée afin d'évaluer la capacité de flexibilité, les souris ayant une ablation de la NHA ont présenté un défaut notable d'apprentissage de la nouvelle localisation (461). De la même façon, des souris dont l'environnement a été enrichi présentent une meilleure flexibilité lors d'une tâche de piscine de Morris dépendante de la NHA, qui est abolie lorsque la NHA est diminuée (422). Ces résultats suggèrent que la NHA participe activement à la flexibilité cognitive et pourrait ainsi jouer un rôle important dans certaines pathologies où un déficit est observé, telles que le TSPT ou la DM.

Implication dans la réponse au stress et la régulation des émotions

Il est généralement admis que l'hippocampe ventral est majoritairement impliqué dans l'anxiété (169, 462) par son importante connectivité avec certaines régions du système limbique et para-limbique comme l'amygdale et le CPFvm, mais aussi via les connexions avec les noyaux hypothalamiques, nécessaires dans les mécanismes de réponse au stress et d'anxiété par la libération des glucocorticoïdes (463–465) (voir figure 9, page 63). Chez la souris, une lésion de l'hippocampe ventral (épargnant le dorsal) induit une diminution des comportements anxieux dans le test de labyrinthe en croix surélevé (466). Des résultats paradoxaux sont retrouvés via des études récentes d'optogénétique, montrant qu'une stimulation des neurones dans le DG ventral pouvait induire une suppression des comportements anxieux, (385, 451) soulignant le rôle de l'hippocampe ventral dans la modulation des comportements d'anxiété via différents circuits neuronaux.

Dans ce contexte, le rôle de la NHA dans le stress et l'anxiété a été largement étudié, les données révèlent que la NHA permet de moduler la réponse au stress via son influence sur le rétrocontrôle négatif qu'exerce l'hippocampe sur l'axe corticotrope. Une suppression de la

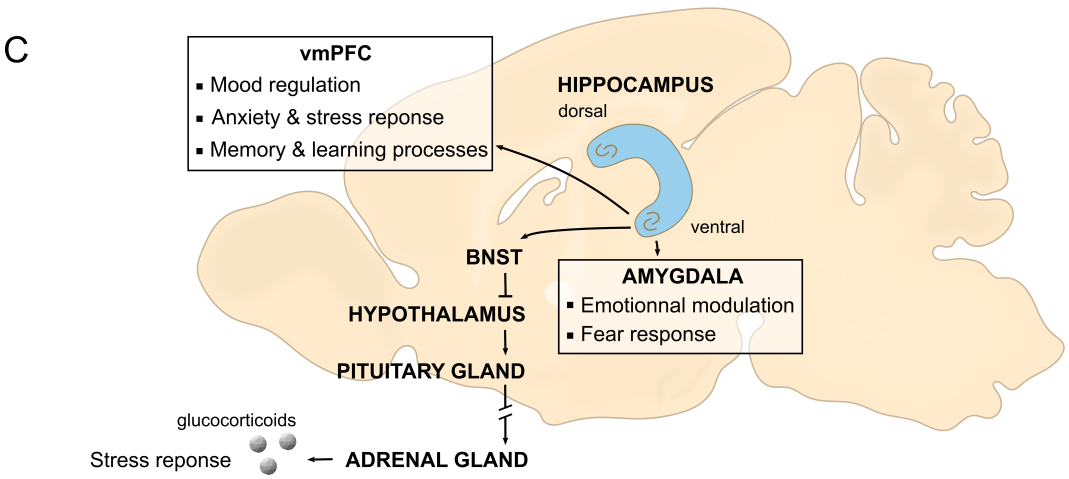


FIGURE 9 – Schéma simplifié des projections de l'hippocampe

CPFvm : cortex préfrontal ventromédian ; LEC : cortex entorhinal latéral ; DG : gyrus denté ; GC : cellules granulaires ; BNST : noyau du lit de la strie terminale. (456)

NHA amène à une réponse plus intense de l'axe corticotrope, suggérant ainsi un rôle prépondérant des nouveaux neurones dans la régulation du stress (443). Ainsi, une inhibition de la NHA par irradiation ou par mutation génétique prévient la normalisation des concentrations en glucocorticoïdes après un stress modéré et diminue le rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe corticotrope (467), soutenant l'hypothèse selon laquelle la NHA participe activement au rétrocontrôle de l'hippocampe sur l'axe corticotrope. Dans un modèle murin de DM, il a été montré que la suppression de la NHA empêchait l'action des antidépresseurs sérotoninergiques (302) alors que ces mêmes antidépresseurs réguleraient l'activité de l'axe corticotrope via l'activité des nouveaux neurones (468). Cela laisse penser que les neurones nouvellement formés ont un statut important dans la régulation fonctionnelle de l'axe corticotrope et ainsi dans la libération de glucocorticoïdes et dans la réponse au stress. Ces différents résultats posent alors la question du rôle des nouveaux neurones du DG dans la régulation des états anxieux. Cette question a été largement étudiée que ce soit au niveau de leur implication dans la régulation de l'anxiété normale, mais aussi dans l'anxiété pathologique retrouvée dans certains troubles neuropsychiatriques. Le rôle de la NHA dans l'anxiété normale reste sujet à controverse : de nombreuses études ont souligné une absence d'effet significatif dans les comportements anxieux et/ou dépressifs suite à la suppression de la NHA par irradiation focale (302, 303, 469, 470) ou par manipulation génétique (471–473). La stratégie inverse, c'est-à-dire l'augmentation de la NHA par manipulation génétique, ne semble pas toujours entrainer d'effets antidépresseurs ou anxiolytiques chez des souris non stressées (4, 5, 474). Les données de la littérature ne sont cependant pas homogènes puisque des études sur l'effet de l'augmentation de la NHA chez la souris ont permis d'observer une diminution des

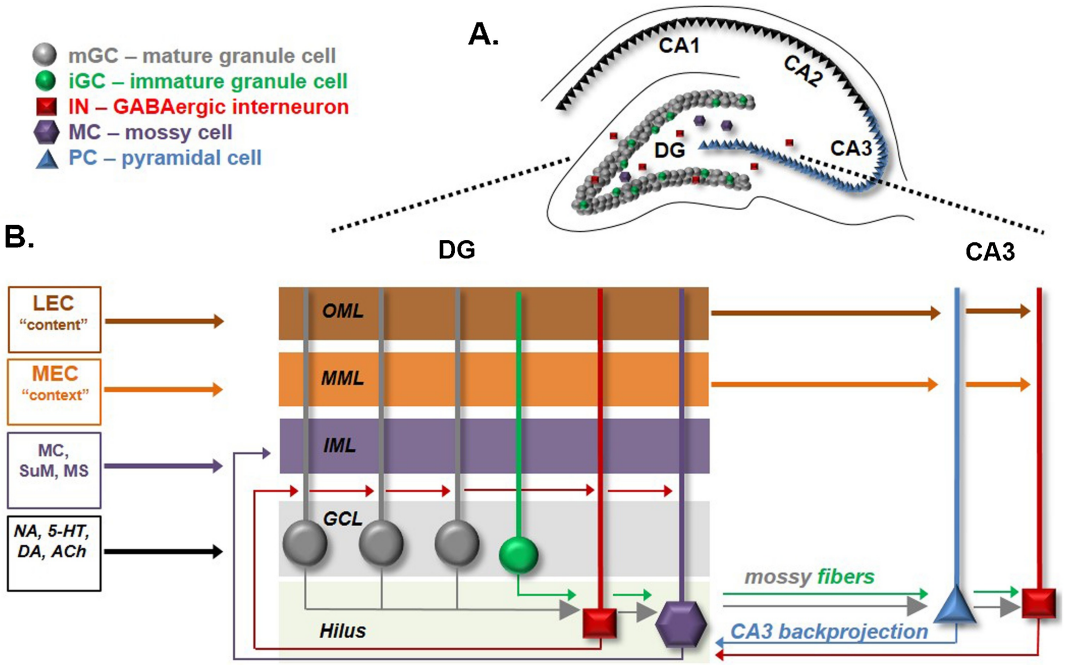


FIGURE 10 – Le circuit DG-CA3 de l'hippocampe

A. L'hippocampe des mammifères est généralement divisé en zones : CA1, CA2, CA3 et gyrus denté (DG). B. Le schéma montre l'organisation laminaire du DG composé de la couche moléculaire (ML), de la couche de cellules granulaires (GCL) et de l'hilus. Le GCL contient les cellules granulaires matures et des neurones immatures, tandis que l'hilus contient les cellules moussues et les interneurones. Le cortex entorhinal latéral (LEC) et le cortex entorhinal médial (MEC) innervent respectivement les sections externes (OML) et moyennes (MML) de la ML. Les cellules moussues (MC), le noyau supra-mammillaire (SuM) et le septum médial (SM) innervent la partie interne (IML) de la ML. L'hilus reçoit diverses afférences dont les axones des cellules granulaires ainsi que des afférences noradrénergiques (NA), 5-hydroxytryptamine (5-HT, sérotoninergiques), dopaminergiques (DA) et cholinergiques (ACh). Les efférences du DG proviennent des mGC qui se projettent vers les cellules moussues (MC) et les interneurones (IN) dans l'hilus et sur les cellules pyramidales (PC) et IN dans le CA3. IN et MC dans l'hilus reçoivent des rétroprojections des PC du CA3 (418).

comportements anxieux (5, 475, 476) ainsi qu'une résilience à l'induction du stress (477). Une étude récente a d'ailleurs mis en évidence que la résilience au stress était associée à une diminution de l'activité des CG matures du DG ventral induite par l'activation des nouveaux neurones immatures (451).

De plus, l'augmentation de la NHA semble moduler l'activité du DG directement, mais aussi des autres composantes du circuit tri-synaptique de l'hippocampe : le CA1 (478) et le CA3 (453, 479–481) (voir figure 10, page 64), de même que des régions de projection de l'hippocampe (482, 483). De ce fait, il est aisé de penser que les nouveaux neurones peuvent jouer un rôle clé dans les réseaux neuronaux responsables de la régulation de l'humeur dans lesquels l'hippocampe est impliqué.

La NHA dans les maladies psychiatriques liées au stress

NHA et dépression

La NHA dans la DM

De nombreuses recherches se sont focalisées sur l'implication possible de la NHA dans le développement et la persistance des symptômes de la DM. Cette hypothèse prend son origine principalement dans le fait que la neurogenèse est négativement régulée par le stress et que le stress est un des facteurs principaux dans la précipitation de la DM (484–487). De fait, une diminution de la NHA pourrait être liée à l'apparition de symptômes dépressifs. Les études post-mortems sur des personnes atteintes de DM ont permis d'observer une diminution de volume hippocampique chez les patients. Néanmoins, dans un modèle murin de stress chronique, la diminution de la NHA seule ne semble pas suffisante pour expliquer cette diminution volumique (368). En parallèle, les études précliniques ont permis d'établir une possible corrélation entre l'apparition des symptômes et la NHA : ainsi, dans plusieurs modèles de DM tels que le stress chronique imprédictible, la défaite sociale, l'administration de glucocorticoïdes ou de lipopolysaccharide, ou encore la séparation maternelle, il a été observé une diminution de la prolifération et de la maturation des neurones immatures (290, 426, 428, 429, 437, 488–490). Cependant, l'inhibition ou l'abolition seule de la NHA ne semble pas être suffisante pour induire un phénotype dépressif, mais pourrait participer plutôt à une certaine vulnérabilité au stress. En effet, bien que l'abolition de la NHA par rayons X ou l'inhibition pharmacologique chez des rongeurs sains n'entraine pas de comportements dépressifs (302, 303, 468, 471), cela peut favoriser l'apparition de comportements pathologiques lors d'un protocole de stress (451, 467, 472, 491, 492). La NHA ne serait donc pas suffisante *per se* pour induire un épisode de DM, mais serait un facteur précipitant une fois associée à un stress. Par ailleurs, bien que l'augmentation de la NHA dans un modèle murin génétiquement modifié induise de meilleures performances dans une tâche de discrimination contextuelle, cela n'entraine pas d'effet anxiolytique chez des rongeurs sains (4, 5). En revanche, dans des modèles animaux de dépression induits par administration de corticostérone ou via un stress chronique, cette augmentation de la NHA permet de réduire un certain nombre de symptômes anxieux et dépressifs (5, 11, 12). En conclusion, les nouveaux neurones joueraient un rôle moindre dans la régulation des émotions chez les individus sains, mais leur intégrité serait nécessaire pour pallier aux effets du stress chronique ou à certaines situations particulièrement anxiogènes.

Effets antidépresseurs et NHA

(Pour plus de détails voir revue « Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects » dans Annexe 1)

Au-delà du lien probable entre l'apparition des symptômes et la diminution de la NHA, l'une des principales découvertes menant à l'hypothèse neurogénique de la DM est l'observation que les traitements antidépresseurs sont associés pour la plupart à une augmentation de la NHA. Les études précliniques ont démontré que les traitements pharmacologiques classiques comme la fluoxétine ou l'imipramine, de même que certains inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline, induisent une augmentation de la NHA (493–495). Par ailleurs, un traitement moins classique comme l'administration de kétamine, un antagoniste glutamatergique des récepteurs NMDA, peut diminuer rapidement les symptômes dépressifs tout en stimulant la prolifération et la maturation des nouveaux neurones (496, 497). Les techniques de neuromodulation, principalement utilisées dans le cadre de la DM résistante aux traitements, comme les thérapies d'électrochocs, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et la stimulation cérébrale profonde (DBS), induisent un effet bénéfique notable sur les symptômes dépressifs en même temps qu'elles stimulent la NHA (498–502). Des études post-mortems sur des patients dépressifs corroborent ces résultats précliniques puisque les patients ayant reçu des antidépresseurs présentaient une augmentation du nombre de CG matures et de cellules souches progénitrices (439, 503). De manière intéressante, la suppression de la NHA empêche les effets bénéfiques des antidépresseurs dans certains paradigmes comportementaux. Ainsi, l'abolition de la NHA par rayons X, par mutation génétique ou encore par inhibition pharmacologique prévient certains effets antidépresseurs de la fluoxétine et de l'imipramine (302, 468, 504), de régulateurs de l'activité glutamatergique (505), de la DBS (506) ou encore de la thérapie électroconvulsive (498). De manière similaire, les effets anxiolytiques et antidépresseurs induits par l'enrichissement environnemental requièrent la présence de la NHA (421). L'augmentation de la NHA ne semble donc pas être seulement un événement concomitant aux effets antidépresseurs, mais plutôt un des mécanismes menant à une diminution des symptômes. Il est cependant important de noter que ce rôle reste partiel et de nombreuses études ont mis en évidence des effets indépendants de la NHA. Ainsi, malgré une abolition de la NHA, il a été observé un effet antidépresseurs de traitements classiques pharmacologiques, notamment ceux modulant le système sérotoninergique tels que la fluoxétine, l'imipramine ou encore certains agonistes des récepteurs 5-HT (496, 504, 507), mais aussi de traitements moins classiques comme les modulateurs des récepteurs glutamatergiques (505, 508), de l'orexine (509), et enfin de l'enrichissement (510). Ces résultats contradictoires pourraient en partie s'expliquer par l'utilisation de modèles animaux de dépression variés ne modélisant pas forcément les symptômes de la même façon. De même, les protocoles expérimentaux permettant de mesurer les dimensions altérées dans la DM sont parfois différents au sein de chaque laboratoire, rendant les comparaisons difficiles entre les études.

Les mécanismes neurobiologiques au travers desquels la NHA diminuerait les symptômes de la DM

L'hippocampe est fonctionnellement et morphologiquement divisé selon un axe dorso-ventral (antéro-postérieur chez l'homme) : alors que la partie dorsale est importante dans les fonctions cognitives, la partie ventrale est liée à la régulation des émotions. Ainsi, alors qu'une lésion de la partie dorsale détériore les performances d'apprentissage spatial et contextuel, la partie ventrale possède un rôle majeur dans les comportements anxieux et la régulation du stress. De la même façon, cette dissociation a été observée au niveau du DG de l'hippocampe et notamment au niveau des nouveaux neurones. Alors que les nouveaux neurones du DG dorsal sont nécessaires pour la mémoire et la discrimination contextuelle, les nouveaux neurones de la partie ventrale jouent un rôle dans la régulation des réponses émotionnelles et notamment dans l'anxiété (476). Il semble ainsi que, selon que l'on stimule la NHA dorsale ou ventrale, les effets comportementaux seront différents. De manière intéressante, la plupart des antidépresseurs classiques stimulent préférentiellement la NHA ventrale et influeraient ainsi plus sur les comportements anxieux et dépressifs (476). Cependant, la DM est aussi marquée par des déficits cognitifs non-négligeables qui devraient être pris en compte dans les stratégies thérapeutiques (13, 271). Par ailleurs, la NHA a un rôle très important dans la régulation de l'activité globale de l'hippocampe en modulant l'activité des CG matures directement, mais aussi indirectement via leurs projections sur les interneurones inhibiteurs du DG (449–452). Ainsi, une stimulation de la NHA pourrait permettre de restaurer une activité normale de l'hippocampe dans la DM, permettant donc d'améliorer les fonctions cognitives telles que la mémoire, l'apprentissage ou encore la flexibilité cognitive. De la même façon, restaurer l'activité de l'hippocampe permettrait de normaliser l'activité des projections hippocampiques vers les régions altérées dans la dépression, comprenant le cortex préfrontal, l'amygdale, le noyau accumbens ou encore l'axe corticotrope, et donc permettre une régulation des émotions plus adaptée. En effet, les projections de l'hippocampe ventral vers le cortex préfrontal et l'amygdale sont particulièrement impliquées dans l'adaptation des réponses comportementales en fonction du contexte (75, 130, 135, 208, 511, 512). Les projections vers le noyau accumbens semblent être importante dans l'anhédonie et dans la motivation pour des stimuli appétants (513, 514) ainsi que dans la susceptibilité au stress social (410). Enfin et via son rétrocontrôle négatif sur l'axe HPA, l'hippocampe est un acteur majeur de la réponse au stress (443, 467, 512). Du fait de sa position centrale au sein des réseaux perturbés dans la DM, l'hippocampe semble être une cible thérapeutique intéressante, notamment via une régulation de la NHA, processus clé dans le maintien de l'activité hippocampique et des fonctions cognitives et émotionnelles associées.

La NHA et le trouble de stress post traumatique

Existe-t-il un lien apparent entre la NHA et le développement du TSPT ?

Le TSPT est induit par un stress particulièrement intense dont la personne peine à se remettre et qui entraine un certain nombre de symptômes caractéristiques, tels que des souvenirs intrusifs, une attitude d'évitement ou encore une anxiété accrue. L'étude de la physiopathologie de cette maladie a mis en avant des altérations de régions cérébrales régulant les réponses de peur comme le cortex préfrontal, l'amygdale et l'hippocampe. Le modèle actuel stipule que l'hyperréactivité de l'amygdale résulterait d'un défaut d'inhibition du CPFvm, lui-même hypoactif, et qu'il existerait un déficit de l'analyse contextuelle probablement conséquente d'un dysfonctionnement hippocampique. De plus, le TSPT se caractérise par une altération du système neuroendocrinien et notamment de l'axe corticotrope, s'illustrant par des modifications de la cortisolémie et une sensibilisation des récepteurs aux glucocorticoïdes. La littérature place l'hippocampe au centre de la physiopathologie de TSPT du fait de son rôle dans les fonctions cognitives et dans la régulation des émotions. De plus, il a été observé une diminution significative du volume hippocampique chez les patients, plus particulièrement au niveau de la région CA3 et du DG (217–219). Cette diminution pourrait être vraisemblablement induite par les effets délétères d'un stress intense sur la survie neuronale, néanmoins cela semble aussi pouvoir représenter un facteur de vulnérabilité présent avant le traumatisme chez certains sujets (219). Bien que les études ne permettent pas pour le moment de conclure sur une diminution de la NHA chez les personnes atteintes de TSPT, on peut supposer que le stress intense induit par l'évènement traumatique serait responsable d'une altération de la NHA. Comme précédemment énoncé dans ce manuscrit, le stress induit une diminution de la prolifération et de la maturation des nouveaux neurones dans l'hippocampe à cause d'une neurotoxicité des glucocorticoïdes libérés en trop forte concentration (504, 515–518). De plus, l'administration de glucocorticoïdes à forte concentration dans l'hippocampe et ce dans un modèle animal de peur conditionnée a permis d'induire des déficits mnésiques et des comportements anxieux similaires à ceux retrouvés dans le cadre du TSPT (519). Cependant, une seconde hypothèse n'excluant pas la première argumente que la diminution du volume hippocampique ne serait non pas une conséquence du trauma, mais plutôt un facteur de vulnérabilité présent avant le traumatisme. En effet, une étude a été réalisée sur des jumeaux homozygotes dont seul un des deux avait participé à la Guerre du Vietnam. Cette étude a permis de corréler le volume hippocampique à l'apparition des symptômes. Il en ressort ainsi que les vétérans ayant développé un TSPT étaient ceux dont le volume hippocampique était inférieur en amont et cela pourrait sous-tendre un défaut fonctionnel et congénital de l'hippocampe, et possiblement de la NHA. À cela s'ajoute une trés récente etude, qui a révélé qu'une diminution du DG présente avant l'exposition au traumatisme serait corrélée à l'apparition et à la sévérité des symptômes de TSPT (219). Puisque la NHA semble être impliquée dans de nombreuses fonctions hippocampo-dépendantes al-

térées dans le TSPT, une diminution de l'intégrité de ces nouveaux neurones pourrait être un facteur précipitant l'apparition des symptômes et à l'inverse une stimulation de cette dernière pourrait favoriser la résilience au stress et diminuer la sévérité des symptômes. D'ailleurs, certaines études sur des modèles animaux de TSPT ont mis en exergue un lien entre l'amélioration des symptômes et une augmentation de la NHA, qu'elle soit induite par l'exercice physique (3) ou par manipulation pharmacologique (2). À l'inverse, une ablation de la NHA peut perturber le rétablissement suite à un stress aigu (520). De même, dans un modèle murin transgénique exprimant une délétion du gène CACNA1C associé à la vulnérabilité au TSPT, il existe une diminution de la survie des nouveaux neurones associée à l'apparition des symptômes qui peut être contrecarrée par l'administration d'un agent neuroprotecteur (521). Ces résultats soulignent le lien qui semble exister entre la NHA et la vulnérabilité à développer un TSPT. Néanmoins, les mécanismes précis sous-jacents restent pour le moment peu connus.

La NHA et la réponse au stress

La NHA permet de moduler la réponse au stress au travers de son influence sur le rétrocontrôle négatif exercé par l'hippocampe sur l'axe corticotrope. Une suppression de la NHA conduit à une hyperréactivité de l'axe corticotrope (443) associée à un phénotype plus anxieux (467). De fait, une altération de la NHA dans le TSPT pourrait ainsi être un facteur participant aux dysfonctionnements de l'axe corticotrope, favorisant les réponses anxieuses inadaptées et exacerbées par une mauvaise analyse contextuelle. D'ailleurs, les nouveaux neurones semblent participer directement à la résilience au stress, puisque dans des modèles de stress chronique, une augmentation de la NHA diminue les comportements anxieux dans des tests comme l'open field, l'interaction sociale (451),le labyrinthe en croix surélevé (5), le « splash test » (11) ou encore le test de suspension par la queue (5). Un mécanisme par lequel la NHA participerait à la régulation de la réponse de stress à récemment été démontré : en effet, il semble que les nouveaux neurones présents dans le DG ventral facilitent la résilience au stress via un contrôle inhibiteur sur les cellules granulaires matures qui sont spécifiquement activés lors d'une situation anxiogène (451).

La NHA et l'analyse contextuelle

Nous retrouvons dans le TSPT une surgénéralisation du contexte traumatique induisant une anxiété accrue qui apparait dans certains contextes non-prédictifs du stimulus aversif. Or, le DG (via la NHA) joue un rôle central dans le processus de séparation de patterns (4, 522), c'est à dire dans la capacité à discriminer certains contextes similaires. Il s'agit donc d'une désambigüisation des traces mnésiques semblables, permettant ainsi d'éviter les chevauchements et interférences en mémoire contextuelle (171). À la suite d'une altération de l'hippocampe et du DG particulièrement, la neurobiologie spécifique liée au TSPT pourrait

engendrer des difficultés pour l'organisme à discriminer les stimuli, ce qui conduirait ainsi à un encodage moins précis et donc à une surgénéralisation du contexte traumatique. Une hypothèse soutient que les nouveaux neurones faciliteraient l'activité éparse du DG et permettraient ainsi un encodage spécifique sous-tendu par une population neuronale unique, ou engramme, pour chaque souvenir. Dans cette optique, certaines études ont montré que les nouveaux neurones avaient un rôle modulateur sur l'activité générale du DG et notamment un rôle inhibiteur (449–452). Un déficit fonctionnel de la NHA pourrait ainsi aboutir à un défaut de régulation de l'activité de l'hippocampe, provoquant des difficultés d'analyse appropriée du contexte et donc à une sur-généralisation des réponses de peur. De la même façon, s'il existe une altération hippocampique une stimulation de la NHA pourrait possiblement faciliter l'analyse contextuelle et diminuer la surgénéralisation. Il a d'ailleurs été observé très récemment qu'une hyperactivité de l'hippocampe était présente lors d'une tâche d'extinction dans un modèle murin de TSPT, associé à un défaut d'extinction des réponses de peur (523). Ce défaut d'analyse adéquate de l'environnement expliquerait l'apparition de symptômes tels qu'une anxiété accrue, une hypervigilance, mais aussi les phénomènes d'évitement retrouvés chez les patients.

Conditionnement de peur et extinction : implication de la NHA

En outre, l'une des altérations cognitives les plus présentes dans le TSPT est une incapacité à inhiber les réponses de peur conditionnées. De manière intéressante, un certain nombre de recherches se sont justement focalisées sur l'implication de la NHA dans des tâches de peur conditionnée. Ainsi, une ablation de la NHA par irradiation ou mutation génétique altère la réponse de peur conditionnée contextuelle (491, 524). Des résultats similaires sont observés suite à une ablation pharmacologique, sans avoir d'effet cependant sur l'extinction de la réponse de peur conditionnée (525). Néanmoins, d'autres études ont montré qu'une altération de la NHA perturbe l'acquisition ainsi que le maintien de l'extinction des réponses de peur (526–528). Enfin, une étude récente a montré qu'une augmentation de la NHA après extinction diminuait la survenue des réponses de peur spontanées lors d'une tâche de rappel effectuée à distance de l'extinction ; inversement, l'ablation de la NHA favoriserait les réponses de peur lors de cette même tâche (483). Il semble d'ailleurs que la NHA participe à la formation de la trace mnésique liée à l'extinction (529). L'importance des nouveaux neurones pourrait cependant varier en fonction de leur stade de maturation, puisque seule une ablation sélective des nouveaux neurones immatures âgés de 1 à 4 semaines perturbe les réponses d'extinction de peur contextuelles (528). Par ailleurs, l'effet d'une ablation de la NHA sur le conditionnement de peur pourrait influer différemment selon les procédures. Ainsi, suite à une irradiation du DG, l'acquisition du conditionnement de peur est altérée seulement quand il s'agit d'une procédure de conditionnement brève, effectuée en une seule session, et à l'inverse, lors d'un conditionnement réalisé sur plusieurs sessions, l'ablation de la NHA n'induit pas d'effet (530). Le rôle de la NHA dans le conditionnement et l'extinc-

tion de peur reste sujet à controverse puisque les résultats diffèrent en fonction des études et des procédures. Cependant, ces nouveaux neurones semblent participer d'une certaine manière à cet apprentissage associatif et au maintien de ces souvenirs. En outre, l'équipe de Frankland et collègues a mis en évidence un rôle de la NHA dans l'élimination et la mise à jour des informations au sein de l'hippocampe. L'intégration continuelle de ces nouveaux neurones redistribuerait les connexions préalablement formées et dégraderait les anciennes traces mnésiques (459, 460, 531). En effet, certains modèles théoriques se basant sur le modèle de Hebb de la plasticité synaptique ou apprentissage associatif (deux neurones activés en même temps lors de l'encodage d'un souvenir voient la force de leur connexion réciproque augmentée) ont émis l'hypothèse selon laquelle l'ajout de nouveaux neurones dans le réseau neuronal de l'hippocampe pouvait conduire à un remodelage des connexions, les nouveaux neurones entrant en compétition avec les CG matures pour faire synapse lorsqu'ils sont activés (532, 533). Il a d'ailleurs été observé que lors de leur phase de maturation, les nouveaux neurones faisaient préférentiellement synapse avec des boutons synaptiques préexistants et entreraient ainsi probablement en compétition avec les connexions préexistante de neurones matures (458, 534). En pratique, une stimulation de la NHA chez des souris adultes après un conditionnement de peur conduit à une diminution des réponses de peur lors de la ré-exposition au contexte et cela serait associé à un « oubli » du conditionnement via un remodelage de la trace mnésique par les nouveaux neurones. Parallèlement, chez des souris juvéniles dont le taux de neurogenèse est bien plus important, une diminution de la NHA favorise la persistance du conditionnement de peur (459). On rappelle ici que le TSPT est une pathologie associée à des souvenirs traumatiques intrusifs et des réponses de peur inadaptées associées à un défaut d'extinction. De fait, dans le cadre du TSPT, une augmentation de la NHA pourrait conduire à une normalisation de l'activité globale de l'hippocampe et à une meilleure capacité d'analyse contextuelle en favorisant le remodelage et la flexibilité synaptique et en modulant la force de la trace mnésique associée au trauma. Par ailleurs, le stress étant un facteur qui perturbe la NHA, il est possible qu'il existe une altération de l'intégrité de la NHA dans le TSPT qui pourrait conduire à un défaut d'élimination des traces mnésiques du trauma ainsi qu'à la difficulté d'extinction des réponses de peur. Il existe plusieurs mécanismes permettant de réduire la force d'un souvenir. Le premier est l'extinction, processus par lequel une nouvelle association se forme et permet d'inhiber l'ancienne trace mnésique sans pour autant la détruire (535, 536). En second lieu, la trace mnésique d'un souvenir n'est pas fixe : ainsi, lors de la remémoration du souvenir, celle-ci devient plus labile et peut donc être reconsolidée, mais aussi déstabilisée. Il est ainsi possible de perturber la trace mnésique préalablement formée via l'inhibition des protéines de synthèse responsables de la consolidation du souvenir (537–539). Enfin, le dernier mécanisme proposé est plus définitif puisqu'il met en jeu un oubli et permet d'effacer la trace mnésique via le remodelage complet des connexions synaptiques (459). Actuellement, la plupart des thérapies qui aboutissent à des résultats dans la prise en charge et le traitement du TSPT se focalisent sur la

normalisation des processus d'extinction ainsi que sur la déstabilisation du souvenir traumatique lors de sa remémoration. Or, la NHA étant impliquée dans ces processus associatifs de conditionnement et d'extinction de peur, une étude plus approfondie des changements de la NHA dans les processus d'extinction serait intéressante afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et de développer de nouveaux outils dans le traitement de cette pathologie. D'autre part, il serait intéressant d'étudier l'effet de l'oubli afin de diminuer les réponses de peur et les symptômes via notamment une stimulation de la NHA (540).

Mécanismes neurobiologiques au travers desquels la NHA diminuerait les symptômes du TSPT

Bien que la connaissance des mécanismes par lesquels la NHA participe à l'activité de l'hippocampe et aux fonctions cognitives et émotionnelles reste lacunaire, de récentes recherches ont mis en lumière certaines pistes. Les nouveaux neurones, plus que de simples unités cellulaires additionnelles au sein du DG, participent activement à la régulation de l'activité globale du DG (449–452). En effet, les nouveaux neurones exercent un rôle inhibiteur important dans le maintien d'une activité éparse du DG et cela permet notamment d'encoder de manière unique les souvenirs mais aussi d'intégrer les informations provenant du cortex entorhinal de manière spécifique et précise. D'autre part, l'hippocampe est intimement connecté au cortex préfrontal et fait partie intégrante du système limbique. Ainsi, la NHA participerait à l'intégrité fonctionnelle de ces réseaux neuronaux en régulant l'activité hippocampique. Comme précisé plus haut dans cette introduction, l'hippocampe est morphologiquement et fonctionnellement divisé selon un axe dorso-ventral (antéro-postérieur chez l'humain). Alors que la partie dorsale est plus impliquée dans les fonctions cognitives telles que l'apprentissage et la mémoire spatiale, la partie ventrale semble importante dans la régulation des réponses de stress et des émotions. De manière intéressante, étant donné leur rôle dans la régulation de l'activité des CG matures, les nouveaux neurones présents dans la partie dorsale du DG pourraient participer activement à la séparation de patterns et l'analyse contextuelle appropriée en favorisant l'activité éparse caractéristique du DG. En recevant les informations contextuelles via les efférences du cortex entorhinal, les nouveaux neurones modulent l'activité des CG matures (452) : une perturbation de cette fonction conduirait à une activité inappropriée des CG matures induisant de ce fait une réponse comportementale inadéquate. À l'inverse, puisque stimuler la NHA favorise la discrimination contextuelle (4, 482), cela pourrait diminuer les réponses de peur généralisées et inappropriées que l'on retrouve couramment dans le TSPT. La partie ventrale de l'hippocampe est une région particulièrement impliquée dans les émotions notamment via ces connexions glutamatergiques vers des régions du système limbique telles que l'hypothalamus, l'amygdale, le noyau accumbens, le septum ou encore ses projections vers le cortex préfrontal (198, 206, 208, 464, 482, 511, 541, 542). De plus, de nombreuses études ont démontré le rôle clé de l'hippocampe dans le rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope. Ainsi, une

publication récente a mis en évidence qu'une stimulation des projections de l'hippocampe ventral (HPCv) vers l'hypothalamus contrôle les réponses d'anxiété, mais n'influence pas les réponses de peur dans une tâche de conditionnement (512). En revanche, la même étude a montré qu'une stimulation des projections de l'HPCv vers l'amygdale basolatérale perturbe les réponses de peur conditionnées, mais n'interfère pas avec les réponses d'anxiété (512). D'autre part, une inhibition optogénétique des projections de l'HPCv vers le CPFvm conduit à une diminution des comportements anxieux et des comportements d'évitement dans un test de labyrinthe en croix surélevé (511, 543), illustrant le rôle de la voie HPCv-CPFvm dans l'expression de l'anxiété normale. À cela s'ajoute que l'HPCv projette vers le CPFvm et l'amygdale afin de réguler les réponses de peur conditionnées (208, 209, 544–546), l'extinction des réponses de peur (130, 134, 135, 198, 544, 547) ou encore les réponses de peur spontanées suite à un protocole d'extinction (198, 545, 548–550). Enfin, les projections de l'HPCv vers le septum dorsolatéral semble être impliquées dans la modulation des réponses défensives et notamment la diminution des réponses de peur (482, 551). L'HPCv est donc une région clé dans le contrôle des émotions. Or, les nouveaux neurones semblent participer à la régulation de l'activité des CG matures du DG ventral spécifiquement activées lors d'un stress (451). Bien que récente, cette étude a utilisé un modèle de souris transgénique permettant d'augmenter spécifiquement la NHA et ouvre la possibilité d'un rôle des nouveaux neurones dans le contrôle de l'activité des CG matures impliquées dans le contrôle des émotions ; par cette fonction, la NHA participerait indirectement à l'activité des projections de l'HPCv vers les régions centrales du contrôle de l'émotion et du stress. Il a d'ailleurs été récemment observé chez ce même modèle de souris génétiquement modifiées qu'une augmentation de la NHA n'affecte pas seulement l'activité au sein du circuit tri-synaptique de l'hippocampe mais induit aussi des changements d'activité neuronale au sein de régions en aval telles que le septum dorsal, associée à des modifications des réponses de peur (482). De façon similaire, une augmentation de la NHA par enrichissement a permis de diminuer les réponses de peur spontanées à la suite d'un protocole d'extinction via le recrutement de régions cérébrales impliquées dans les réponses de peurs (483). Dans le cadre du TSPT, ces circuits neuronaux sont modifiés et sous-tendent probablement les symptômes couramment observés en clinique. Il a par exemple été observé un défaut de connectivité entre l'hippocampe et le cortex préfrontal (552, 553). Du fait de sa position centrale au sein des réseaux perturbés dans le TSPT, l'hippocampe semble être un acteur principal dans sa physiopathologie et puisque la NHA est un processus pivot dans le maintien de l'activité de l'hippocampe et des fonctions cognitives et émotionnelles associées, celle-ci pourrait jouer un rôle considérable dans la résilience au développement du TSPT. Ces données suggèrent finalement qu'une altération de la NHA serait un facteur favorisant le dysfonctionnement des réseaux impliqués dans les réponses de peur et les processus d'analyse contextuelle via une dérégulation de l'hippocampe lui-même. À l'inverse, rétablir ou contrecarrer les effets du stress sur l'hippocampe dans le TSPT via une stimulation de la NHA pourrait potentiellement permettre de diminuer

la vulnérabilité à développer certains symptômes et ainsi entrainer une résilience face au stress.

Objectifs

Étudier l'effet d'une augmentation de la NHA dans la résilience au stress dans un modèle murin de TSPT

Concernant le TSPT, les données de la littérature concernant la suractivation de l'axe corticotrope et l'atteinte du circuit de la peur semblent donc converger vers un rôle central de l'hippocampe. Cette région est cruciale dans les phénomènes d'extinction via ses connexions directes avec le CPFvm (ou cortex IL chez le rongeur) (206) et l'amygdale, et participe à la physiopathologie du TSPT par généralisation du contexte lors de son altération fonctionnelle et morphologique. Ce double-rôle dans le développement (41) et le maintien de l'état pathologique pourrait alors dépendre des phénomènes de NHA dans le DG de l'hippocampe, nécessaires au rétrocontrôle de l'axe corticotrope, à la fonctionnalité des processus de discrimination de patterns, aux processus cognitifs tels que l'apprentissage et la mémoire et enfin à l'extinction de peur. La NHA tient en effet un rôle important dans de nombreuses fonctions dépendantes de l'hippocampe. Bien que les mécanismes par lesquels la NHA agit soient encore mal définis, de récentes études ont mis en évidence sa place centrale dans le contrôle de l'activité globale de l'hippocampe. En effet, ces nouveaux neurones peuvent inhiber ou stimuler l'activité des neurones matures en fonction des informations provenant des régions corticales et donc des éléments contextuels perçus (452) à travers la régulation de l'excitabilité et du remodelage des connexions synaptiques des neurones matures (449, 450, 478, 554). Par ailleurs, l'ablation de la NHA induit une susceptibilité lors d'un stress chronique (451) alors que son activation ou stimulation diminue les comportements anxieux (5, 11, 12, 451, 555) : ce mécanisme semble donc participer au phénomène de résilience au stress. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle la NHA pouvait avoir un impact sur le développement du TSPT. L'hippocampe étant directement intégré dans un réseau complexe via ses connexions avec des régions préfrontales et limbiques, normaliser son activité via une stimulation de la NHA permettrait de rétablir une activité efficace des réseaux neuronaux perturbés dans le TSPT. Nous avons décidé de stimuler la NHA avant l'occurrence d'un événement traumatique afin de déterminer son rôle sur la survenue des symptômes. Notre objectif était d'une part d'observer les effets d'une stimulation de la NHA sur les symptômes et d'autre part d'étudier les mécanismes neurobiologiques sous-jacents. Nous avons utilisé une souche de souris transgéniques (iBax) chez laquelle il est possible d'induire une augmentation de la NHA (4, 5). Ces souris présentent une mutation génétique permettant l'ablation du gène pro-apoptotique Bax sélectivement dans les cellules souches neuronales via l'injection de tamoxifène, induisant une augmentation de la survie neuronale. Pour y parvenir, des croisements ont été réalisés entre des souris transgéniques chez lesquelles la recombinase CreERT2, régulée par le tamoxifène, est exprimée sous le contrôle du promoteur de la nestine (souris Nestin-CreERT2), et des souris chez lesquelles le gène Bax est « floxé »(souris Baxf/f). Les souris qui font l'objet de cette étude portent donc à la

fois deux allèles Bax floxés (Baxff) et un allèle Nestin-CreERT2. Ainsi, une injection de tamoxifène permet l'activation de la recombinase et donc l'ablation du gène Bax. Plus qu'une stimulation de la NHA, ce système nous permet de diminuer drastiquement le nombre de nouveaux neurones entrant en apoptose, proportion qui est de l'ordre de 60 à 80% naturellement. Comme expliqué précédemment, le modèle neurobiologique le plus utilisé pour décrire le TSPT est le modèle du conditionnement de peur par lequel un stimulus neutre, ici un contexte environnemental, est associé à un stimulus aversif, des chocs électriques imprédictibles. Dans notre projet nous avons donc utilisé ce modèle qui a été préalablement validé puisqu'il induit des symptômes similaires à ceux retrouvés dans le TSPT : une anxiété accrue, des réponses de peur intenses, des troubles mnésiques, des troubles du sommeil, des altérations fonctionnelles cérébrales ou encore des troubles illustrant une hyperactivité neurovégétatives (6, 8, 98, 253, 556–559). Ces symptômes apparaissent donc à la suite de l'application de chocs électriques de forte intensité et imprédictibles, analogue à l'évènement traumatique retrouvé en clinique (6, 253). En outre, ce modèle offre une validité prédictive puisqu'il est sensible aux antidépresseurs (6, 9, 558). En plus de modéliser les symptômes liés à la mémoire associative, et donc liés au conditionnement lui-même, ce modèle permet d'étudier les symptômes non-associatifs, liés à une sensibilisation générale. Dans notre protocole, les souris ont ainsi été placées dans un contexte particulier dans lequel elles ont reçu deux chocs électriques de forte intensité (1,5 mA) ; le contexte qui était ainsi neutre au départ devient associé aux chocs, et la réexposition à ce seul contexte peut entrainer une réponse de peur conditionnée par la suite. De même le caractère imprédictible des chocs semble induire une sensibilisation générale avec des réponses de peur et de sursaut non associées au contexte conditionné (6). Nous avons tout d'abord étudié les effets comportementaux d'une stimulation de la NHA et l'impact de celle-ci sur l'activité des régions altérées dans le TSPT à différentes fenêtres temporelles. Nous avons donc stimulé la NHA deux ou quatre semaines avant l'application des chocs électriques afin de définir l'implication des nouveaux neurones à des âges différents dans la rémission des symptômes. Deux semaines à la suite d'une exposition aux chocs électriques, les souris ont passé une batterie de tests comportementaux visant à évaluer l'anxiété, la mémoire, les comportements d'évitement ainsi que les réponses de peur et d'extinction. Par la suite, les cerveaux des souris ont été prélevés afin d'analyser les effets de la stimulation de la NHA sur l'activité des réseaux neuronaux, notamment le CPFvm (IL et PrL), l'amygdale et l'hippocampe dans le paradigme comportemental de rappel du conditionnement et d'extinction précoce. Notre hypothèse était que l'augmentation de la NHA augmenterait la résilience au stress et diminuerait donc les symptômes comportementaux et les altérations neuronales. À la suite de ce travail, l'objectif était de comprendre en détail les corrélats neurobiologiques associés aux changements comportementaux. Dans cette optique, l'activité des projections de l'hippocampe vers le cortex IL, du fait de leur importance dans la régulation des réponses de peur, a été analysée. Pour cela, un marquage rétrograde fluorescent a permis de visualiser les projections, puis un co-marquage au c-Fos

(un marqueur de l'activité neuronale) a permis de quantifier l'activité de ces projections durant la réexposition au contexte conditionné. Ainsi, les souris ont reçu une injection d'un traceur rétrograde fluorescent au sein du cortex IL, puis après une période de convalescence de deux semaines, elles ont suivi la même procédure décrite précédemment. À la suite de cette expérience, sachant que l'activité des projections de l'hippocampe ventral vers le cortex IL sont nécessaires et suffisantes pour induire des réponses d'extinction de peur, nous avons souhaité mettre en évidence leur rôle direct dans la mise en place des effets comportementaux associés à la stimulation de la NHA dans notre modèle de TSPT. Pour cela, nous avons inhibé optogénétiquement les projections de l'hippocampe ventral vers le cortex IL. Cette technique repose sur l'insertion d'un gène codant l'expression d'une protéine photosensible, une opsine, dans une population cellulaire cible. L'application de lumière à une certaine longueur d'onde permet ensuite de contrôler l'activité des cellules exprimant l'opsine : le neurone peut être inhibé ou activé. Les souris ont ainsi été injectées avec un vecteur viral codant pour l'halorodopsine, une opsine inhibitrice, dans l'hippocampe ventral. Les souris ont par la suite été implantées avec une canule optique au niveau du cortex IL, ciblant ainsi les terminaisons synaptiques provenant de l'hippocampe ventral, puisque seuls les neurones exprimant l'opsine peuvent être inhibés via l'application de lumière. De fait, lors de la réexposition au contexte conditionné nous avons inhibé l'activité des projections de l'hippocampe ventral vers l'IL afin d'évaluer leur importance dans les modifications d'expression des réponses de peur conditionnées associées à la stimulation de la NHA. Le but de cette étude était ainsi d'observer si la stimulation de la NHA promouvait une résilience au stress aigu, mais aussi de comprendre quels mécanismes neurobiologiques et quels circuits neuronaux sous-tendaient cette résilience. Une meilleure compréhension de la pathologie et une caractérisation des réseaux impliqués dans sa rémission demeure un enjeu crucial dans le développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

Étudier l'effet d'une augmentation de la NHA dans la résilience au stress dans un modèle murin de DM

Dans le cadre la DM, la plupart des études précédentes ont tenté d'observer le rôle de la NHA dans la diminution des symptômes une fois ceux-ci développés. De fait, il existe une littérature grandissante sur le recrutement de la NHA dans les effets antidépresseurs de nombreux traitements contre la DM, qu'ils soient pharmacologiques ou basés sur la stimulation cérébrale ou la psychothérapie. Néanmoins, l'observation de l'implication de la NHA dans la résilience au stress est moins étudiée, et notamment l'effet d'une augmentation de la NHA avant l'occurrence du stress reste méconnu. Or, une meilleure compréhension des mécanismes neurobiologiques associés à la vulnérabilité et à la résilience au stress semble être une voie prometteuse dans le développement de nouvelles thérapies face à la DM. Puisque la diminution du volume de l'hippocampe est au centre de la symptomatologie de la DM, que

la NHA participe aux effets des antidépresseurs et que certains facteurs stimulant la NHA promeuvent la résilience au stress, nous avons émis l'hypothèse qu'une augmentation de la NHA de façon sélective pouvait participer à la résilience au stress chronique. Par conséquent, nous avons tenté d'évaluer l'effet d'une stimulation de la NHA dans un modèle murin de DM basé sur une procédure de stress chronique imprédictible (UCMS : *unpredictible chronic mild stress*). Ce modèle est utilisé depuis des décennies dans l'étude des corrélats neurobiologiques associés au développement et au maintien des symptômes dépressifs liés au stress. Il est l'un des modèles murins de dépression les plus valides (pour plus de détails sur les modèles animaux de DM voir revue « Animal models of major depression : drawbacks and challenges »en Annexe 2). En utilisant ce protocole dans notre modèle murin transgénique iBax, nous avons sélectivement augmenté la NHA 4 semaines avant le stress chronique afin d'observer si cela avait un effet sur l'apparition des symptômes anxiodépressifs tels que l'anxiété, l'anhédonie et la résignation. De plus, la majorité des recherches se sont focalisées sur l'aspect affectif de la DM, alors que les déficits cognitifs sont au centre de la symptomatologie de cette pathologie. Nous avons donc en parallèle évalué l'effet de l'augmentation de la NHA avant le stress chronique sur les capacités cognitives, notamment sur la flexibilité et l'inhibition dans un labyrinthe aquatique en croix mis au point au laboratoire.

Résulats

Article 1 - Increasing adult hippocampal neurogenesis promotes resilience in a mouse model of depression

Barbara Planchez, Natalia Lagunas, Anne-Marie Le Guisquet, Marc Legrand, Alexandre Surget, René Hen, Catherine Belzung

La dépression majeure (DM) est une pathologie qui affecte des millions de personnes et dont la prévalence ne cesse d'augmenter au point que celle-ci représente aujourd'hui la seconde pathologie mondiale en termes d'années vécues avec un handicap. Les traitements actuels sont basés sur la prise en charge pharmacologique via les antidépresseurs basés sur la modulation des systèmes monoaminergiques. Néanmoins et bien qu'efficaces chez un certain nombre de patients, les antidépresseurs ne permettent qu'a une minorité (30%) d'atteindre une rémission complète. Il est ainsi primordial de développer de nouvelles voies thérapeutiques. Puisque le stress chronique et un facteur précipitant l'apparition de la DM et qu'il perturbe négativement la NHA, l'idée selon laquelle une altération de la NHA suite à une situation de stress pourrait être en partie responsable du développement de la symptomatologie dépressive a émergé, amenant à l'hypothèse neurogénique de la DM . À l'inverse, il a aussi été mis en évidence que les facteurs régulant positivement la NHA tels que l'enrichissement, l'activité physique ou encore les antidépresseurs, favorisaient la résilience au stress. Par ailleurs, ces nouveaux neurones semblent impliqués dans de nombreuses fonctions hippocampo-dépendantes altérées dans la DM, telles que l'apprentissage, la mémoire ou encore la réponses au stress. Bien que les mécanismes sous-jacents soient encore pour la plupart méconnus, il semble que la NHA participe activement à la régulation de l'activité intrinsèque de l'hippocampe et de ses projections. Bien que l'implication de la NHA dans la rémission de la DM ait été étudiée, son rôle dans la résilience au stress avant l'apparition des symptômes reste peu connu. À partir de ces données de la littérature, notre objectif était d'augmenter la NHA avant un protocole de stress chronique imprédictible (UCMS) chez le rongeur afin d'observer si cela permettait de protéger contre le développement des symptômes par la suite. Pour cela, nous avons utilisé un modèle de souris transgéniques, permettant l'excision du gène pro-apoptotique Bax dans les cellules exprimant la nestine via l'injection de tamoxifène, permettant ainsi d'augmenter la survie neuronale. Les souris ont ensuite suivi un protocole d'UCMS de 4 semaines puis une batterie de test comportementaux a été réalisée, visant à évaluer d'une part l'anhédonie, la résignation et l'anxiété, puis d'autre part les capacités cognitives via un protocole de labyrinthe aquatique. Nos résultats montrent que le protocole d'UCMS a induit une augmentation de l'immobilité dans le test de suspension par la queue (TST), une dégradation du pelage ainsi qu'une diminution des capacités d'inhibition dans le labyrinthe aquatique (WM). De manière intéressante l'accroissement de la NHA a permis de protéger contre l'apparition de ces symptômes dans le TST et le WM, reflétant ainsi un effet de la NHA dans la résilience au stress chronique.

cells

MDPI

Article

Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis Promotes Resilience in a Mouse Model of Depression

Barbara Planchez [1], Natalia Lagunas [1], Anne-Marie Le Guisquet [1], Marc Legrand [1], Alexandre Surget [1], René Hen [2,3,4] and Catherine Belzung [1,*]

1 UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, CEDEX 1, 37032 Tours, France; barbara.planchez@etu.univ-tours.fr (B.P.); llagunas@ucm.es (N.L.); le.guisquet@univ-tours.fr (A.-M.L.G.); marc.legrand@etu.univ-tours.fr (M.L.); alexandre.surget@univ-tours.fr (A.S.)
2 Departments of Neuroscience, Psychiatry & Pharmacology, Columbia University, New York, NY 10027, USA; rh95@cumc.columbia.edu
3 Division of Integrative Neuroscience, Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032, USA
4 Kavli Institute for Brain Sciences, Columbia University, New York, NY 10027, USA
* Correspondence: catherine.belzung@univ-tours.fr

Abstract: Many studies evaluated the functional role of adult hippocampal neurogenesis (AHN) and its key role in cognitive functions and mood regulation. The effects of promoting AHN on the recovery of stress-induced symptoms have been well studied, but its involvement in stress resilience remains elusive. We used a mouse model enabling us to foster AHN before the exposure to unpredictable chronic mild stress (UCMS) to evaluate the potential protective effects of AHN on stress, assessing the depressive-like phenotype and executive functions. For this purpose, an inducible transgenic mouse model was used to delete the pro-apoptotic gene *Bax* from neural progenitors four weeks before UCMS, whereby increasing the survival of adult-generated neurons. Our results showed that UCMS elicited a depressive-like phenotype, highlighted by a deteriorated coat state, a higher immobility duration in the tail suspension test (TST), and a delayed reversal learning in a water maze procedure. Promoting AHN before UCMS was sufficient to prevent the development of stressed-induced behavioral changes in the TST and the water maze, reflecting an effect of AHN on stress resilience. Taken together, our data suggest that increasing AHN promotes stress resilience on some depressive-like symptoms but also in cognitive symptoms, which are often observed in MD.

Keywords: depression; adult hippocampal neurogenesis; chronic stress; inhibition; flexibility; depressive-like behaviors; hippocampus; stress resilience

check for updates

Citation: Planchez, B.; Lagunas, N.; Le Guisquet, A.-M.; Legrand, M.; Surget, A.; Hen, R.; Belzung, C. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis Promotes Resilience in a Mouse Model of Depression. *Cells* **2021**, *10*, 972. https://doi.org/10.3390/cells10050972

Academic Editor: Boldizsár Czéh

Received: 25 March 2021
Accepted: 19 April 2021
Published: 21 April 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

Major depression (MD) is a highly debilitating disorder that affects millions of people worldwide and is thus a main contributor to the global burden of healthcare and the economy. Although many pharmacological approaches have been developed to alleviate symptoms, almost a third of patients still exhibit symptoms after receiving a treatment [1,2], and only 30% go through remission. Even though MD is not a homogenous pathology, it exhibits core symptoms such as anhedonia and depressive mood, often associated with sleep and eating disturbances, psychomotor alterations, and anxiety.

Antidepressants currently in use are mainly based on active molecules modulating monoamine systems; among classic drugs are the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). The efficacy of these drugs appears after a delay, leading to the idea that their antidepressant effects are not solely due to the direct modulation of monoamines but are also the consequence of long-term downstream changes. As a matter of fact, antidepressants induce therapeutic effects along with an increase in hippocampal neurogenesis [3–9]. Interestingly, rather than being a concomitant process, the increase in adult hippocampal

neurogenesis (AHN) would be causal because its inhibition or depletion blocks some effects induced by antidepressants [10–15].

AHN is a complex process by which adult-born neurons are continuously generated in the hippocampus during adulthood in mammals. Neuronal stem cells, located in the subgranular zone of the dentate gyrus (DG) of the hippocampus, go through successive steps of proliferation, migration, and maturation in order to develop into neurons fully incorporated into pre-existing circuits. The role of adult-born neurons has been extensively studied since their discovery by Altman and colleagues [16]. Interestingly, AHN is implicated in cognitive functions such as memory and learning, as well as in mood and stress regulation [11,17–24]. While precise mechanisms remain elusive, recent studies support the idea that adult-born neurons could act as key regulators of global hippocampal activity. Indeed, while inhibition of AHN can increase the overall excitability of the hippocampus, stimulation or promotion of AHN lowers mature granule cells' activity in the DG [25–27]. Thereby, AHN could participate in functions supported directly by the hippocampus. Additionally, very recent studies showed that enhancement of AHN could not only affect neuronal activity in trisynaptic hippocampal networks but also in downstream circuits [28–30].

Many factors can act on AHN, such as enrichment and antidepressants, which positively regulate it [31,32], while stress negatively regulates it by decreasing the proliferation, maturation, and survival of adult-born neurons [33–35]. Because stress is considered as a trigger for MD [36] and that antidepressants induce behavioral responses supported by AHN [11–14,37], it is supposed that a stress-induced impairment of AHN could be a key factor in the pathophysiology of stress-related disorders such as MD. Accordingly, many studies focused on the antidepressant effects of AHN on stress-induced impairments once the symptoms were present, mainly reflecting the effects of AHN on the recovery, while the protective role of AHN remains less studied. However, the involvement of AHN in stress resilience is supported by the fact that factors that positively regulate AHN tend to also promote resilience [38]. Additionally, because AHN buffers stress responses [39], it is likely that increasing AHN could prevent the deleterious effects of stress on cognition and mood. Indeed, some recent papers highlighted a potential role of AHN in the resilience to stress: while the inhibition of the activity of adult-born neurons can lead to a vulnerability to social defeat, increasing AHN promotes resilience [27]. Similarly, in an animal model of chronic stress based on chronic corticosterone injections, increasing AHN was able to protect preventively from stress-induced depressive-like behaviors [18].

Given the functional role of adult-born neurons, promoting AHN before stress could prevent stress-induced impairments on hippocampus-dependent functions, which are usually impaired in MD. Furthermore, if cognitive alterations are not the core symptoms of MD, it is currently well known that patients suffering from MD exhibit memory deficits, decreased flexibility, and impaired inhibitory control [40], which could then be prevented by increasing AHN. Nonetheless, studies that tried to highlight a link between AHN and stress resilience focused on anxiety and depressive-like behaviors while the effects on cognitive functions are still poorly assessed. Additionally, because the hippocampus is part of the corticolimbic system, normalizing its activity through AHN enhancement could also affect interconnected regions involved in stress and mood regulation [41,42] and thereby prevent the development of depressive and anxiety-like behaviors.

In an attempt to shed more light on the potential link between AHN and stress resilience, we stimulated AHN in an animal model of unpredictable chronic mild stress (UCMS), which is a naturalistic model of MD [43,44]. We used an inducible transgenic mouse model in which it is possible to remove the pro-apoptotic Bax gene from neural stem cells at the time of tamoxifen injection, which in turn promotes adult-generated neuron survival and increases AHN [17]. In order to quantify the increase in AHN, survival and maturation indexes were assessed by using doublecortin immunochemistry, a marker of immature neurons. We first analyzed the effect of chronic stress and AHN on anxiety and depressive-like behaviors; then, because cognitive deficits are often observed in MD [40],

we evaluated through a water maze paradigm the functions of flexibility and inhibition in UCMS mice and the effects of increasing AHN on them.

2. Method

2.1. Animals

Male iBax mice aged 11 weeks at the start of the experiments were used (N = 83). The generation and characterization of the *Nes-CreER^{T2}* transgenic mouse line are already described in detail [17]. To induce *CreER^{T2}*-mediated recombination of *Bax* in neural stem cells in the adult brain, mice of 11 weeks of age were given 55 mg/kg tamoxifen (20 mg mL^{-1}, T-5648, Sigma, St-Louis, MO, USA) intraperitoneally, once a day for 5 consecutive days, or 10 mL/kg body weight of corn oil for vehicle-treated mice. Animals were group-housed and kept under standard laboratory conditions (12/12 h light-dark cycle with lights on at 8:30 p.m. and room temperature at 22 ± 2 °C), in enriched cages (46 × 29 × 25 cm, PAULA Ferplast, Castelgomberto, Italy) for 4 weeks starting from the first tamoxifen injection. Access to food and water was ad libitum. Mice were then divided into two groups depending on whether they had received the unpredictable chronic mild stress regimen (UCMS) or not (non-stressed: NS). Mice subjected to the UCMS regimen were housed in 24 × 11 × 12 cm cages without any environmental enrichment from week 5 to week 9, while NS mice remained in enriched cages. All procedures were compliant with Directive 2010/63/EU guidelines on animal ethics (referral 2019092017334223, approved by the ethical committee CEEvdl).

2.2. Experimental Design

Mice of 11 weeks of age received 5 consecutive injections of tamoxifen and were housed in an enriched environment for 4 weeks, and then half of the mice underwent the UCMS protocol for 4 additional weeks, while the other half stayed in enriched cages and were not stressed. Based on stress application and treatment, mice were divided into four groups, whether they underwent the UCMS regimen or not (UCMS: N = 43; NS: N = 40) and whether they received tamoxifen or vehicle treatment (tamoxifen: N = 43; vehicle: N = 40). After the UCMS regimen, all mice were tested for behaviors; however, we separated mice into two cohorts depending on which behavior was assessed. The first cohort (N = 49) was tested for anxiety-like behaviors as well as anhedonic and goal-motivated behaviors, and at the end of the experiment, mice were sacrificed to quantify hippocampal neurogenesis. Additionally, a second cohort (N = 34) was tested for stress-coping behaviors and cognition only (Figure 2a). We tested mice for cognitive impairments with a water maze learning task. Although learning tasks are known to be affected by hippocampal neurogenesis, it is also frequently observed that hippocampal neurogenesis is modified by learning; for this reason, we chose to test mice in the water maze paradigm in a second cohort where only the stress-coping behaviors were assessed before in order to avoid any side effect of a learning-induced increase in hippocampal neurogenesis on depressive-like and anxiety behaviors and/or on the quantification of hippocampal neurogenesis.

2.3. UCMS

The UCMS regimen was used as previously described [10,45]. Briefly, UCMS mice were isolated in individual cages and subjected to various socio-environmental stressors of mild intensity on a daily basis according to an unpredictable schedule for 4 weeks. Stressors included removal of sawdust, damping the sawdust, replacing the sawdust with water at 21 °C, repeated sawdust changes, tilting the cages at 45°, placing a mouse into a cage that had been occupied by another mouse, contention in small tubes, and alterations of the light/dark cycle.

2.4. Coat State

The coat state of each animal was assessed at the beginning of each week from week 5 to week 9 of the experiment in order to monitor the behavioral degradation induced by the UCMS regimen [10].

2.5. Nest-Building Test

Animals were isolated in bigger individual cages (Makrolon Type III, Tecniplast, Buguggiate, Italy) 12 h before the start of the test for habituation. One square piece of pressed cotton (5 × 5 cm) was placed in each cage at 7:30 a.m., and the quality of the nest was assessed at two time points: after 5 h and after 24 h according to an already described 1–5 rating protocol (Deacon, 2006). The mice were then put back in their home cages.

2.6. Light/Dark Box

The apparatus consisted of a lightbox with transparent sides (20 × 20 × 15 cm) and a dark box with the same dimensions and opaque sides. The boxes were connected by a small opaque plastic tunnel (5.5 × 6.5 × 10 cm). Animals were placed in the lightbox, and once the animal entered the tunnel, the test started and lasted for 5 min. The number of entries and the total time spent in the dark box were recorded. An entry into a box was recorded when the animal placed all four paws in the box. This procedure is based on the innate avoidance of mice for well-lit areas and is used as an indicator of anxiety-like behaviors [46].

2.7. Novelty-Suppressed Feeding Test (NSF)

As previously described [10], the apparatus consisted of a square (30 × 30 × 30 cm) with the floor covered with litter and illuminated by red light; a small food pellet was placed in the middle of the apparatus on a small piece of white paper (2 × 2 cm). This test is based on the natural aversion of mice for open areas, and they face a conflict between the drive to eat and the aversion for the open space. Once the mice were positioned in the apparatus (head facing the wall), the latency to explore and the latency to eat the pellet were measured. Once the mice started to bite the pellet, they were gently put back in their home cages with the pellet and allowed to eat for 5 additional minutes, and the consumption of the pellet was then recorded.

2.8. Splash Test

The test was conducted as previously described [47]. Mice were sprayed on their dorsal coats with a 10% sucrose solution in their home cages and under red light. Grooming behaviors were stimulated by the palatability of the solution. The duration of grooming was recorded during a period of 5 min after the spray.

2.9. Cookie Test

To test for anhedonic traits, mice were subjected to a reward maze test [11,48]. The apparatus was composed of three consecutive chambers (20 × 20 × 20 cm), which communicate through openings. During the test, mice were placed in the first chamber, and the palatable reward (butter cookie, Saint-Michel) was placed in the center of the third chamber. Once the mice entered the second chamber, the communication between the first and the second chamber was closed. The latency to eat the reward and the consumption of the reward was measured for up to 5 min from the moment the mice were placed in the first chamber.

On the testing day, common food pellets were removed from the cage lid 1 h before the test. Moreover, to minimize environmental neophobia, mice were habituated three times to the device, and the test was performed under red light. Mice were familiarized with the cookie by giving a sample every 2 days 1 week before the test (for more details, see supplementary material and methods).

2.10. Tail Suspension Test

Stress-coping behaviors were assessed by the tail suspension test: mice were suspended above the ground by their tails with tape for 6 min without any possibility of escape or hold onto any surface [49]. This test allows measuring the immobilization time, which reflects the resignation of the mice and then can illustrate depressive-like behaviors.

2.11. Flexibility/Inhibition in the Water Maze

This test aims to evaluate two aspects of executive functions: cognitive flexibility and inhibitory control. Executive functions represent a set of high-level cognitive processes that support the elaborations and control of complex and adaptive behavioral responses. Among these processes, cognitive flexibility represents the ability to switch between different strategies or behavioral responses, while inhibitory control represents the ability to inhibit or override a behavioral response previously learned that became inefficient or irrelevant in order to implement adapted goal-oriented strategies.

We used a cross-shaped water maze with 4 arms (N, E, S, W) placed in a circular pool (diameter: 90 cm). The water was maintained at a temperature of 22 ± 2 °C, and the light intensity at the center of the device was approximately 100 lux. Mice were trained to find a hidden platform placed in one of the maze's arms: the platform (5 × 5 cm^2) was placed at its extremity slightly below the water surface (between 1 and 1.5 cm). The arm N contained a visual cue (a card with a strong black-and-white contrast) and, just above its extremity, a small lamp lit the visual cue at 500 lux. Sensory cues were placed in the water: small plastic lenses to support contextual learning; whether the water was clean or filled with lenses indicated a different localization strategy to reach the platform. The departure occurred at the extremity of one of the 3 other arms (E, S, W), the mouse's head angled toward the center of the maze, and the departure position varying from a trial to another.

Mice had to learn different strategies in order to find the platform depending on the context (with or without lenses). A specific context was then associated with a specific task: mice had to find the platform by allocentric navigation strategy depending on the location of the cue ("cue training"), or by egocentric navigation strategy using a specific sequence of directions, independently from the arm of departure ("direction training"). Accordingly, each mouse during the experiment was subjected to 2 different contexts, and each of these contexts was associated with a different task.

For the training paradigm, on days 1–2, mice had to learn one of the two strategies in the presence of the first tactile cue. They had to associate a specific context to a task (Context A-Task 1). To do so, each mouse was given 4 blocks composed of 5 trials in a day, with a 30-min inter-block delay and a 30-s inter-trials delay on the platform.

On days 3–4, mice had to learn the second strategy in the presence of the other tactile cue (Context B-Task 2). Similarly to the first 2 days, mice underwent a learning phase of 4 blocks of 5 trials each day.

For each trial, mice were released from different starting positions; if the mouse had not reached the platform within 1 min, the experimenter gently led the mouse to the platform.

Subsequently, 1 week after the training phase, mice underwent the flexibility test. Each mouse was given 6 blocks in a day, but this time we alternated the cue task and the direction task between blocks. Then, blocks 1-3-5 were in context A while blocks 2-4-6 were in context B; accordingly, mice had to alternate their strategies to find the platform (Figure 3b). For all trials, the latency to reach the platform and the total number of perseverative errors (perseverative/interfering errors were defined as entries in the arm where the platform should be located in the other learned task) were recorded.

Thereafter, to test for inhibition (reversal learning), each mouse was given 6 blocks in a day, and contexts that were previously associated with a specific task, "Context A-Task 1" and "Context B-Task 2" were switched into "Context A-Task 2" or Context B-Task 1". Accordingly, mice had to inhibit the behavioral response previously learned to find the platform. For all trials, the latency to reach the platform and the total number of persistent

errors (when mice enter the arm where the platform was located in the previously learned task) were recorded (for more details, see Supplementary Material and Methods).

2.12. Immunohistochemistry

At the end of the experiments, mice were injected with an overdose of pentobarbital solution (100 mg/kg, Dolethal®, Vetoquinol, Lure, France), then transcardially perfused with 50 mL of heparin saline solution to remove blood, followed by 100 mL of 4% paraformaldehyde (PFA) in phosphate buffer 0.1 M solution to fix the brain. Brains were then extracted and placed overnight in PFA 4% solution, then cryoprotected in sucrose solution (20%) and stored at 4 °C. For immunochemistry, brains were cut into 30-µm coronal sections with a cooled microtome (−20 °C, Leica CM 3050 S, Paris, France). In order to quantify the AHN, a free-floating immunochemistry against doublecortin (DCX), a marker of immature neurons, was performed. Briefly, a heat antigen retrieval in citrate buffer (10 mM, pH = 6) was performed on brain slices for 10 min at 95 °C followed by incubation with primary antibodies at 4 °C for 48 h (DCX antibody 1/750 dilution, ab18723; Abcam, Cambridge, UK) and incubation with secondary antibodies (Donkey anti-mouse Alexa Fluor555, 1/500 dilution, ab150106; Abcam) for 2 h at room temperature. Finally, slices were mounted onto slides, covered with Vectashield® mounting medium (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA), and stored at 4 °C (for more details, see supplementary material and methods).

The immunolabeled sections were observed under a Zeiss Z.2 Imager microscope in emitted-light mode, and DCX-labeled cells were counted in the DG at X20 magnificence. An unbiased and blinded protocol was used to count the DCX-labeled cells in the granule cell layer of the DG along its septotemporal axis. For quantification, 7 matched sections were selected for each mouse (4 sections for the dorsal hippocampus from bregma −1.3 to −1.8 mm, and 3 sections for the ventral hippocampus from bregma −3.3 to −3.6 mm) and DCX cells were expressed as normalized cellular densities (DCX cells+/mm^2). Additionally, to evaluate the maturation, DCX cells with at least tertiary dendrites were counted, the maturation index was then expressed as the ratio of DCX cells with at least tertiary dendrites over the total number of DCX cells.

2.13. Statistical Analysis

Data were analyzed using ordinary two-way ANOVAs or mixed-factor two-way ANOVAs (repeated measures over time) followed by a Fisher post hoc test when needed for multiple comparisons (only when $p < 0.05$). For behavioral tests and DCX quantification, we evaluated the effect of treatment (tamoxifen or vehicle) and stress (UCMS or NS); thus, we had two categorical factors. For the coat state, we had the stress and treatment as categorical factors, as well as the weeks. For the water maze task, we had stress, treatment, and blocks as categorical factors. All results are presented as mean ± SEM. Detailed statistical analyses are provided in the supplementary statistics.

3. Results

3.1. Genetic Deletion of Bax Gene Tends to Enhance Survival and Promotes Maturation in Adult-Born Neurons

We first analyzed the DCX-labeled cells in the total hippocampus (Figure 1a). We observed that UCMS did not impact the total DCX cells ($F_{1,12} = 0.089$, $p = 0.771$) or the maturation index ($F_{1,12} = 1.180$, $p = 0.299$) regardless of the treatment. Tamoxifen induced a main increase in the DCX-labeled cells ($F_{1,12} = 4.755$, $p = 0.050$) compared to the vehicle groups. Multiple comparisons showed no significant difference between non-stressed vehicle mice and non-stressed tamoxifen mice (Fisher: $p = 0.236$), but UCMS tamoxifen mice tended to have an increase in the DCX-labeled cells compared to UCMS vehicle mice (Fisher: $p = 0,091$). The effect of tamoxifen on the maturation index was more important ($F_{1,12} = 19.322$, $p = 0.001$), revealing an increase in the maturation in the non-stressed mice tamoxifen compared to vehicle mice (Fisher: $p = 0.009$) as well as in UCMS tamoxifen mice

compared to UCMS vehicle mice (Fisher: $p = 0.009$). Additionally, we analyzed the DG separately along its dorso-ventral axis (Figure 1b–c).

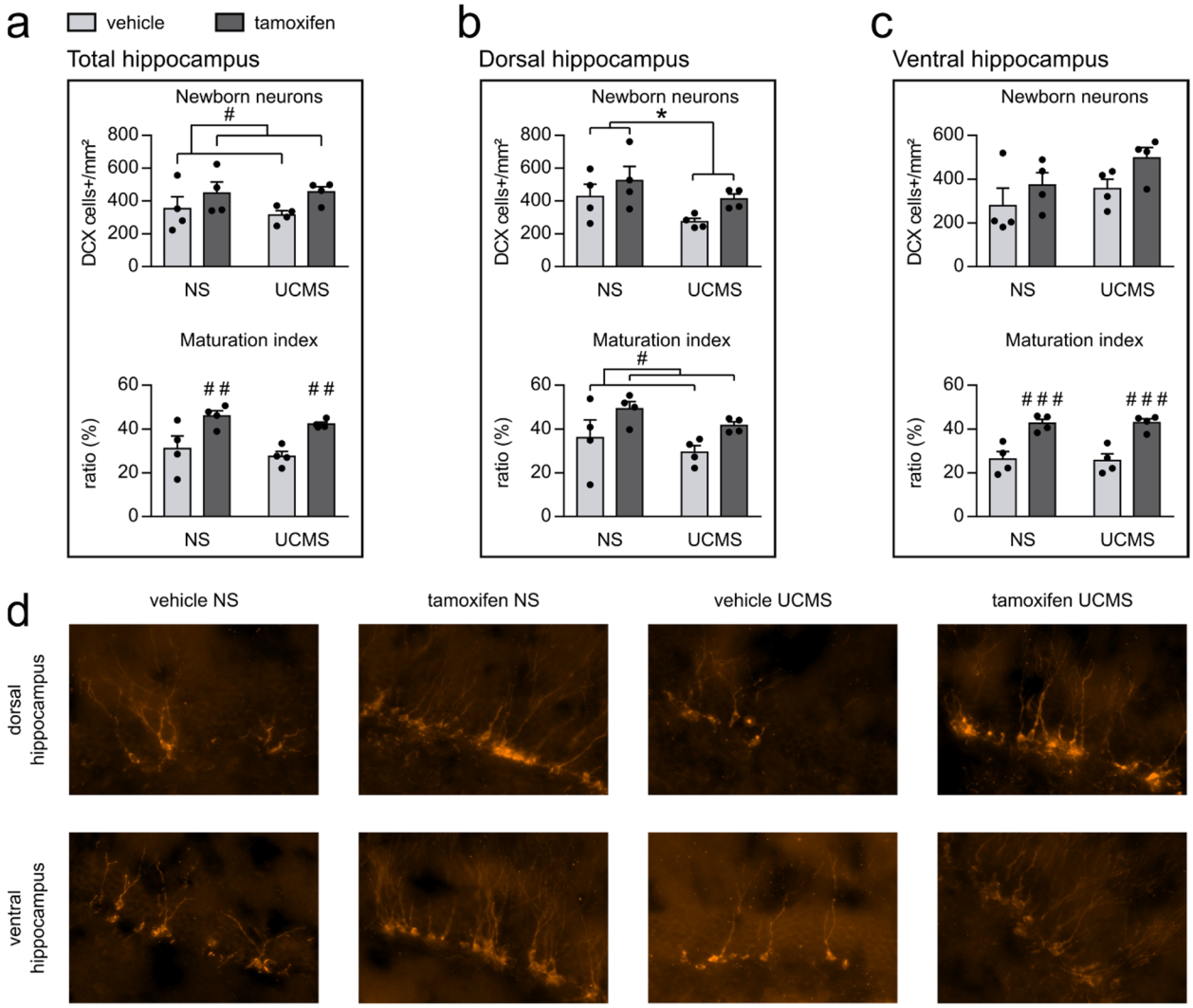


Figure 1. Modifications induced by UCMS and tamoxifen on hippocampal neurogenesis. (**a**) DCX-labeled cells and maturation index in the total hippocampus. UCMS did not affect the number of adult-born neurons or the ratio of DCX-labeled cells with at least tertiary dendrites on the total number of DCX-labeled cells, defined as the maturation index in the total hippocampus; however, tamoxifen increased both. (**b**) DCX-labeled cells and maturation index in the dorsal hippocampus. UCMS decreased the number of total DCX-labeled cells, and tamoxifen induced an increase in the maturation index. (**c**) DCX-labeled cells and maturation index in the ventral hippocampus. No effect of UCMS or tamoxifen was observed in the total DCX-labeled cells; however, tamoxifen significantly increased the maturation index. (**d**) Representative hippocampal sections immunostained for DCX from NS vehicle and tamoxifen mice, as well as UCMS vehicle and tamoxifen mice. ANOVA followed by post hoc multiple comparisons when necessary. *: $p < 0.05$ UCMS vs. NS; #: $p < 0.05$; ##: $p < 0.01$; ###: $p < 0.001$ vehicle vs. tamoxifen. UCMS: unpredictable chronic mild stress; NS: non-stressed.

Results showed that in the dorsal hippocampus, UCMS had the main effect by decreasing the total number of DCX-labeled cells ($F_{1,12} = 4.968$, $p = 0.046$), and we observed a trend toward a decrease in the DCX-labeled cells in UCMS vehicle mice compared to non-stressed vehicle (Fisher: $p = 0.091$) but no significant difference between non-stressed and UCMS tamoxifen mice (Fisher: $p = 0.213$). However, UCMS did not affect the maturation index ($F_{1,12} = 2.260$, $p = 0.159$). Tamoxifen only tended to increase the total number of DCX-labeled cells ($F_{1,12} = 3.922$, $p = 0.071$) but significantly increased the maturation index ($F_{1,12} = 7.186$, $p = 0.020$) in the dorsal hippocampus. Multiple comparisons revealed a trend

toward an increase in the maturation index in the non-stressed tamoxifen mice compared to non-stressed vehicle mice (Fisher: $p = 0.072$) and in the UCMS tamoxifen mice compared to UCMS vehicle mice (Fisher: $p = 0.094$; Figure 1b).

Concerning the ventral hippocampus, no main effect of UCMS was observed in the total number of DCX-labeled cells ($F_{1,12} = 2.942$, $p = 0.112$) or the maturation index ($F_{1,12} = 0.005$, $p = 0.946$) compared to non-stressed group. However, we observed that tamoxifen tended to increase the total number of DCX cells ($F_{1,12} = 3.948$, $p = 0.070$) and significantly increased the maturation index ($F_{1,12} = 40.715$, $p < 0.0001$) in non-stressed tamoxifen mice (Fisher: $p < 0.001$) and UCMS tamoxifen mice (Fisher: $p < 0.001$; Figure 1c) compared to non-stressed vehicle mice and UCMS vehicle mice, respectively.

3.2. Depressive-Like and Anxiety-like Behaviors Induced by UCMS Were Partially Prevented by Increasing AHN

The effects of UCMS were first evaluated on physical assessments such as the coat state (Figure 2b) and assessed with the nest-building score, a measure of daily-living behaviors (Figure 2c). Two-way ANOVA with repeated measures revealed significant differences between groups for the coat state (week*UCMS*tamoxifen: $F_{5,225} = 9.249$, $p < 0.0001$). UCMS induced a gradual deterioration of the coat state (week*UCMS: $F_{5,225} = 68.254$, $p < 0.0001$), reaching statistical significance from the second week on (Figure 2b). Indeed, UCMS vehicle mice had a significantly increased score compared to non-stressed vehicle mice from week 2 to week 6 (week 2–week 6, Fisher: $p < 0.00001$), similarly, UCMS tamoxifen mice had a significantly increased score compared to non-stressed tamoxifen mice starting from the second week (week 2–week 6, Fisher: $p < 0.001$). Tamoxifen did not have effect on the coat state ($F_{1,45} = 0.028$, $p < 0.968$). Additionally, evaluation of the nest-building score highlighted a UCMS*tamoxifen interaction effect ($F_{1,45} = 8.299$, $p = 0.006$), showing a UCMS effect in vehicle mice, as UCMS mice had higher scores than non-stressed mice (Fisher: $p < 0.0001$). This UCMS effect was not present in tamoxifen mice: the nest-building score was not different between UCMS and non-stressed tamoxifen mice (Fisher: $p = 0.905$; Figure 2c). Moreover, non-stressed tamoxifen mice had a higher score than vehicle non-stressed mice (Fisher: $p = 0.005$). Interestingly, increasing hippocampal neurogenesis was not sufficient to prevent the coat state degradation induced by UCMS, but it appeared that it could affect daily-life measures such as nest-building.

The effects of UCMS on goal-directed behaviors were assessed by the duration of grooming following a splash of sucrose solution over the fur of the animal (Figure 2d). Our results revealed no effect of UCMS ($F_{1,45 =} 1.604$, $p = 0.210$) or tamoxifen ($F_{1,45} = 0.792$, $p = 0.378$).

Additionally, the cookie test was used to evaluate anhedonia (Figure 2e); to this end, we compared the latency to eat palatable food as well as the total consumption between groups. No difference between groups was observed for the consumption following UCMS ($F_{1,41} = 0.856$, $p = 0.360$) and tamoxifen injection ($F_{1,41} = 0.043$, $p = 0.837$). However, while UCMS had no significant effect on the latency to eat ($F_{1,41} = 1.867$, $p = 0.179$), an effect of tamoxifen was present ($F_{1,41} = 5.593$, $p = 0.023$), revealing a significant decrease in the latency to eat the cookie in UCMS tamoxifen mice compared to UCMS vehicle mice (Fisher: $p = 0.008$); this effect was not observed in non-stressed tamoxifen mice compared to non-stressed vehicle mice (Fisher: $p = 0.498$). Accordingly, even if UCMS did not elicit depressive-like behavior in the cookie test, it seems that tamoxifen-induced increased hippocampal neurogenesis was sufficient to affect motivated behaviors in UCMS mice.

In order to measure anxiety, we used different behavioral paradigms such as the novelty-suppressed feeding test (NSF) and the light/dark box (Figure 2f,g). We observed no effect of UCMS and tamoxifen in the NSF on the latency to smell and the consumption (UCMS: latency to smell $F_{1,45} = 0.051$, $p = 0.823$; consumption $F_{1,45} = 0.293$, $p = 0.591$; tamoxifen: latency to smell $F_{1,45} = 1.716$, $p = 0.197$; consumption $F_{1,45} = 1.429$, $p = 0.238$). Thus, because no effect of UCMS was observed, it renders the results non-conclusive on how neurogenesis could affect stress-elicited anxiety-like behaviors in the NFS test.

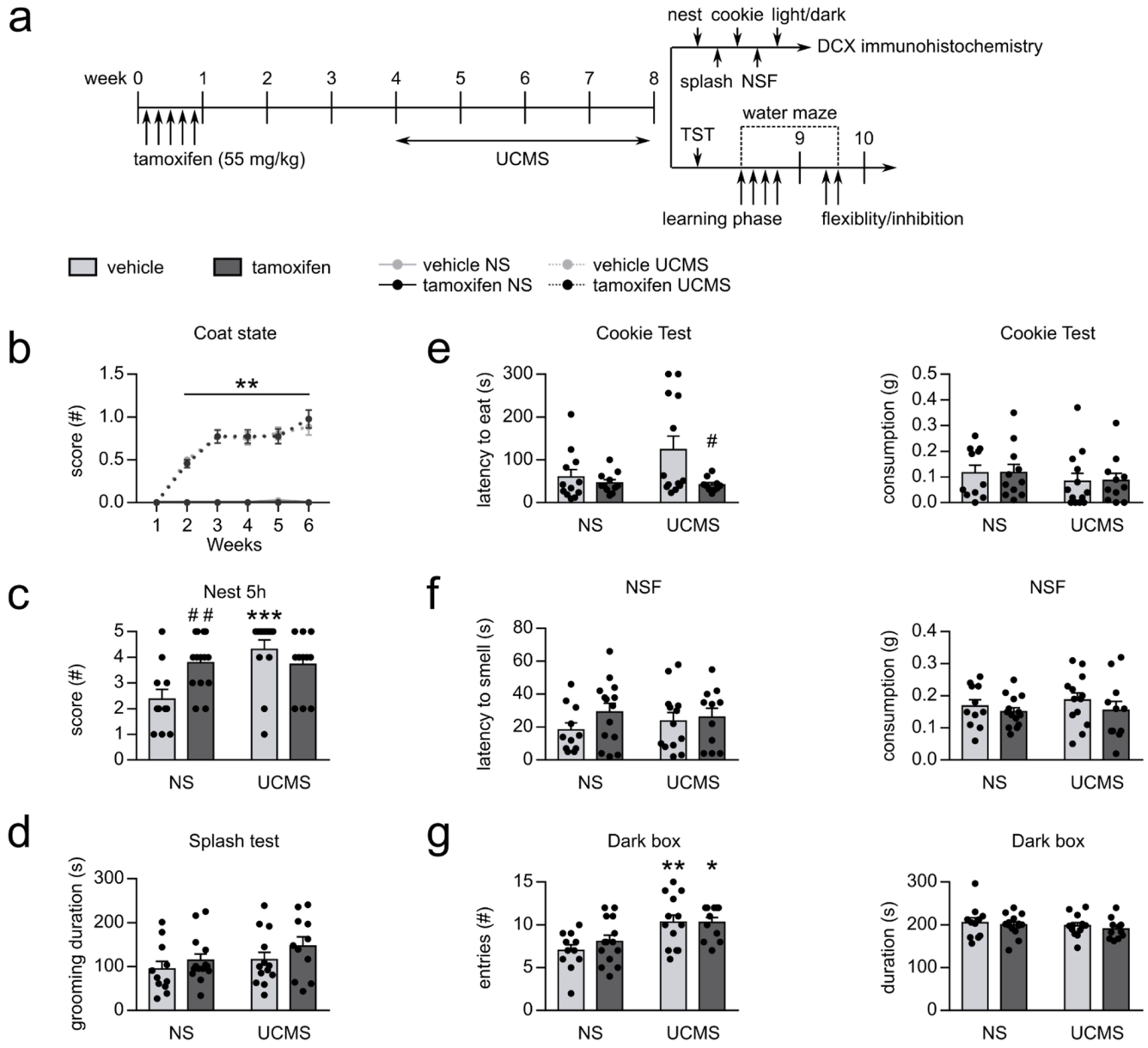


Figure 2. The effects of UCMS and tamoxifen were assessed in physical measures, motivational behaviors, anxiety-like and depressive-like behaviors in the first cohort. (**a**) Schematic representation of the experimental design. (**b–g**) UCMS elicited abnormal behaviors partially alleviated by tamoxifen. (**b**) UCMS induced deterioration of the coat state from the second week to the end of the experiment, which was not reversed by tamoxifen. (**c**) UCMS modified the nest-building score in vehicle mice but not in tamoxifen mice. (**d**) No effect of UCMS or tamoxifen was observed in the splash test. (**e**) No difference was found in the consumption of the cookie; however, UCMS tamoxifen mice had a decreased latency to eat the cookie compared to the UCMS vehicle mice. (**f**) No effect of UCMS or tamoxifen was observed in the NSF test. (**g**) In the light/dark box, UCMS mice had an increased number of entries in the dark box compared to non-stressed mice; nevertheless, no effect of UCMS and tamoxifen were seen for the time spent in the dark box. ANOVA, followed by post hoc multiple comparisons when necessary. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$ UCMS vs. NS; #: $p < 0.05$; ##: $p < 0.01$ tamoxifen vs. vehicle. UCMS: unpredictable chronic mild stress; NS: non-stressed; NSF: novelty-suppressed feeding test.

Anxiety was also assessed in the light/dark box, in which the frequency and time spent in the dark box were measured (Figure 2g). An effect of UCMS was observed for the entries in the dark box while no effect was seen for the time spent in the dark box (respectively: $F_{1,45} = 14.269$, $p = 0.000$; $F_{1,45} = 0.970$, $p = 0.330$). UCMS vehicle mice entered the dark box more compared to the non-stressed vehicle mice (Fisher: $p = 0.003$); similarly,

UCMS tamoxifen mice entered the dark box more than non-stressed tamoxifen mice (Fisher: $p = 0.037$). Additionally, no effect of tamoxifen was observed in this test for the entries ($F_{1,45} = 0.505$, $p = 0.481$) or the duration spent in the dark box ($F_{1,45} = 0.605$, $p = 0.441$). Taken together, these results show that in our experiments, increasing hippocampal neurogenesis was not sufficient to prevent UCMS-induced anxiety-like effects.

In the second cohort, which later underwent the water maze paradigm, stress-coping behaviors were assessed in the tail suspension test (Figure 3a). Two-way ANOVA revealed only a trend regarding tamoxifen injection ($F_{1,30} = 3.302$, $p = 0.079$) but a main effect of UCMS ($F_{1,30} = 7.039$, $p = 0.013$). UCMS vehicle mice spent more time immobile compared to the non-stressed vehicle mice (Fisher: $p = 0.015$), while no difference was observed between UCMS tamoxifen mice and non-stressed tamoxifen mice (Fisher: $p = 0.260$). Moreover, UCMS tamoxifen mice spent less time immobile than UCMS vehicle mice (Fisher: $p = 0.040$). Our data revealed that while UCMS induced higher immobility, increasing hippocampal neurogenesis prevented the effects of UCMS in this paradigm, thus decreasing deficits in stress-coping behaviors.

3.3. AHN Promotion Partially Promotes Resilience to Stress-Induced Cognitive Impairments

Although depressive mood and anhedonia are considered core symptoms of depression, patients suffering from depressive episodes also exhibit important cognitive impairments [40]. As such, memory deficits, as well as difficulties in executive functions, are often observed. Because hippocampal neurogenesis has been widely linked to cognition [17,41,50,51], and that few studies have evaluated the protective effects of promoting hippocampal neurogenesis on stress-elicited cognitive impairments in an animal model of MD, we decided to evaluate the effect of increasing hippocampal neurogenesis on cognitive impairments induced by UCMS. Therefore, we used a water maze protocol in order to evaluate flexibility and inhibition (Figure 3b). Since associative learning can promote hippocampal neurogenesis [52], this cognitive task was performed on the second cohort after the TST in order to avoid any effect of learning-induced hippocampal neurogenesis stimulation on previous measures.

Our results showed significant differences between sessions in the flexibility task (Figure 3c), highlighting a progressive decrease in the latency to find the platform all along the procedure (session: $F_{5,135} = 16.753$, $p < 0.0001$); nevertheless, no effect of UCMS was observed ($F_{1,27} = 0.001$, $p = 0.970$). Moreover, UCMS elicited no difference for the average latency to find the platform ($F_{1,27} = 0.060$, $p = 0.809$). Tamoxifen did not induce a significant effect, but a trend was observed, showing a slight decrease in latency to reach the platform all along the procedure compared to vehicle mice ($F_{1,27} = 3.072$, $p = 0.088$) as well as a trend to decrease the average latency compared to vehicle mice ($F_{1,27} = 3.267$, $p = 0.082$). Moreover, while perseverative failures were not affected by UCMS ($F_{1,27} = 0.008$, $p = 0.931$), we observed a main effect of tamoxifen, which seemed to have induced a decrease in perseverative failures ($F_{1,27} = 5.183$, $p = 0.031$; Figure 3c). Multiple comparisons revealed no difference between non-stressed vehicle and non-stressed tamoxifen mice (Fisher: $p = 0.162$), whereas tamoxifen tended to decrease the perseverative failures in UCMS mice compared to UCMS vehicle mice (Fisher: $p = 0.087$).

For the inhibition task (Figure 3c), two-way ANOVA with repeated measures revealed significant differences among groups (session*UCMS*tamoxifen: $F_{5,135} = 3.586$, $p = 0.004$), showing a decrease in latency to find the platform all along the procedure for all groups (Session: $F_{5,135} = 51,808$, $p < 0.0001$) and a UCMS*tamoxifen interaction effect, revealing that UCMS vehicle mice spent more time to find the platform compared to all other groups ($F_{1,27} = 9.152$, $p = 0.005$). Indeed, in the two first blocks, UCMS vehicle mice spent more time to reach the platform compared to non-stressed vehicle mice (block 1, Fisher: $p < 0,0001$; block 2, $p = 0.006$) and the UCMS tamoxifen mice (block 1, Fisher: $p < 0,0001$; block 2, $p = 0.014$). As such, while UCMS seems to delay the learning of the new task in vehicle mice, increasing hippocampal neurogenesis seems to prevent this effect.

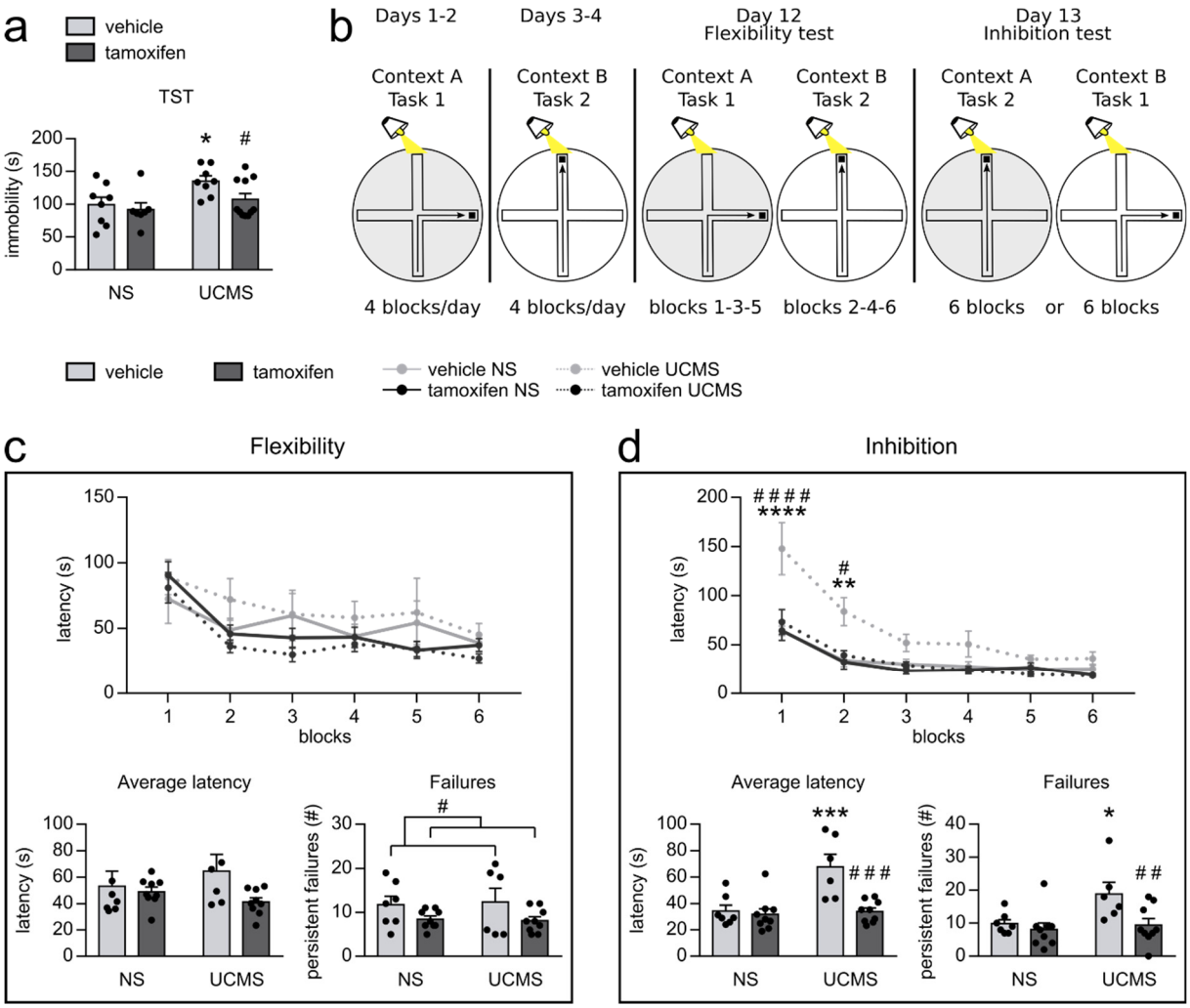


Figure 3. Promoting hippocampal neurogenesis counteracts UCMS-induced cognitive impairments in the water maze and TST in the second cohort. (**a**) The TST revealed that UCMS vehicle mice spent more time immobile than non-stressed vehicle mice, which was reversed by tamoxifen. (**b**) Schematic representation of the water maze protocol. While task 1 was based on an egocentric strategy (direction task), task 2 required an allocentric strategy (cue task). In context A (in gray), the water was filled with plastic lenses, whereas for context B (in white), the water was not. (**c**) A session effect was present, showing a decrease in the latency to reach the platform during the flexibility test. No effect of UCMS or tamoxifen was observed for flexibility, either in the evolution of the latency or the average latency; however, we observed that tamoxifen decreased the number of perseverative failures. (**d**) The inhibition test revealed a decrease in the time to reach the platform all along the test, but a UCMS*tamoxifen interaction effect highlighted the fact that UCMS vehicle mice spent more time to find the platform compared to all other groups in block 1 and block 2. Additionally, the comparison of the average latencies revealed that while UCMS elicited an increase in latency to reach the platform and an increase in perseverative failures, tamoxifen totally reversed these effects. (c-d) ANOVA, followed by post hoc multiple comparisons when necessary. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$ UCMS vs. NS; #: $p < 0.05$; ##: $p < 0.01$; ###: $p < 0.001$; ####: $p < 0.0001$ tamoxifen vs. vehicle. UCMS: unpredictable chronic mild stress; NS: non-stressed; TST: tail suspension test.

Additionally, two-way ANOVA revealed a main effect of UCMS ($F_{1,27} = 5.514$, $p = 0.026$) and tamoxifen ($F_{1,27} = 6.432$, $p = 0.017$) for the number of perseverative failures (Figure 3c) as well as a UCMS*tamoxifen interaction effect for the average latency to find the platform ($F_{1,27} = 9.152$, $p = 0.005$). UCMS vehicle mice had a higher number of perseverative failures compared to non-stressed vehicle mice (Fisher: $p = 0.012$); however, this UCMS effect was reversed in tamoxifen mice, as UCMS tamoxifen mice had a decreased number of perseverative failures compared to UCMS vehicle mice (Fisher: $p = 0.006$). Overall, UCMS vehicle mice spent more time to find the platform compared to non-stressed vehicle mice

(Fisher: $p < 0.001$), an effect that was reversed in tamoxifen mice, as UCMS tamoxifen mice presented a decreased average latency compared to UCMS vehicle mice (Fisher: $p < 0.001$). Moreover, UCMS tamoxifen mice do not present any difference compared to non-stressed tamoxifen mice (Fisher: $p = 0.642$), leading to the idea that promoting hippocampal neurogenesis not only decreased the intensity of UCMS-induced cognitive deficits but was sufficient to protect mice from them.

These results indicate that increasing hippocampal neurogenesis before UCMS reverses the UCMS-induced reversal-learning impairment in the inhibition task. Moreover, while UCMS did not impact flexibility in our model, increased hippocampal neurogenesis affected the number of perseverative failures but not the time to reach the platform in the flexibility task.

4. Discussion

A majority of studies evaluated the impact of AHN on stress vulnerability through its ablation or the antidepressant effects of its increase on stress-induced depressive-like behaviors. However, it is still poorly described how promoting AHN could act as a factor of resilience. Additionally, whereas the involvement of AHN in cognitive functions is now well described, how promoting AHN could prevent stress-induced cognitive deficits remains less studied. In the present study, to explore the contribution of AHN in the resilience to chronic stress, we used transgenic mice in which AHN was selectively promoted, and we aimed to examine the impact of increasing AHN before the onset of stress in a well-characterized animal model of MD, the UCMS model. Our results showed that the UCMS regimen induced a depressive-like phenotype in vehicle mice, characterized by an altered coat state and nest-building score, changes in stress-coping strategies in the TST, and anxiety-like behaviors in the light/dark box as well as cognitive deficits in a water maze task. However, increasing AHN before the stress was sufficient to prevent the effect of stress in some depressive-like behaviors (TST, nest-building score) as well as in executive functions (reversal learning).

Exposing mice to a 4-week UCMS regimen reduced hippocampal neurogenesis in the dorsal hippocampus, and even if it did not reach significance, tamoxifen tended to reverse this reduction. This stress effect on hippocampal neurogenesis is consistent with previous results underlying the negative impact of stress on the survival of adult-born neurons [45,53,54]. However, it seems that the ventral hippocampus was not affected by UCMS in our study, possibly due to the fact that before the UCMS regimen, mice were housed in an enriched environment, which could have partially prevented the effects of stress [31]. Moreover, most studies that observed a UCMS-induced decrease in AHN used protocols of 6 to 8 weeks; it is then highly probable that our 4-week protocol was not sufficient to reach a significant decrease in AHN in the ventral hippocampus [11,45,55–57].

Nevertheless, tamoxifen injection significantly increased the number of adult-born neurons in the total hippocampus and the maturation of these adult-born neurons in the dorsal and the ventral hippocampus. Therefore, our results are in line with previous studies using this transgenic model, which found increased survival and maturation, but no effect on proliferation [17,45,57].

Adult-born neurons have distinct functions along the dorso-ventral axis of the hippocampus: while the dorsal population is mainly involved in cognitive functions, the ventral population is more important for mood and stress regulation [58–60]. Our model was able to enhance AHN all along the dorso-ventral axis, therefore allowing us to investigate the effects of promoting AHN on the development of a depressive-like phenotype but also on cognitive functions. However, because our transgenic model is based on the selective ablation of the pro-apoptotic Bax gene in Nestin-expressing stem cells, one could think that behavioral changes could not solely be the consequences of the increase in adult-born neurons but also of changes in the glial cells ratio. Indeed, it has been repeatedly found that MD was associated with glial loss [61], raising the possibility that affecting the ratio of glial cells could alter behaviors in our model. It is nevertheless unlikely, as previous

characterizations of this transgenic line showed no difference in the proportion of neurons and glia [17,18]. This previous characterization led us to think that our results were mostly explained by the increase in survival and maturation of adult-born neurons.

4.1. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis Partially Promotes Resilience to the Depressive-Like Phenotype Induced by UCMS

Daily-life measures such as the coat state and the nest-building score revealed that UCMS induced a significant deterioration of the coat state starting one week after the beginning of the UCMS regimen, as well as changes in the nest-building score. These UCMS-induced changes were prevented only for the nest-building test, while degradation of the coat state was not reversed by increasing AHN.

Additionally, we observed UCMS-induced impairments of motivational behaviors in the TST illustrated by an increase in immobility in vehicle mice that was not observed in mice treated with tamoxifen. Thus, promoting AHN did not only decrease the effect of stress on stress-coping behaviors but prevented their appearance. Even though we did not observe any significant anhedonic effect of stress in the cookie test, increasing AHN induced a decreased latency to eat. Therefore, even if our protocol did not induce significant anhedonic traits, promoting AHN could potentially affect them. According to these results, the stimulation of AHN seemed to have partially increased the resilience to the effects of chronic stress, as observed on despair and nest-building in our behavioral paradigms, whereas it did not affect the coat state. We previously observed a similar effect of enhanced AHN on these stress-coping strategies with this transgenic strain under a UCMS regimen; nonetheless, AHN was in this case promoted after the onset of stress, thus counteracting the UCMS effects once they were established [45,57].

Increasing AHN did not induce any behavioral changes in the splash test and the NSF test. However, in these tests, because chronic stress did not yield effects, it is difficult to conclude about the protective effects of AHN. This lack of stress effect in some of our behavioral paradigms could probably be explained by the fact that we used a shorter UCMS protocol compared to previous studies that highlighted stress-induced behavioral changes [11,45,57] and that our protocol did not elicit a decrease in AHN in the ventral part of the hippocampus. Nonetheless, these findings point out the fact that AHN alone may not be sufficient to induce antidepressant or anxiolytic effects in control non-stressed mice, which is consistent with previous studies evaluating the effect of AHN enhancement in animal models of chronic stress or MD [17,18].

Thus, increased AHN does not act as an antidepressant *per se* but rather plays a key role in counteracting the disruption of neural circuits and the behavioral modifications induced by chronic stress. AHN is involved in the negative feedback from the hippocampus on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, which is impaired by chronic stress [11,39,62]; thus, promoting AHN could prevent the deleterious effects of stress, whereby protecting from the development of symptoms. Therefore, our protocol had one limitation as we did not evaluate the stress-induced modifications of the HPA axis activity. Indeed, measures of glucocorticoid levels would have given us insights to understand the mechanisms through which increasing AHN could prevent stress-induced behavioral changes. Even though the present findings reveal only partial effects, it appears that increasing hippocampal neurogenesis could at least partially prevent chronic stress-related effects on stress-coping behaviors and anhedonia. However, it seems that increasing AHN hardly affects anxiety-like behaviors.

4.2. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis Promotes Resilience to Stress on Executive Functions

In addition, we examined the effects of increasing AHN on cognitive performance in a modified water maze paradigm, allowing us to measure inhibition and flexibility capacities. During the experiment, mice went through a 4-day training stage in which they had to associate two contexts with two different strategies to find the platform, according to either the self-location (egocentric navigation strategy) or the spatial cues (allocentric

navigation strategy), with no strategy alternation within each training day (Figure 3b). This was followed by a flexibility task in which mice were exposed alternatively to each context and therefore had to alternate the strategy to find the platform. Finally, during an inhibition task, the previous association context/strategy was inverted, and the mice had to inhibit their previous learning and learn the novel context/strategy association to find the platform successfully. This protocol was designed to evaluate (1) the capacity to switch between already learned rules (flexibility) and (2) the capacity of reversal learning (inhibition) and examine if these cognitive functions are distinctly modulated by stress and/or AHN.

We observed a significant effect of stress in the inhibition task. UCMS vehicle mice spent more time to reach the platform compared to non-stressed mice and exhibited a higher number of perseverative responses, showing a deficit in inhibiting previously learned associative rules and persisted in searching the platform in the wrong arm. In our model, UCMS seemed to partially alter cognitive functions, in line with what is often observed in clinical studies [40,63]. Interestingly, these were reversed by tamoxifen treatment: increasing AHN before chronic stress was thus sufficient to promote stress resilience in the inhibition task. Surprisingly, we did not find any effect of UCMS for the latency to find the platform in the flexibility task, and AHN increase only tended to decrease latency without reaching significance. Nevertheless, increasing AHN seemed to have partially improved the capacities to switch between rules, as was observed by a decrease in perseverative errors in the flexibility task.

Interestingly, while spatial memory performance positively correlates with the level of AHN [64–66], it appears that a learning task such as the water maze influences the level of AHN [67,68]. Therefore, we separated our mice into two cohorts: mice that went through the water maze were not used for other behavioral tests than the TST to avoid any side effects of learning-induced increased neurogenesis on other behavioral tasks. For the same reason, we did not measure the levels of AHN on these mice, as this learning protocol could have induced augmentation of AHN even in stressed mice, thus rendering the quantification non-conclusive. Previous findings highlighted a putative role of AHN in reversal learning, while ablation induced cognitive deficits [50,69], stimulation of AHN was able to restore allocentric navigation and contextual memory in aged mice in a water maze task [29]. In addition, we showed that stimulation of AHN could improve performance in an inhibition task impaired by chronic stress and promote the appropriate updating of the learning strategy leading to a decrease in perseverative errors in the water maze task.

One of the main functions that have been proposed for AHN is pattern separation [17,24], which is the capacity to disambiguate two similar inputs coming from the entorhinal cortex into two distinct contextual representations. It is usually proposed that the sparse coding of the hippocampus plays a crucial role in this function as it decreases the probability of interferences between two similar encoded contexts. Since adult-born neurons seem to play a critical role in the modulation of the overall activity of the hippocampus [26,70], it is possible that they reduce memory overlapping through their inhibition control, thereby improving cognitive flexibility and reversal learning [19,41]. Indeed, X-irradiation of AHN increases the activity of mature granule cells in the DG along with a decreased performance in a reversal-learning task [50]. Conversely, increasing AHN decreased the DG excitability [25], improved contextual discrimination [17], and facilitated the encoding of new memories [71]. Interestingly, whereas the effects of AHN on executive functions were mainly observed in non-stressed conditions in previous studies, our data highlighted that directly promoting AHN before the onset of stress was sufficient to prevent the deficits of reversal learning. Taken together, these findings suggest that increasing AHN could play an important role in resilience to stress by modulating the sparse hippocampal activity and so promoting cognitive functions directly supported by the hippocampus. Moreover, because the hippocampus projects to prefrontal regions involved in cognitive processes and that stress disrupt this pathway [72], modulating hippocampal activity could act indirectly on these projections, thereby positively shaping executive functions and stress resilience.

4.3. Conclusions

Our findings add to accumulative evidence of the link between AHN and MD and open a novel insight into the role of AHN in the pathophysiology of MD. Our study highlights commonly accepted results such as a negative impact of chronic stress on hippocampal neurogenesis and behaviors. However, we also point out a novel insight into the neuronal mechanism underlying resilience to stress, showing that increasing hippocampal neurogenesis before the onset of stress could partially alleviate the depressive-like phenotype as well as the cognitive impairments. However, from a perspective point of view, more specific characterization of neuronal activity would be an asset to better understand the mechanisms underpinning the behavioral changes that we observed. Because adult-born neurons have been linked to neuronal control of the hippocampus [25–27,70], it would be interesting to clarify their direct and indirect involvement in neuronal circuits during behavioral tasks affected by stress.

Supplementary Materials: The following are available online at https://www.mdpi.com/article/10.3390/cells10050972/s1, Supplementary materials and methods.

Author Contributions: Investigation, N.L., A.-M.L.G., and B.P.; Formal analysis, B.P.; Writing—original draft, B.P.; Methodology, A.S. and C.B.; Visualization, M.L. and B.P.; Writing—review and editing, M.L., A.S., R.H. and C.B.; Conceptualization, C.B.; Funding acquisition, C.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: B.P. is supported by a grant from Fondation de la recherche Médicale (FRM).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Directive 2010/63/EU, and approved by the Ethics Committee CEEvdl (n° 2019092017334223).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy concerns.

Acknowledgments: B.P. is supported by a grant from Fondation de la recherche Médicale (FRM)

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Trivedi, M.H.; Rush, A.J.; Wisniewski, S.R.; Nierenberg, A.A.; Warden, D.; Ritz, L.; Norquist, G.; Howland, R.H.; Lebowitz, B.; McGrath, P.J.; et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry* **2006**, *163*, 28–40. [CrossRef] [PubMed]
2. Alpert, J.E.; Rush, A.J.; Carmin, C.N.; Fava, M.; Trivedi, M.H.; Warden, D.; Wisniewski, S.R.; Howland, R.; Zisook, S.; Leuchter, A.; et al. Difference in Treatment Outcome in Outpatients With Anxious Versus Nonanxious Depression: A STAR*D Report. *Am. J. Psychiatry* **2008**, *165*, 342–351. [CrossRef]
3. Micheli, L.; Ceccarelli, M.; D'Andrea, G.; Tirone, F. Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Res. Bull.* **2018**, *143*, 181–193. [CrossRef]
4. Ueyama, E.; Ukai, S.; Ogawa, A.; Yamamoto, M.; Kawaguchi, S.; Ishii, R.; Shinosaki, K. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2011**, *65*, 77–81. [CrossRef] [PubMed]
5. Chen, W.-W.; Fu, W.-Y.; Su, Y.-T.; Fang, W.-Q.; Fu, A.K.Y.; Ip, N.Y. Increased Axin expression enhances adult hippocampal neurogenesis and exerts an antidepressant effect. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1190. [CrossRef]
6. Malberg, J.E.; Eisch, A.J.; Nestler, E.J.; Duman, R.S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* **2000**, *20*, 9104–9110. [CrossRef] [PubMed]
7. Duman, R.S.; Shinohara, R.; Fogaça, M.V.; Hare, B. Neurobiology of rapid-acting antidepressants: Convergent effects on GluA1-synaptic function. *Mol. Psychiatry* **2019**, *24*, 1816–1832. [CrossRef] [PubMed]
8. Amellem, I.; Suresh, S.; Chang, C.C.; Tok, S.S.L.; Tashiro, A. A critical period for antidepressant-induced acceleration of neuronal maturation in adult dentate gyrus. *Transl. Psychiatry* **2017**, *7*, e1235. [CrossRef] [PubMed]
9. Yamada, J.; Jinno, S. Potential link between antidepressant-like effects of ketamine and promotion of adult neurogenesis in the ventral hippocampus of mice. *Neuropharmacology* **2019**, *158*, 107710. [CrossRef] [PubMed]
10. Surget, A.; Saxe, M.; Leman, S.; Ibarguen-Vargas, Y.; Chalon, S.; Griebel, G.; Hen, R.; Belzung, C. Drug-Dependent Requirement of Hippocampal Neurogenesis in a Model of Depression and of Antidepressant Reversal. *Biol. Psychiatry* **2008**, *64*, 293–301. [CrossRef]

11. Surget, A.; Tanti, A.; Leonardo, E.D.; Laugeray, A.; Rainer, Q.; Touma, C.; Palme, R.; Griebel, G.; Ibarguen-Vargas, Y.; Hen, R.; et al. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. *Mol. Psychiatry* **2011**, *16*, 1177–1188. [CrossRef] [PubMed]
12. Schloesser, R.J.; Orvoen, S.; Jimenez, D.V.; Hardy, N.F.; Maynard, K.R.; Sukumar, M.; Manji, H.K.; Gardier, A.M.; David, D.J.; Martinowich, K. Antidepressant-like Effects of Electroconvulsive Seizures Require Adult Neurogenesis in a Neuroendocrine Model of Depression. *Brain Stimul.* **2015**, *8*, 862–867. [CrossRef] [PubMed]
13. David, D.J.; Samuels, B.A.; Rainer, Q.; Wang, J.W.; Marsteller, D.; Mendez, I.; Drew, M.; Craig, D.A.; Guiard, B.P.; Guilloux, J.P.; et al. Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Neuron* **2009**, *62*, 479–493. [CrossRef]
14. Santarelli, L.; Saxe, M.; Gross, C.; Surget, A.; Battaglia, F.; Dulawa, S.; Weisstaub, N.; Lee, J.; Duman, R.; Arancio, O.; et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* **2003**, *301*, 805–809. [CrossRef] [PubMed]
15. Mendez-David, I.; Guilloux, J.P.; Papp, M.; Tritschler, L.; Mocaer, E.; Gardier, A.M.; Bretin, S.; David, D.J. S 47445 produces antidepressant- and anxiolytic-like effects through neurogenesis dependent and independent mechanisms. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 462. [CrossRef]
16. Altman, J.; Das, G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* **1965**, *124*, 319–335. [CrossRef]
17. Sahay, A.; Scobie, K.N.; Hill, A.S.; O'Carroll, C.M.; Kheirbek, M.A.; Burghardt, N.S.; Fenton, A.A.; Dranovsky, A.; Hen, R. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* **2011**, *472*, 466–470. [CrossRef] [PubMed]
18. Hill, A.S.; Sahay, A.; Hen, R. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacology* **2015**, *40*, 2368–2378. [CrossRef] [PubMed]
19. Anacker, C.; Hen, R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility-linking memory and mood. *Nat. Rev. Neurosci.* **2017**, *18*, 335–346. [CrossRef]
20. Mateus-Pinheiro, A.; Pinto, L.; Bessa, J.M.; Morais, M.; Alves, N.D.; Monteiro, S.; Patrício, P.; Almeida, O.F.X.; Sousa, N. Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis. *Transl. Psychiatry* **2013**, *3*, e210. [CrossRef]
21. Aimone, J.B.; Wiles, J.; Gage, F.H. Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat. Neurosci.* **2006**, *9*, 723–727. [CrossRef]
22. Akers, K.G.; Martinez-Canabal, A.; Restivo, L.; Yiu, A.P.; De Cristofaro, A.; Hsiang, H.L.; Wheeler, A.L.; Guskjolen, A.; Niibori, Y.; Shoji, H.; et al. Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science* **2014**, *344*, 598–602. [CrossRef] [PubMed]
23. Toda, T.; Parylak, S.L.; Linker, S.B.; Gage, F.H. The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Mol. Psychiatry* **2019**, *24*, 67–87. [CrossRef] [PubMed]
24. Clelland, C.D.; Choi, M.; Romberg, C.; Clemenson, G.D.; Fragniere, A.; Tyers, P.; Jessberger, S.; Saksida, L.M.; Barker, R.A.; Gage, F.H.; et al. A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation. *Science* **2009**, *325*, 210–213. [CrossRef] [PubMed]
25. Ikrar, T.; Guo, N.; He, K.; Besnard, A.; Levinson, S.; Hill, A.; Lee, H.-K.; Hen, R.; Xu, X.; Sahay, A. Adult neurogenesis modifies excitability of the dentate gyrus. *Front. Neural Circuits* **2013**, *7*, 204. [CrossRef] [PubMed]
26. Drew, L.J.; Kheirbek, M.A.; Luna, V.M.; Denny, C.A.; Cloidt, M.A.; Wu, M.V.; Jain, S.; Scharfman, H.E.; Hen, R. Activation of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons. *Hippocampus* **2016**, *26*, 763–778. [CrossRef] [PubMed]
27. Anacker, C.; Luna, V.M.; Stevens, G.S.; Millette, A.; Shores, R.; Jimenez, J.C.; Chen, B.; Hen, R. Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature* **2018**, *559*, 98–102. [CrossRef] [PubMed]
28. Besnard, A.; Sahay, A. Enhancing adult neurogenesis promotes contextual fear memory discrimination and activation of hippocampal-dorsolateral septal circuits. *Behav. Brain Res.* **2021**, *399*, 112917. [CrossRef] [PubMed]
29. Berdugo-Vega, G.; Arias-Gil, G.; López-Fernández, A.; Artegiani, B.; Wasielewska, J.M.; Lee, C.C.; Lippert, M.T.; Kempermann, G.; Takagaki, K.; Calegari, F. Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 135. [CrossRef] [PubMed]
30. Martínez-Canabal, A.; López-Oropeza, G.; Gaona-Gamboa, A.; Ballesteros-Zebadua, P.; de la Cruz, O.G.; Moreno-Jimenez, S.; Sotres-Bayon, F. Hippocampal neurogenesis regulates recovery of defensive responses by recruiting threat- and extinction-signalling brain networks. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 2939. [CrossRef]
31. Van Praag, H.; Kempermann, G.; Gage, F.H. Neural consequences of enviromental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci.* **2000**, *1*, 191–198. [CrossRef]
32. Garthe, A.; Roeder, I.; Kempermann, G. Mice in an enriched environment learn more flexibly because of adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* **2016**, *26*, 261–271. [CrossRef]
33. Briones, B.A.; Gould, E. Adult Neurogenesis and Stress. In *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2019; pp. 79–92. ISBN 9780128131466.
34. Thomas, R.M.; Hotsenpiller, G.; Peterson, D.A. Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 2734–2743. [CrossRef] [PubMed]

35. Dioli, C.; Patrício, P.; Sousa, N.; Kokras, N.; Dalla, C.; Guerreiro, S.; Santos-Silva, M.A.; Rego, A.C.; Pinto, L.; Ferreiro, E.; et al. Chronic stress triggers divergent dendritic alterations in immature neurons of the adult hippocampus, depending on their ultimate terminal fields. *Transl. Psychiatry* **2019**, *9*, 143. [CrossRef] [PubMed]
36. Kendler, K.S.; Karkowski, L.M.; Prescott, C.A. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am. J. Psychiatry* **1999**, *156*, 837–841. [CrossRef] [PubMed]
37. Schloesser, R.J.; Lehmann, M.; Martinowich, K.; Manji, H.K.; Herkenham, M. Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. *Mol. Psychiatry* **2010**, *15*, 1152–1163. [CrossRef] [PubMed]
38. Wright, R.L.; Conrad, C.D. Enriched environment prevents chronic stress-induced spatial learning and memory deficits. *Behav. Brain Res.* **2008**, *187*, 41–47. [CrossRef] [PubMed]
39. Snyder, J.S.; Soumier, A.; Brewer, M.; Pickel, J.; Cameron, H.A. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature* **2011**, *476*, 458–461. [CrossRef] [PubMed]
40. Zuckerman, H.; Pan, Z.; Park, C.; Brietzke, E.; Musial, N.; Shariq, A.S.; Iacobucci, M.; Yim, S.J.; Lui, L.M.W.; Rong, C.; et al. Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Front. Psychiatry* **2018**, *9*, 655. [CrossRef] [PubMed]
41. Planchez, B.; Surget, A.; Belzung, C. Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2020**, *50*, 88–95. [CrossRef] [PubMed]
42. Miller, B.R.; Hen, R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2015**, *30*, 51–58. [CrossRef]
43. Planchez, B.; Surget, A.; Belzung, C. Animal models of major depression: Drawbacks and challenges. *J. Neural Transm.* **2019**, *126*. [CrossRef]
44. Willner, P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiol. Stress* **2017**, *6*, 78–93. [CrossRef] [PubMed]
45. Culig, L.; Surget, A.; Bourdey, M.; Khemissi, W.; Le Guisquet, A.-M.; Vogel, E.; Sahay, A.; Hen, R.; Belzung, C. Increasing adult hippocampal neurogenesis in mice after exposure to unpredictable chronic mild stress may counteract some of the effects of stress. *Neuropharmacology* **2017**, *126*, 179–189. [CrossRef] [PubMed]
46. Ducottet, C.; Griebel, G.; Belzung, C. Effects of the selective nonpeptide corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist antalarmin in the chronic mild stress model of depression in mice. *Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2003**, *27*, 625–631. [CrossRef]
47. Isingrini, E.; Camus, V.; Le Guisquet, A.-M.; Pingaud, M.; Devers, S.; Belzung, C. Association between Repeated Unpredictable Chronic Mild Stress (UCMS) Procedures with a High Fat Diet: A Model of Fluoxetine Resistance in Mice. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e10404. [CrossRef] [PubMed]
48. Legrand, M.; Galineau, L.; Novell, A.; Planchez, B.; Brizard, B.; Leman, S.; Tauber, C.; Escoffre, J.-M.; Lefèvre, A.; Gosset, P.; et al. Efficacy of chronic ultrasound neurostimulation on behaviors and distributed brain metabolism in depressive-like mice. *bioRxiv* **2019**, 813006. [CrossRef]
49. Can, A.; Dao, D.T.; Terrillion, C.E.; Piantadosi, S.C.; Bhat, S.; Gould, T.D. The tail suspension test. *J. Vis. Exp.* **2012**, e3769. [CrossRef] [PubMed]
50. Burghardt, N.S.; Park, E.H.; Hen, R.; Fenton, A.A. Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice. *Hippocampus* **2012**, *22*, 1795–1808. [CrossRef]
51. Tuncdemir, S.N.; Lacefield, C.O.; Hen, R. Contributions of adult neurogenesis to dentate gyrus network activity and computations. *Behav. Brain Res.* **2019**, *374*, 112112. [CrossRef]
52. Gould, E.; Beylin, A.; Tanapat, P.; Reeves, A.; Shors, T.J. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat. Neurosci.* **1999**, *2*, 260–265. [CrossRef]
53. Brummelte, S.; Galea, L.A.M. Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience* **2010**, *168*, 680–690. [CrossRef] [PubMed]
54. Dioli, C.; Patrício, P.; Trindade, R.; Pinto, L.G.; Silva, J.M.; Morais, M.; Ferreiro, E.; Borges, S.; Mateus-Pinheiro, A.; Rodrigues, A.J.; et al. Tau-dependent suppression of adult neurogenesis in the stressed hippocampus. *Mol. Psychiatry* **2017**, *22*, 1110–1118. [CrossRef] [PubMed]
55. Jayatissa, M.N.; Bisgaard, C.; Tingström, A.; Papp, M.; Wiborg, O. Hippocampal Cytogenesis Correlates to Escitalopram-Mediated Recovery in a Chronic Mild Stress Rat Model of Depression. *Neuropsychopharmacology* **2006**, *31*, 2395–2404. [CrossRef] [PubMed]
56. Jayatissa, M.N.; Henningsen, K.; West, M.J.; Wiborg, O. Decreased cell proliferation in the dentate gyrus does not associate with development of anhedonic-like symptoms in rats. *Brain Res.* **2009**, *1290*, 133–141. [CrossRef] [PubMed]
57. Eliwa, H.; Brizard, B.; Le Guisquet, A.M.; Hen, R.; Belzung, C.; Surget, A. Adult neurogenesis augmentation attenuates anhedonia and HPA axis dysregulation in a mouse model of chronic stress and depression. *Psychoneuroendocrinology* **2021**, *124*, 105097. [CrossRef] [PubMed]
58. Wu, M.V.; Hen, R. Functional dissociation of adult-born neurons along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Hippocampus* **2014**, *24*, 751–761. [CrossRef]
59. Kheirbek, M.A.; Drew, L.J.; Burghardt, N.S.; Costantini, D.O.; Tannenholz, L.; Ahmari, S.E.; Zeng, H.; Fenton, A.A.; Hen, R. Differential control of learning and anxiety along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Neuron* **2013**, *77*, 955–968. [CrossRef] [PubMed]

60. O'Leary, O.F.; Cryan, J.F. A ventral view on antidepressant action: Roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis. *Trends Pharmacol. Sci.* **2014**, *35*, 675–687. [CrossRef] [PubMed]
61. Rajkowska, G.; Miguel-Hidalgo, J. Gliogenesis and Glial Pathology in Depression. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2008**, *6*, 219–233. [CrossRef] [PubMed]
62. Schloesser, R.J.; Manji, H.K.; Martinowich, K. Suppression of Adult Neurogenesis Leads to an Increased HPA Axis Response. *Neuroreport* **2009**, *20*, 553–557. [CrossRef]
63. Knight, M.J.; Baune, B.T. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr. Opin. Psychiatry* **2018**, *31*, 26–31. [CrossRef]
64. Drapeau, E.; Mayo, W.; Aurousseau, C.; Le Moal, M.; Piazza, P.-V.; Abrous, D.N. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 14385–14390. [CrossRef] [PubMed]
65. Garthe, A.; Behr, J.; Kempermann, G. Adult-Generated Hippocampal Neurons Allow the Flexible Use of Spatially Precise Learning Strategies. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e5464. [CrossRef] [PubMed]
66. Webler, R.D.; Fulton, S.; Perera, T.D.; Coplan, J.D. Maturational phase of hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility. *Neurosci. Lett.* **2019**, *711*, 134414. [CrossRef] [PubMed]
67. Ambrogini, P.; Cuppini, R.; Cuppini, C.; Ciaroni, S.; Cecchini, T.; Ferri, P.; Sartini, S.; Del Grande, P. Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus. *Neurosci. Lett.* **2000**, *286*, 21–24. [CrossRef]
68. Döbrössy, M.D.; Drapeau, E.; Aurousseau, C.; Le Moal, M.; Piazza, P.V.; Abrous, D.N. Differential effects of learning on neurogenesis: Learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date. *Mol. Psychiatry* **2003**, *8*, 974–982. [CrossRef] [PubMed]
69. Snyder, J.S.; Hong, N.S.; McDonald, R.J.; Wojtowicz, J.M. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* **2005**, *130*, 843–852. [CrossRef]
70. Luna, V.M.; Anacker, C.; Burghardt, N.S.; Khandaker, H.; Andreu, V.; Millette, A.; Leary, P.; Ravenelle, R.; Jimenez, J.C.; Mastrodonato, A.; et al. Adult-born hippocampal neurons bidirectionally modulate entorhinal inputs into the dentate gyrus. *Science* **2019**, *364*, 578–583. [CrossRef] [PubMed]
71. Epp, J.R.; Mera, R.S.; Köhler, S.; Josselyn, S.A.; Frankland, P.W. Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10838. [CrossRef]
72. Godsil, B.P.; Kiss, J.P.; Spedding, M.; Jay, T.M. The hippocampal-prefrontal pathway: The weak link in psychiatric disorders? *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2013**, *23*, 1165–1181. [CrossRef] [PubMed]

Supplementary materials and methods

Animals

Male iBax mice aged 11 weeks at the start of the experiments were used. The generation and characterization of the *Nes-CreER^{T2}* transgenic mouse line is already described in details (Sahay et al. 2011). The colony of *Nes-CreER^{T2}; Bax$^{f/f}$* mice was maintained by interbreeding *Nes-CreER^{T2}; Bax$^{f/f}$* mice and *Bax$^{f/f}$* mice and were maintained on a mix of C57BL/6 and 129sv genetic background.

To induce CreER^{T2}-mediated recombination of *Bax* in neural stem cells in the adult brain, mice of 11 weeks of age were given 55mg/kg tamoxifen (TAM) intraperitoneally, once a day for 5 consecutive days. Tamoxifen (20 mg ml^{-1}, Sigma, T-5648) stock solution was prepared in corn oil and dissolved each day before the injection. For vehicle-treated mice, 10ml/kg body weight of corn oil was injected intraperitoneally, once a day for 5 consecutive days. Animals were group housed and kept under standard laboratory conditions (12/12h light-dark cycle with lights on at 8:30 p.m. and room temperature 22 ± 2 °C), in enriched cages (PAULA Ferplast 46× 29×25 cm) equipped with one running wheel, tubes and three novel objects added randomly twice every week, during four weeks starting from the first TAM injection. Access to food and water was *ad libitum*. Mice were then divided in two groups depending on whether they had received the unpredictable chronic mild stress regimen (UCMS) or not (non-stressed : NS). Mice subjected to the UCMS regimen were housed in 24×11×12 cm cages without any environmental enrichment from week 5 to 9, while NS mice stayed in enriched cages ; the nineth week, all mice went through behavioral tests and were then sacrificed (figure 2a). All behavioral assessments were conducted during the dark phase. All procedures were compliant with Directive 2010/63/EU guidelines on animal ethics (referral 04808, approved by the ethical committee CEEvdl).

Reward-maze test/ Cookie test

To test for anhedonic traits, mice were subjected to a reward-maze test (Surget et al. 2011; Legrand et al. 2019). A cookie was used as palatable reward in order to test anhedonia. Mice were familiarized with the cookie by giving a sample every two days 1 week before the test to avoid novelty induced hypophagia. Moreover, to minimize environmental neophobia, the test was done under red light and mice were habituated three times to the device during 5 minutes within ten days before the test (inter-test interval 2 days). The apparatus was made of three consecutive chambers (20×20×20 cm) with communicant doors between each. Common food pellets were removed from the cage lid 1 hour before the test. In this test the mouse is placed in the first chamber and the reward is placed at the center of the third one. Once the mouse enters the second chamber, the first door is closed rendering impossible for the mouse to go back. The latency to eat the reward and the consumption of the reward was measured for up to 5 minutes.

Flexibility/inhibition water maze test

This test aims to evaluate 2 aspects of executive functions: cognitive flexibility and inhibitory control. Executive functions represent a set of high-level cognitive processes that support the elaborations and control of complex and adaptive behavioral responses. Among these processes, cognitive flexibility represents the ability to switch between different strategies or behavioral responses, while inhibitory control represents the ability to inhibit or override a

behavioral response previously learnt but that became inefficient or irrelevant, in order to implement more adaptive goal-oriented strategies

The water maze has a plus-shape with 4 arms (N, E, S, W; 38 x 14 X 28 cm) placed in a circular pool (diameter 90cm). The water was maintained at a temperature of 22±2°C. Light intensity at the centre of the device was approximately 100lux. One arm contained a platform (5x5cm) at its extremity placed slightly below the water surface (between 1 and 1.5 cm) so that the platform was not visible directly. Moreover, the platform was placed not too close to the wall of the pool (~5-10cm) in order to avoid that the mouse tries to jump out. The arm N contained a visual cue (a card with strong black/white contrast) and, just above its extremity, a small lamp allowing to illuminate the visual cue at 500 lux. The context in each trial depended on the presence of tactile cue in the water, i.e. presence or absence of small plastic lens (PVC capsules with a diameter of 1-3mm) in the water. The departure took place at the extremity of one of the 3 other arms (E, S, W), head toward the centre of the maze and the position varied from a trial to another.

During the procedure, the mouse had to learn to associate a specific context (presence or absence of the plastic lens in the water) with a specific task (find the platform according to (1) departure position or (2) cue position). Therefore, the animal had to develop 2 different cognitive strategies (egocentric or allocentric) to resolve the problem and find quickly the platform according to the context.
For the association of a context to an egocentric strategy, the mouse had to learn in this context a sequence of directions to find the platform independently of the arm of departure: 'go to the centre of the maze' and then 3 possibilities (1) 'go to the left' (if departure point is W), (2) 'go to the right' (if departure point is E), or (3) 'go straight' (departure from S) in order to find the platform. For a same mouse, the sequence of directions to find the platform (i.e. for the egocentric task) was always the same. This type of task was defined as *'direction'*.
For an association of a context to an allocentric strategy, the mouse had to learn that the platform position was always located at the same place (in the cued arm = arm N) independently of the departure position. This type of task was defined as *'cue'*, because mice had to find the platform according to an external cue present in the arm N, the cue was a card with strong contrast and highly illuminated by a small lamp placed just above the arm.

Accordingly, each mouse during the experiment was subjected to the 2 different contexts, and each of these contexts was associated to a different task. We therefore had 4 possibilities of 'context-task' associations:
- 'w/o lens' + 'direction'
- 'with lens' + 'direction'
- 'w/o lens' + 'cue'
- 'with lens' + 'cue'

The all procedure occurred on several days: 4 days for the learning stage on the first week, then 1 day for the flexibility test and 1 day for the inhibition test on the second week.

In a session of the learning stage, the mice underwent 4 blocks of 5 trials/block. When all the mice have performed block 1, we started block 2, and so forth until block 4 was finished. The time between 2 blocks corresponded to the time to test all the mice in this block. For the

flexibility and inhibition test, the procedure was similar excepted that mice performed 6 blocks.
From a trial to another, the departure position varied in one of the three departure arms (E, S and W) in a semi-random manner and in a way that the number of departures into each arm was well-balanced.
We let the mouse to recover on the platform between each trial for a duration of 30 seconds minimum and 60 seconds maximum (inter-trial interval = ITI). The maximum time for each trial is 1 minute; if the mouse had not reached the platform within 1 minute, the experimenter musted gently lead the mouse to the platform.

Days 1-2 The mice learned one of the two strategies in the presence of the first tactile cue (context A – task 1).

Days 3-4 The mice learned the second strategy in the presence of the other tactile cue (context B – task 2).

As a consequence, the mice associated a specific context to a specific task and had to develop an egocentric vs. allocentric strategy depending on the context.
One week following the learning phase, mice were tested for flexibility and inhibition capacities.

Day 12, The mice underwent the ***flexibility test***. The mice had to alternate the task learnt at days 1-2 and the task learnt at days 3-4. Accordingly, the presence of the tactile cue and the task to perform varied from a block to another. There was an alternation between 'Context A – Task 1' and 'Context B – Task 2': blocks 1-3-5 for the context A and blocks 2-4-6 for context B. For each trial, the latency to reach the platform and the number of perseverative /interfering errors (exploration of the arm that should have contained the platform in the other context) were recorded.

Day 13, The mice underwent the ***inhibition test***. In this stage the Context B was now associated with Task 1 (previously associated to Context A). Accordingly, the mice had to inhibit the behavioral response previously learnt in context B which had become irrelevant, therefore, this task measures reversal learning capacities. For each trial, the latency to reach the platform and the number of perseverative/interfering errors (exploration of the arm that should have contained the platform as it was when context B was associated to Task 2) were recorded

Immunohistochemistry

At the end of the experiments, mice were injected with an overdose of pentobarbital solution (Dolethal®, 100mg/kg), then transcardially perfused with 50 ml of heparine saline solution to remove blood, followed by 100ml of 4% paraformaldehyde (PFA) in phosphate buffer 0,1M solution to fix the brain. After that, brains were extracted and placed overnight in PFA 4% solution, then cryoprotected in sucrose solution (20%) and stored at 4 C°. For immunochemistry, brains were cut into 30-µm coronal sections with a cooled microtome (−20° Celsius, Leica CM 3050 S).
In order to quantify the AHN, a free-floating immunochemistry against doublecortine (DCX), a marker of immature neurons, has been performed. First, a heat antigen retrieval in citrate

buffer (10mM, pH=6) was performed on brain slices for 10 min at 95 C°. After, brain sections were rinsed 10 minutes with phosphate-buffered saline 0,1M (PBS) then, sections were incubated in blocking solution, 0,5 % triton X-100 and 4% normal donkey serum (NDS) in PBS 0,1M for 90 minutes at room temperature. Incubation with primary antibodies was carried out at 4 C° for 48 hours (DCX antibody 1/750 dilution, ab18723; Abcam). Following 3 washes of 10 minutes each in PBS, sections were incubated with secondary antibodies (Donkey anti-mouse Alexa Fluor555, 1/500 dilution, ab150106; Abcam) in blocking solution for 2 hours at room temperature. Finally, slices were mounted onto slides, recover of Vectashield® mounting medium and stored at 4 C° .

The immunolabelled sections were observed under a Zeiss Z.2 Imager microscope in emitted-light mode, and DCX labelled cells were counted in the DG, at X20 magnificence.
An unbiased and blinded protocol was used to count the DCX labelled cells in the granule cell layer of the dentate gyrus along the septotemporal axis. For quantification, 7 matched sections have been selected for each mouse (4 sections for dorsal hippocampus from bregma -1,3 to -1.8 mm, and 3 sections for ventral hippocampus from bregma -3.3 to -3,6 mm) and DCX cells were expressed as normalized cellular densities (DCX cells/mm²). Additionally, to evaluate the maturation, DCX cells with at least tertiary dendrites were counted, the maturation index was then expressed as the ratio of DCX cells with at least tertiary dendrites over the total number of DCX cells.

Statistical supplementary information

Test	Measurement	Statistical test	Comparisons	DDL	F	p-value
TST	Immobility	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	7,039	**0,013**
			Treatment	1 , 30	3,302	0,079
			Stress*Treatment	1 , 30	1,115	0,299
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			**0,015**
			NS-tam v UCMS tam			0,260
			NS-veh v NS-tam			0,613
			UCMS-veh v UCMS tam			**0,040**
NSF	Latency to smell	Two-way ANOVA	Stress	1 , 45	0,051	0,823
			Treatment	1 , 45	1,716	0,197
			Stress*Treatment	1 , 45	0,704	0,406
	Consumption	Two-way ANOVA	Stress	1 , 45	0,293	0,591
			Treatment	1 , 45	1,429	0,238
			Stress*Treatment	1 , 45	0,128	0,722
Nest	Score at 5h	Two-way ANOVA	Stress	1 , 45	7,103	**0,011**
			Treatment	1 , 45	1,585	0,215
			Stress*Treatment	1 , 45	8,299	**0,006**
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			**0,000**
			NS-tam v UCMS tam			0,269
			NS-veh v NS-tam			**0,005**
			UCMS-veh v UCMS tam			0,248
Light/Dark box	Dark frequency	Two-way ANOVA	Stress	1 , 45	14,269	**0,000**
			Treatment	1 , 45	0,505	0,481
			Stress*Treatment	1 , 45	0,576	0,452
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			**0,003**
			NS-tam v UCMS tam			**0,037**
			NS-veh v NS-tam			0,300
			UCMS-veh v UCMS tam			0,973
	Dark duration	Two-way ANOVA	Stress	1 , 45	0,970	0,330
			Treatment	1 , 45	0,605	0,441
			Stress*Treatment	1 , 45	0,024	0,878
Splash	Grooming duration	Two-way ANOVA	Stress	1 , 45	1,604	0,212
			Treatment	1 , 45	0,792	0,378
			Stress*Treatment	1 , 45	0,057	0,813
Cookie test	Consumption	Two-way ANOVA	Stress	1 , 41	0,856	0,360
			Treatment	1 , 41	0,043	0,837
			Stress*Treatment	1 , 41	0,032	0,860
	Latency to eat	Two-way ANOVA	Stress	1 , 41	1,867	0,179
			Treatment	1 , 41	5,593	**0,023**
			Stress*Treatment	1 , 41	2,506	0,121
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			**0,037**
			NS-tam v UCMS tam			0,883
			NS-veh v NS-tam			0,586
			UCMS-veh v UCMS tam			**0,008**
Water Maze/ Flexibility	Average latency	Two-way ANOVA	Stress	1 , 27	0,060	0,809
			Treatment	1 , 27	3,267	0,082
			Stress*Treatment	1 , 27	1,593	0,218
	Total perseverative failures	Two-way ANOVA	Stress	1 , 27	0,008	0,931
			Treatment	1 , 27	5,183	**0,031**
			Stress*Treatment	1 , 27	0,084	0,774
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			0,807
			NS-tam v UCMS tam			0,877
			NS-veh v NS-tam			0,162
			UCMS-veh v UCMS tam			0,087

Water maze/Inhibition	Average latency	Two-way ANOVA	Stress	1 , 27	11,910	**0,002**
			Treatment	1 , 27	12,405	**0,002**
			Stress*Treatment	1 , 27	9,152	**0,005**
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			**< 0,001**
			NS-tam v UCMS tam			0,744
			NS-veh v NS-tam			0,722
			UCMS-veh v UCMS tam			**< 0,001**
	Total perseverative failures	Two-way ANOVA	Stress	1 , 27	5,514	**0,026**
			Treatment	1 , 27	6,432	**0,017**
			Stress*Treatment	1 , 27	3,030	0,093
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			**0,012**
			NS-tam v UCMS tam			0,642
			NS-veh v NS-tam			0,570
			UCMS-veh v UCMS tam			**0,006**
DCX labelled cells	Total hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 12	0,089	0,771
			Treatment	1 , 12	4,755	**0,050**
			Stress*Treatment	1 , 12	0,174	0,684
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			0,623
			NS-tam v UCMS tam			0,934
			NS-veh v NS-tam			0,236
			UCMS-veh v UCMS tam			0,091
	Dorsal hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 12	4,968	**0,046**
			Treatment	1 , 12	3,922	0,071
			Stress*Treatment	1 , 12	0,138	0,717
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			0,091
			NS-tam v UCMS tam			0,213
			NS-veh v NS-tam			0,277
			UCMS-veh v UCMS tam			0,122
	Ventral hippocmpus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 12	2,942	0,112
			Treatment	1 , 12	3,948	0,070
			Stress*Treatment	1 , 12	0,150	0,705
Maturation index	Total hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 12	1,180	0,299
			Treatment	1 , 12	19,322	**0,001**
			Stress*Treatment	1 , 12	0,000	0,991
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			0,462
			NS-tam v UCMS tam			0,453
			NS-veh v NS-tam			0,009
			UCMS-veh v UCMS tam			**0,009**
	Dorsal hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 12	2,260	0,159
			Treatment	1 , 12	7,186	**0,020**
			Stress*Treatment	1 , 12	0,013	0,912
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			0,345
			NS-tam v UCMS tam			0,276
			NS-veh v NS-tam			0,072
			UCMS-veh v UCMS tam			0,094
	Ventral hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 12	0,005	0,946
			Treatment	1 , 12	40,715	**<0,0001**
			Stress*Treatment	1 , 12	0,029	0,867
		Post-hoc	NS-veh v UCMS veh			0,868
			NS-tam v UCMS tam			0,944
			NS-veh v NS-tam			**0,001**
			UCMS-veh v UCMS tam			**0,001**

Water Maze/ Inhibition	Latency to find plaform	Two-way ANOVA	Stress	1 , 27	8,970	**0,005**
			Treatment	1 , 27	11,493	**0,002**
		with repeated measures	Block	5 , 135	51,808	**< 0,0001**
			Stress*Treatment	1 , 27	9,152	**0,005**
			Stress*Block	5 , 135	5,619	**< 0,0001**
			Treatment*Block	5 , 135	2,558	**0,029**
			Stress*Treatment*Block	5 , 135	3,586	**0,004**
		Post-hoc / Block 1	NS-veh v UCMS veh			**< 0,001**
			NS-tam v UCMS tam			0,621
			NS-veh v NS-tam			0,988
			UCMS-veh v UCMS tam			**< 0,001**
		Post-hoc / Block 2	NS-veh v UCMS veh			**0,006**
			NS-tam v UCMS tam			0,697
			NS-veh v NS-tam			0,944
			UCMS-veh v UCMS tam			**0,014**
		Post-hoc / Block 3	NS-veh v UCMS veh			0,221
			NS-tam v UCMS tam			0,757
			NS-veh v NS-tam			0,705
			UCMS-veh v UCMS tam			0,196
		Post-hoc / Block 4	NS-veh v UCMS veh			0,197
			NS-tam v UCMS tam			0,975
			NS-veh v NS-tam			0,847
			UCMS-veh v UCMS tam			0,130
		Post-hoc / Block 5	NS-veh v UCMS veh			0,538
			NS-tam v UCMS tam			0,692
			NS-veh v NS-tam			0,896
			UCMS-veh v UCMS tam			0,379
		Post-hoc / Block 6	NS-veh v UCMS veh			0,551
			NS-tam v UCMS tam			0,975
			NS-veh v NS-tam			0,717
			UCMS-veh v UCMS tam			0,323
Water Maze/ Flexibility	Latency to find plaform	Two-way ANOVA	Stress	1 , 27	0,001	0,970
			Treatment	1 , 27	3,072	0,088
		with repeated measures	Block	5 , 135	16,753	**< 0,0001**
			Stress*Treatment	1 , 27	1,593	0,215
			Stress*Block	5 , 135	0,310	0,907
			Treatment*Block	5 , 135	1,884	0,099
			Stress*Treatment*Block	5 , 135	0,308	0,907
Coat states	Score	Two-way ANOVA	Stress	1 , 45	421,272	**< 0,0001**
			Treatment	1 , 45	0,002	0,968
		with repeated measures	Week	5 , 225	66,674	**< 0,0001**
			Stress*Treatment	1 , 45	0,028	0,867
			stress*Week	5 , 225	68,254	**< 0,0001**
			Treatment*Week	5 , 225	0,421	0,834
			Stress*Treatment*Week	5 , 225	0,320	0,901
		Post-hoc / Week 1	NS-veh v UCMS veh			1,000
			NS-tam v UCMS tam			1,000
			NS-veh v NS-tam			1,000
			UCMS-veh v UCMS tam			1,000
		Post-hoc / Week 2	NS-veh v UCMS veh			**< 0,0001**
			NS-tam v UCMS tam			**0,000**
			NS-veh v NS-tam			1,000
			UCMS-veh v UCMS tam			0,695
		Post-hoc / Week 3	NS-veh v UCMS veh			**< 0,0001**
			NS-tam v UCMS tam			**< 0,0001**
			NS-veh v NS-tam			1,000
			UCMS-veh v UCMS tam			0,976
		Post-hoc / Week 4	NS-veh v UCMS veh			**< 0,0001**
			NS-tam v UCMS tam			**< 0,0001**
			NS-veh v NS-tam			1,000
			UCMS-veh v UCMS tam			0,844
		Post-hoc / Week 5	NS-veh v UCMS veh			**< 0,0001**
			NS-tam v UCMS tam			**< 0,0001**
			NS-veh v NS-tam			0,844
			UCMS-veh v UCMS tam			0,763
		Post-hoc / Week 6	NS-veh v UCMS veh			**< 0,0001**
			NS-tam v UCMS tam			**< 0,0001**
			NS-veh v NS-tam			1,000
			UCMS-veh v UCMS tam			0,424

Article 2 - Enhancing adult hippocampal neurogenesis promotes stress resilience associated with modifications of the hippocampus-infralimbic pathway in an animal model of PTSD

Barbara Planchez, Mohammed-Lyes Kaci, Yuki Sakai, Pauline Meriaud, Bruno Brizard, Anne-Marie Le Guisquet, Marc Legrand, Alexandre Surget, René Hen, Catherine Belzung

Le trouble de stress post traumatique (TSPT) est une pathologie neuropsychiatrique qui peut survenir à la suite du vécu d'un évènement traumatisant pour le sujet, induisant généralement l'apparition de symptômes caractéristiques tels qu'une reviviscence incontrôlée du traumatisme, une anxiété accrue ou encore un évitement constant des situations qui pourraient rappeler aux sujets le souvenir traumatique. Ces symptômes sont associés à des réponses de peur et d'anxiété inappropriées intimement liées à une surgénéralisation et des difficultés à éteindre les réponses de peur. De nombreuses études ont mis en évidence un lien entre ces symptômes et l'altération de régions cérébrales impliquées dans le circuit de la peur et l'analyse contextuelle chez les patients. L'hippocampe, nécessaire à l'analyse contextuelle, est particulièrement touché dans cette pathologie, et une majorité d'études d'imagerie retrouve une diminution de volume ainsi qu'un dysfonctionnement de l'hippocampe. Le gyrus denté (DG) semble par ailleurs notablement atteint : or, cette région cérébrale présente une particularité puisque l'on y observe la génération continuelle à l'âge adulte de nouveaux neurones, un processus dénommé neurogenèse hippocampique adulte (NHA). L'implication de ces nouveaux neurones dans les fonctions hippocampo-dépendantes telles que la mémoire spatiale, la discrimination contextuelle et la régulation du stress a largement été démontrée ces dernières années. Il semble ainsi que, via son rôle dans la régulation de l'activité générale de l'hippocampe, la NHA participe d'une part aux fonctions sous-tendues directement par l'hippocampe mais agit aussi dans les réseaux neuronaux complexes dans lesquels l'hippocampe est intégré. De fait, nous avons émis l'hypothèse qu'une stimulation de la NHA avant l'apparition des symptômes pourrait favoriser la résilience suite à un stress aigu, prévenant ainsi le développement des symptômes du TSPT. Afin de répondre à cette question, nous avons utilisé un modèle de souris transgéniques chez lesquelles il est possible d'induire l'excision du gène pro-apoptotique Bax dans les cellules exprimant la nestine suite à l'injection de tamoxifène, permettant ainsi d'augmenter la survie neuronale et donc d'augmenter mécaniquement le nombre de nouveaux neurones. À la suite de l'injection de tamoxifène, les souris ont suivi un protocole de conditionnement de peur de forte intensité afin de modéliser la symptomatologie du TSPT. Les souris stressées (PTSD) sans augmentation de la NHA présentent une anxiété accrue, un évitement marqué d'un objet rappel du contexte de peur ainsi que des réponses de peur intenses (*freezing*) lors du rappel du contexte. L'augmentation de la NHA a prévenu l'apparition de l'anxiété et de l'évitement et a favorisé une diminution des réponses de peurs. Une analyse immunohistochimique du c-Fos, (un marqueur d'activité

neuronale) réalisée à la suite de la réexposition au contexte de peur a permis d'observer que cette diminution des réponses de freezing était associée à des modifications de l'activité de régions impliquées dans les réponses de peur. Par la suite, l'injection de traceur rétrograde a permis de mettre en évidence que l'extinction des réponses de peur observée chez les souris ayant une augmentation de la NHA était associée à une augmentation de l'activité des projections de l'hippocampe ventral vers le cortex IL. Enfin, l'inhibition optogénétique des projections de l'hippocampe ventral vers l'IL lors de l'extinction chez les souris ayant une augmentation de la NHA empêche la diminution du freezing durant l'acquisition et lors du rappel de l'extinction. Ainsi, il semble que l'augmentation de la NHA soit capable de prévenir l'apparition des certains symptômes caractéristiques du TSPT comme l'anxiété accrue et l'évitement et favorise l'extinction des réponses de peur au travers de l'activité des projections hippocampo-ILs. Ces résultats permettent de mieux comprendre les mécanismes neuronaux impliqués dans le TSPT et montrent pour la première fois que la NHA favorise la résilience au stress via une modification de l'activité neuronale des réseaux impliqués dans les réponses de peur par une régulation de l'activité des projections hippocampiques.

Enhancing adult hippocampal neurogenesis promotes stress resilience associated with modifications of the hippocampus-infralimbic pathway

Barbara Planchez[a], Mohammed-Lyes Kaci[a], Yuki Sakai[a], Pauline Meriaud[a], Bruno Brizard[a], Anne-Marie Le Guisquet[a], Marc Legrand[a], Alexandre Surget[a], René Hen[b,c,d], Catherine Belzung[a]

[a] *UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France*
[b] *Departments of Neuroscience, Psychiatry & Pharmacology, Columbia University, New York, NY, USA*
[c] *Division of Integrative Neuroscience, Department of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA*
[d] *Kavli Institute for Brain Sciences, Columbia University, New York, NY, USA*

Abstract

Post-traumatic stress disorder can develop after experiencing an acute traumatic stress and is characterized by inappropriate fear responses and a deficit of fear extinction. One of the most consistent alteration observed is a reduce hippocampal volume, hence the hypothesis that PTSD would be linked to hippocampal dysfunction leading to a memory and contextual fear processing deficit. Interestingly, the hippocampus is a unique region were adult neurogenesis (AHN) take place in mammals, and multiple studies revealed that adult-born neurons were involved in hippocampal-dependent functions such as learning, contextual discrimination and stress regulation. Therefore, we aimed at evaluate if increasing AHN could protect from acute stress-induced PTSD-like symptoms and modify the neuronal activity in brain areas implicated in fear inhibition in an animal model. Our study revealed that increasing AHN maturation before the traumatic stress could decrease the subsequent development of anxious symptoms and could decrease fear responses. Moreover, we highlighted that the diminished fear responses was associated with neuronal modifications in the hippocampus and downstream regions and with an increased activation of the ventral hippocampus-infralimbic pathway. Finally, optogenetic inhibition revealed that the hippocampus-infralimbic pathway was needed to the acquisition and consolidation of fear extinction induced by the increased of AHN. All together our results add to the literature showing a putative role of AHN in stress resilience, but precise for the first time the neuronal circuit through which AHN could promotes resilience to traumatic stress.

Keywords: Post-traumatic stress, Adult neurogenesis, Hippocampus, Infralimbic, Fear exctinction, Stress resilience.

DRAFT

1. Introduction

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a highly debilitating pathology which can occur after experiencing or witnessing a traumatic event, and is characterized by persistent symptoms such as reviviscence, avoidance behaviors, hyperarousal but also by cognitive deficits leading to inadaptive fear responses. These cognitive alterations are thought to be mediated by difficulties in fear inhibition and contextual processing [1, 2, 3, 4, 5] and are associated with morphological and functional abnormalities in brain regions involved in the expression of fear [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Indeed, in PTSD patients, the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), which is implicated in fear extinction, is hypoactive [13, 14, 12, 15, 16], while regions underlying fear expression such as the amygdala are particularly hyperactive [12]. Additionally, the dysfunction and the decrease of the hippocampal volume have been repeatedly observed in PTSD patients [17, 18, 19, 20, 21, 22]. Supporting evidence from clinical and preclinical studies suggest that the hippocampus plays a crucial role in the encoding and the retrieval of contextual information, therefore having a pivotal role in the modulation of contextual fear responses [23, 24, 25, 26, 27]. The hippocampus can act on the acquisition and the consolidation of contextual fear conditioning and fear extinction through its afferences to the PFC and the amygdala [28, 29, 30, 31, 32, 33, 25, 34]. These findings led to the neurobiological model of PTSD, whereby the inappropriate fear expression would be the result of a top-down control deficit of the vmPFC over the amygdala associated with a deficit in contextual processing stemming from a dysfunctional hippocampal activity. The hippocampus is not only a key region in the physiopathology of PTSD. It is also a unique brain area where adult hippocampal neurogenesis (AHN), a process through which newborn neurons are continuously generated, is present in adult mammals [35, 36]. Preclinical studies highlighted the fact that adult-born neurons generated in the dentate gyrus (DG) of the hippocampus are critical in many hippocampus-dependant functions such as spatial learning and flexibility [37, 38, 39, 40, 41], contextual discrimination [42, 43, 44, 45], stress modulation [46, 47, 48], antidepressant effects [49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56] and fear expression and extinction [57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 26, 66]. Additionally, while inhibiting AHN does not induce anxious or depressive-like phenotypes per se, it could increase stress vulnerability [54, 67, 46, 50]. Because adult-born neurons can regulate the activity of the trisynaptic network of the hippocampus through the input they receive from the entorhinal cortex and through their output to mature granule cells and interneurons of the DG and CA3 [68, 41, 69, 70, 71, 72], it has been suggested that AHN could modulate behaviors during hippocampus-dependant tasks and promote stress-coping strategies [26, 72, 73]. In line with this hypothesis, studies revealed that factors enhancing AHN also tend to foster resilience to stress and that a specific increase of AHN before chronic stress could protect from the appearance of mood abnormalities and cognitive deficits [40, 69, 70, 42]. PTSD patients exhibit a significant alteration of the hippocampal volume and activity [20, 17, 22] which can be associated with the severity [74, 75, 76, 77] and the persistence of symptoms [21].

DRAFT

Interestingly, imaging studies revealed that the DG seems to be particularly altered in patients [20, 78] and that it is related to symptoms severity and vulnerability to PTSD [79, 78]. Conversely, it has been observed that the effectiveness of current treatments was associated with hippocampal activity [80] and that some treatments could reverse the volume decrease [81, 82, 83, 84, 85]. Taken together, the data provide evidence that the normalization of hippocampal activity could be a potential key point for the treatment of PTSD. Therefore, we hypothesized that increasing AHN could regulate DG activity and protect hippocampal functions altered by the traumatic experience, whereby promoting resilience. Moreover, because the hippocampus is interconnected with regions involved in contextual analyses and fear responses, we aimed to explore the neuronal network through which the enhancement of AHN affected fear expression. To investigate the relationship between AHN and resilience, we used an animal model of PTSD based on inescapable electric foot-shocks and we evaluated the impact of increasing AHN before the onset of stress on anxiety, memory and fear responses. Then, in order to characterize the underlying neuronal correlates, we used retrolabeling and optogenetic inhibition techniques to analyze the activity of ventral hippocampal projections to the vmPFC (Infralimbic cortex in rodent) during fear extinction.

2. Material and method

Animals. Male iBax mice aged 2-3 months at the start of the experiments were used. The generation and characterization of the Nes-CreERT2 transgenic mouse line are already described in details [69]. To induce CreERT2-mediated recombination of Bax in neural stem cells in the adult brain, mice aged of 2-3 months were given 55 mg/kg tamoxifen (20 mg mL1, T-5648, Sigma, St-Louis, MO, USA) intraperitoneally, once a day for 5 consecutive days, or 10 mL/kg of body weight of corn oil for vehicle-treated mice 2 or 4 weeks before the inescapable electric foot-shocks. Animals were originally group-housed and kept under standard laboratory conditions (12/12 hours light-dark cycle with lights on at 8:30 p.m. and room temperature at 22 ± 2 °C); access to food and water was ad libitum. All procedures were compliant with Directive 2010/63/EU guidelines on animal ethics (2016101813146705-7271, 2018031416553736-14078 and 2019092016424924-22128 approved by the ethical committee CEEvdl). For more details, see supplementary material and methods.

Open-field. The mice were placed in a PVC arena of 33 cm of diameter up to 7 minutes at low luminosity (5±1 lux). The exploratory behaviors were analyzed through the distance traveled and the time spent in the center of the open-field.

Free exploration test . The test was conducted as previously described [86]. The apparatus consisted of a plastic box of 30 x 20 cm composed of six equal compartments (10 x 10cm), all interconnected by small doors; the device

could be temporarily divided lengthwise. At first, the apparatus was divided in half and the mice were placed in the three "familiar compartments" with litter and free access to food and water for 24 hours. Then, the partition was removed and the mice could access the new compartments. The exploratory behaviors were recorded for 10 minutes under red light. Additionally, to evaluate the generalization of the fear response, we placed a contextual reminder of the conditioning context and the exploration of the item was measured through sniffing behaviors.

Foot-shock conditioning and optogenetic inhibition. Briefly, mice were placed in an apparatus of 15 x 15 cm equipped with a grid floor, with walls made of plexiglas, and with an object later used as contextual reminder (a gray-colored polyhedron). After 190 sec of free exploration, two foot-shocks (1.5 mA and 2-sec long) were administered at a 6-sec interval through the grid floor. The mice returned to their home cage 60 sec after the shocks. At day 22 following the foot-shocks, the mice were placed back in the shocking chamber without any shock delivered. Depending on the experiments, mice were re-exposed during either 10 or 15 minutes to evaluate the fear recall/early extinction or the extinction learning; freezing responses were recorded. For the optogenetic inhibition experiments, the re-exposure lasted for 15 minutes and the optical fiber implanted into the infralimbic cortex (IL) was connected to the laser stimulator; yellow light was delivered during 10 minutes after a 5-minute delay. Finally, the mice were re-exposed to the context on day 23 for 5 minutes without any optical illumination to test for extinction retention.

Immunolabeling. Free-floating immunochemistry against doublecortine (DCX) and c-Fos were carried out. After either a heat antigen retrieval or an endogenous peroxydase blockade, the incubation with primary antibodies was performed at 4 ° C for 48 hours (DCX antibody 1:500 dilution, SC-5680, Santa Cruz Biotechnologies or c-Fos antibody 1:1500, SC-52-G, Santa Cruz Biotechnologies, Dallas, TX USA). Sections were incubated with secondary antibodies (Biotin-SP-conjugated AffiniPure donkey anti-goat IgG, 1:500 dilution, Jackson ImmunoResearch, Cambridge, UK or Donkey anti-goat Alexa Fluor647, 1:500 dilution, ab150131 ; Abcam, Cambridge, UK).

For the DCX labeling, DCX+ cells and DCX+ cells with at least tertiary dendrites were counted in the DG at x20 magnificence in 7 matched sections selected for each mouse. For c-Fos labeling, images of 4–6 representative fields of areas of interest were taken at x10 magnificence. For more details, see supplementary material and methods.

Quantifications of retrograde labeled cells in the CA1v. Retrobeads were injected in the infralimbic cortex to visualize the projections from the ventral CA1 (vCA1) of the hippocampus to the IL. The mice were sacrificed 90 minutes after the fear recall test and brain slices were labeled for c-Fos. The density of cells expressing the retrobeads which were positive to c-Fos in the vCA1 was measured.

DRAFT

Stereotaxic virus injection and canula implantation. 8 to 10-week old mice underwent stereotaxic surgery either for retrobeads injections or virus injections and canula implantations for the optogenetic experiment. The anesthesia was induced with 4% isoflurane and then maintained with 1-1.5%. For the injection, the needle was gently introduced in the brain according to the right coordinates (AP: +1.75, ML: 0.35, DV: 2.8 for the IL and AP: -3.5, ML: 3.5, DV: 3.6 for the CA1v), and 0.4 µl of the retrobeads or rAAV2-CaMKIIa-eYFP (control) or rAAV2-CamkII-eNpHR3.0-eYFP (halorhodopsin) viral vector solution were infused at a rate of 0.05 µl/min with a Gastight Hamilton micro syringe of 10 µl (33G). For optogenetic inhibition, an optic canulae (200 µm) was implanted in the IL (AP: +1.75, DV: 2.5) and fixed with dental cement.

Data analysis. For the first experiment, data were analyzed using ordinary two-way ANOVAs followed by a Fisher post hoc test when needed for multiple comparisons (only when $p < 0.05$). The effect of treatment (tamoxifen or vehicle) and stress (PTSD or non-stressed, "NS") were evaluated; relevant comparisons were considered NS vs PTSD (e.g. NS Veh vs PTSD Veh or NS Tam vs PTSD Tam), treated vs untreated (e.g. PTSD Veh vs PTSD Tam and NS Veh vs NS Tam). For the retrobeads and optogenetic inhibition, mixed-factor two-way ANOVAs (repeated measures) were used to analyze the extinction with stress and treatment as categorical factors, as well as the sessions. Remaining data were processed with t-tests: for the double-labelling c-Fos/retrobeads: we compared groups according to the treatment. All results are presented as mean ± SEM. Detailed statistical analyses are provided in the supplementary statistics.

3. Results

Bax deletion enhanced the survival and maturation of adult-born neurons in the hippocampus. In order to increase AHN, we used a transgenic mouse line in which the inducible expression of the recombinase CreERT can excise the pro-apoptotic Bax gene in stem cells (Figure 1B). 7 weeks after the tamoxifen-induced recombination of Bax, mice were sacrificed to quantify the AHN (Figure 1A); to that end, we performed a DCX immunolabeling.

First, we observed a treatment effect ($F(1,29)=5.144$, $p=0.031$): indeed, tamoxifen induced an increase of DCX-labeled cells in non-stressed mice in the total DG ($p=0.003$; Figure 1C) and more particularly in the dorsal DG ($F(1,29)=8.170$, $p=0.008$; NS-veh vs NS-tam, $p<0.001$; Figure 1D), while only a trend toward an increase was observed in the ventral DG ($F(1,29)=3.627$, $p=0.067$; Figure 1E). Surprisingly, no difference in DCX-labeled cells was observed between PTSD-like vehicle and tamoxifen mice either in the total hippocampus ($p=0.950$) or dorsal ($p=0.925$). Moreover, we observed a stress X treatment interaction effect in the total and dorsal hippocampus (respectively: $F(1,29)=4.741$, $p=0.038$; $F(1,29)=7.413$, $p=0.011$), which revealed that stress induced a decrease of

DRAFT

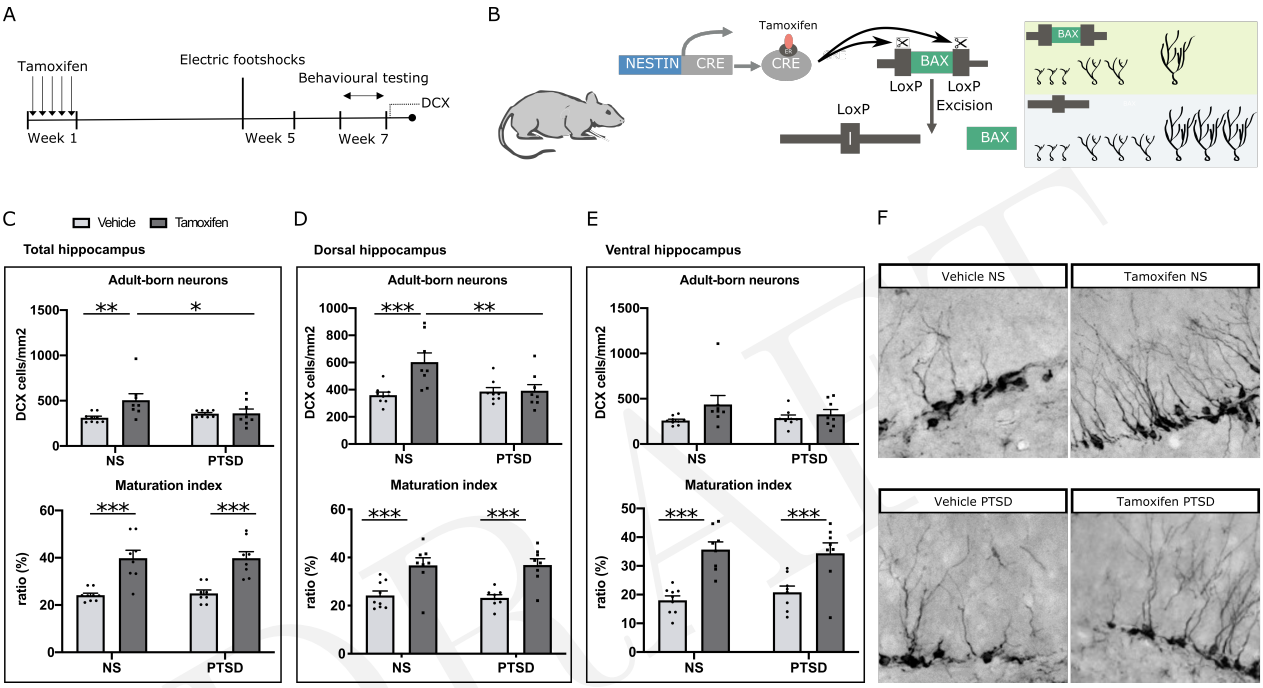


Figure 1: Effect of inescapable foot-shocks (PTSD mice) and tamoxifen on hippocampal neurogenesis.

(A) experimental design. (B) schematic of the inducible deletion of the pro-apoptotic gene Bax via the tamoxifen-induced activation of the recombinase CreERT. (C) DCX-labeled cells and maturation index in the total hippocampus. (D) DCX-labeled cells and maturation index in the dorsal hippocampus. (E) DCX-labeled cells and maturation index in the ventral hippocampus. (F) Immunohistochemistry labeling of DCX positives cells in the dorsal DG of the hippocampus. ANOVA followed by post hoc multiple comparisons when necessary. *: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$. PTSD: post-traumatic stress disorder (inescapable foot-shocks), NS: non-stressed; DCX: doublecortin.

DRAFT

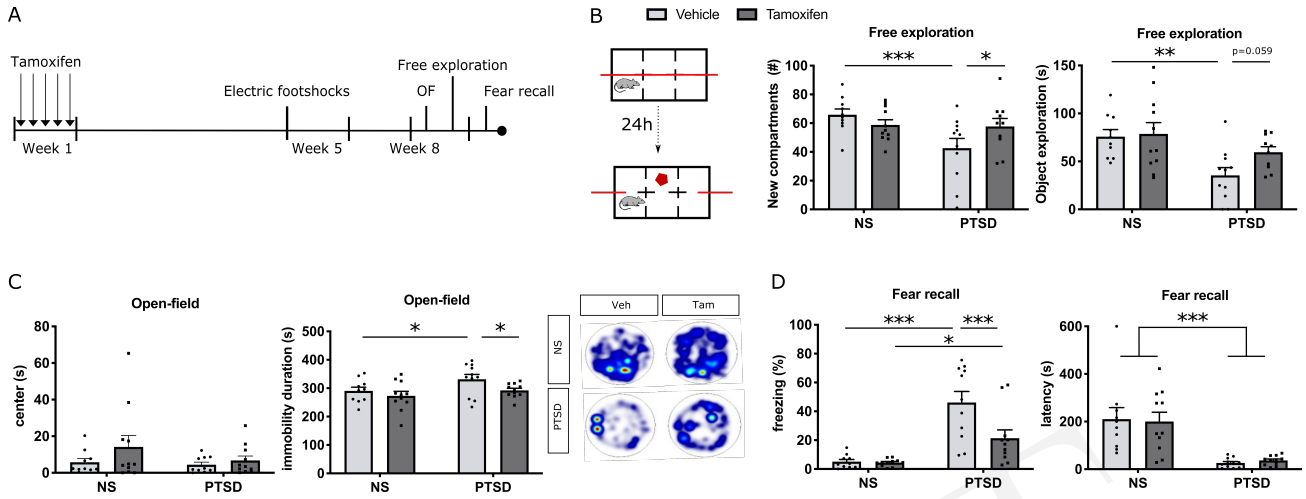


Figure 2: The effects of inescapable foot-shocks and tamoxifen were assessed on associative and non-associative memory. (A) Schematic representation of the experimental design. (B-D) Inescapable foot-shocks elicited abnormal behaviors alleviated by tamoxifen. (B) Effects of stress and AHN stimulation on innate anxiety and avoidance behaviors to a trauma-related cue during the free exploration test. (C) Effects of stress and increased AHN on anxiety and exploratory behaviors in the open-field test. Heatmaps reflecting an example of the exploration during the open-field test. (D) Measure of fear responses reflected by the freezing behaviors during fear recall. ANOVA, followed by post hoc multiple comparisons when necessary. *: $p<0.05$; **: $p<0.01$. ***: $p<0.001$; PTSD: post-traumatic stress disorder (inescapable foot-shocks); NS: non-stressed ; VEH: vehicle; TAM: tamoxifen.

DCX-labeled cells in mice treated with tamoxifen (total: p=0.027; dorsal: p=0.002), while it did not affect vehicle mice (total: p=0.471; dorsal: p=0.669).

Next, we assessed the impact of the Bax deletion on the maturation of adult-born neurons. Therefore, we analyzed the DCX-labeled cells with at least tertiary dendrites. We observed that tamoxifen induced a significant enhancement of DCX-labeled cells with at least tertiary dendrites in the total DG ($F(1,29)=44.930$, p=0.000; Figure 1C), the dorsal DG ($F(1,29)=31.670$, p=0.000; Figure 1D) and the ventral DG ($F(1,29)=37.220$, p=0.000; Figure 1E), regardless of stress (veh vs tam $p<0.001$). Thus, the Bax deletion significantly increased the degree of maturation of adult-born neurons in non-stressed and PTSD-like mice and the total density of DCX-positive cells in non-stressed conditions.

Additional analysis revealed that the tamoxifen injections 2 weeks before the shocks did not induce an increase of the total density of DCX-positive cells or affected their maturation (see supplemental figures: Figure sup 2).

Increased adult-born neurons maturation prevents anxiety-like behaviors and decreases fear responses in PTSD-like mice. Two weeks after the electric foot-shocks, mice underwent behavioral testing to assess whether increasing

DRAFT

AHN could affect anxiety and fear responses (Figure 2A). First, we observed a significant main effect of stress in the open-field test for the time spent immobile ($F(1,39)=4.703$, $p=0.036$), indeed, PTSD-vehicle mice spent more time immobile compared to non-stressed vehicle mice ($p=0.045$), while this stress effect was not observed in tamoxifen mice (NS-tam vs PTSD-tam, $p=0.331$). Moreover, PTSD-tamoxifen mice spent significantly less time immobile than the PTSD-vehicle mice (Treatment : $F(1,39)=11.560$, $p=0.002$; PTSD-veh vs PTSD-tam, $p=0.048$). The tamoxifen-induced increase of AHN seems to have counteracted the stress-induced anxiety-related behaviors in the open-field (Figure 2C). The free exploration test revealed an effect of stress on the time spent exploring the object associated to the traumatic experience ($F(1,38)=11.560$, $p=0.002$) and the frequency to explore new compartments ($F(1,38)=5.606$, $p=0.023$), indeed, PTSD-vehicle mice explored less the object (NS-veh vs PTSD-veh, $p=0.002$) and the new compartments (NS-veh vs PTSD-veh, $p=0.003$) than the non-stressed controls (Figure 2B). This stress effect was not observed when comparing PTSD-like and non-stressed tamoxifen mice (Object: NS-tam vs PTSD-tam, $p=0.130$; new compartments: NS-tam vs PTSD-tam, $p=0.879$). Moreover, PTSD-like mice treated with tamoxifen explored more the new compartments than PTSD-vehicle mice (treatment X stress interaction: $F(1,38)=4.625$, $p=0.038$; PTSD-veh vs PTSD-tam, $p=0.045$) and tended to explore more the object (NS-veh vs PTSD-veh, $p=0.060$). These results illustrate that increasing AHN through a tamoxifen-induced Bax deletion can reverse some effect of acute traumatic stress on anxiety-related behaviors. Next, we examined the effect of AHN enhancement on fear responses (Figure 2D): mice were re-exposed to the context where they previously received the foot-shocks, and we measured the freezing responses. We observed that re-exposed PTSD-like mice, whether they had received vehicle or tamoxifen, had a lesser latency to freeze compared to non-stressed mice (Stress: $F(1,39)=34.560$, $p<0.0001$; NS-veh vs PTSD-veh, $p=0.001$; NS-tam vs PTSD-tam, $p=0.004$), and no difference appeared when comparing PTSD-like vehicle and tamoxifen mice ($p=0.807$). Nevertheless, even though all PTSD-like mice significantly expressed higher freezing duration than the non-stressed controls (Stress: $F(1,39)=4.703$, $p=0.036$; NS-veh vs PTSD-veh, $p<0.0001$; NS-tam vs PTSD-tam, $p=0.019$), PTSD-tamoxifen mice exhibited significantly less freezing duration than PTSD-vehicle mice (Treatment: $F(1,39)=6.583$, $p=0.014$; interaction stress X treatment $F(1,39)=5.902$, $p=0.020$; PTSD-veh vs PTSD-tam, $p=0.001$).

Together, the results show that stimulating AHN before stress, can partially prevent from anxiety-like behaviors and can diminish trauma-associated fear responses induced by acute traumatic stress.

The decreased fear response is associated with changes in neuronal activity in brain areas involved in fear expression and extinction. After the re-exposition to the context associated with foot-shocks, mice were sacrificed to assess immunolabeling for c-Fos as a marker of neuronal activity. We focused our analysis on regions involved in fear

DRAFT

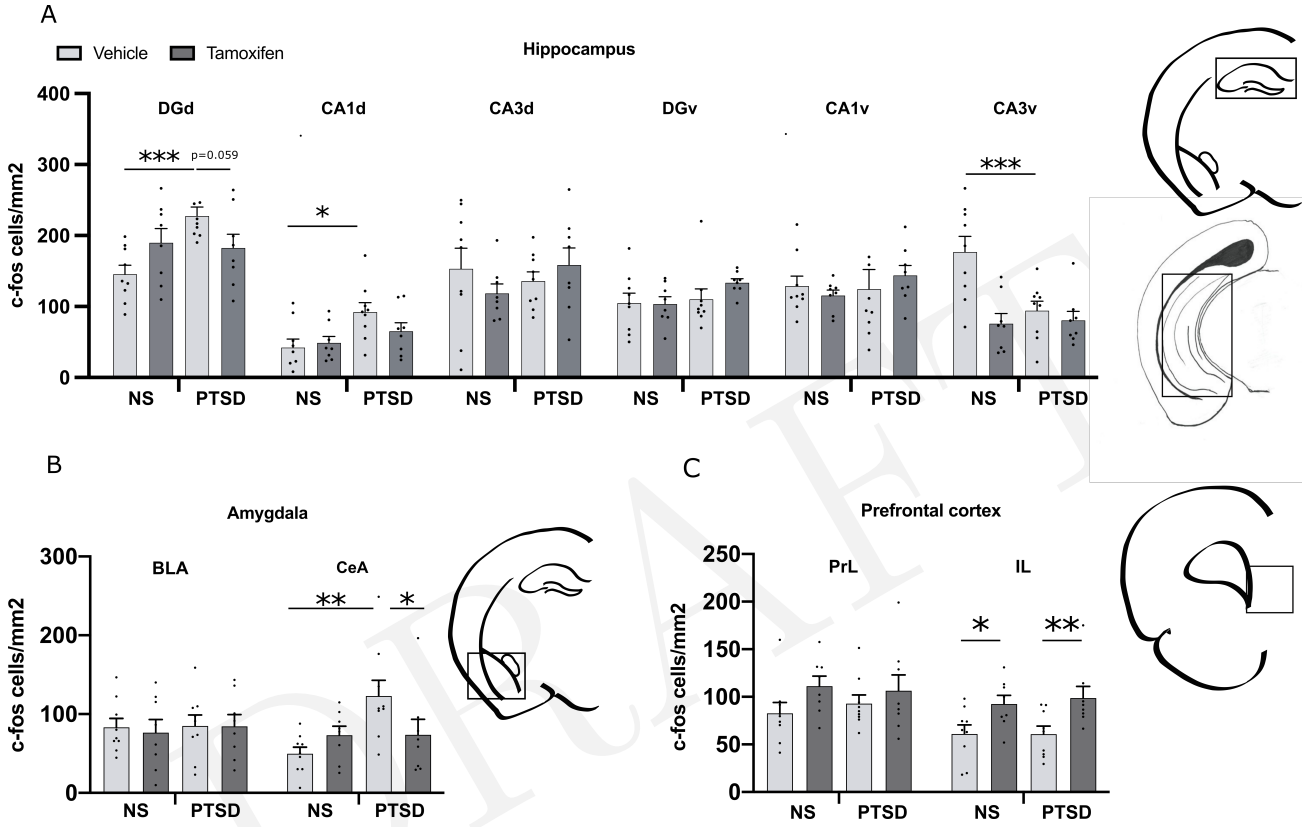


Figure 3: c-fos immunohistochemistry of the effects of inescapable foot-shocks and tamoxifen on the neuronal activity of brain areas involved in fear responses during the fear recall test.

(A) c-Fos labeling in the hippocampus. (B) c-Fos labeling in the amygdala. (C) c-Fos labeling in the prefrontal cortex. ANOVA, followed by post hoc multiple comparisons when necessary. *: $p<0.05$; **: $p<0.01$. ***: $p<0.001$; PTSD: post-traumatic stress disorder (inescapable foot-shocks); NS: non-stressed; DG: dentate gyrus; PrL: prelimbic cortex; IL: infralimbic cortex; BLA: basolateral amygdala; CeA: central amygdala; VEH: vehicle; TAM: tamoxifen.

DRAFT

expression and extinction such as the hippocampus (Figure 3A), the amygdala (Figure 3B) and the vmPFC (Figure 3C). We observed that in the dorsal hippocampus, there was an effect of stress in the DG ($F(1,30)=5.395$, $p=0.0272$) and CA1 ($F(1,30)=7.712$, $p=0.0094$), which revealed that PTSD-vehicle mice exhibited a higher activity than the non-stressed vehicle mice (dDG: $p=0.0008$; dCA1: $p=0.0048$). However, this increase of activity was not present in PTSD-tamoxifen mice (NS-tam vs PTSD-tam: dDG: $p=0.7498$; dCA1: $p=0.3525$). Additionally, PTSD-tamoxifen mice tended to exhibit a decreased activity compared to PTSD-vehicle mice in the dDG ($p=0.0559$). No effect of stress ($F(1,30)=0.2892$, $p=0.1875$) or treatment ($F(1,30)=0.07881$, $p=0.5947$) was observed in the dorsal CA3. On the contrary, no effect of stress or treatment was found in the ventral DG (stress: $F(1,30)=2.131$, $p=0.1548$; treatment: $F(1,30)=0.8306$, $p=0.3694$) and ventral CA1 (stress: $F(1,30)=0.4326$, $p=0.5156$; treatment: $F(1,30)=0.0270$, $p=0.8706$), whereas in the ventral CA3, PTSD-vehicle mice and tamoxifen mice exhibit a decrease of neuronal activity compared to NS-vehicle mice (stress: $F(1,30)=5.696$, $p=0.0235$; treatment: $F(1,30)=12.250$, $p=0.0015$; post hoc NS-veh vs PTSD-veh, $p=0.009$; NS-veh vs NS-tam, $p=0.0001$). We could not find any effect of stress ($F(1,30)=0.1253$, $p=0.7258$) or treatment ($F(1,30)=0.06440$, $p=0.802$) in the BLA. However, in the CeA, PTSD-vehicle mice showed a hyperactivity compared to non-stressed vehicle (stress: $F(1,30)=5.721$, $p=0.0232$; post hoc, $p=0.0016$) which was not observed in tamoxifen-treated mice ($p=0.9793$). Moreover, a stress X treatment interaction revealed that tamoxifen induced a decrease of the activity in the CeA only in PTSD-like mice ($F(1,30)=5.54$, $p=0.0253$; post hoc, $p=0.0323$). Finally, we observed a main effect of the treatment in the IL ($F(1,30)=12.91$, $p=0.0012$), pointing out an increased activity in the IL in tamoxifen non-stressed and PTSD-like mice compared to vehicle non-stressed and PTSD-like mice, respectively ($p=0.0287$; $p=0.0092$). No effect was detected in the PrL (stress: $F(1,30)=0.0539$, $p=0.8180$; treatment: $F(1,30)=3.1310$, $p=0.0870$)

The AHN-induced decrease of fear responses is associated with the activity of hippocampal projections to the IL. Given that the hippocampus-IL pathway has been linked to fear extinction, we used a retrograde labeling technic allowing us to characterize the activity of these projections during re-exposition to the fear context to identify the neuronal correlates of diminished fear responses in the mice with increased AHN. Mice underwent the same procedure than during the first experiment except that we injected retrograde tracers in the IL cortex two weeks before the tamoxifen injections (Figures 4A and C). During fear recall, we observed a main effect of tamoxifen ($F(1,36)=5.855$, $p=0.021$). Despite no difference was seen during the first 5 minutes between vehicle and tamoxifen mice ($p=0.386$), tamoxifen mice froze significantly less than vehicle mice in the last 5 minutes ($p=0.015$). Moreover, the mice with tamoxifen exhibited decreased freezing responses over time (Time: $F(1,36)=4.81$, $p=0.035$; post hoc, $p=0.023$; Figure 4B). Ninety minutes after the end of the re-exposure, mice were sacrificed and immunofluorescence

DRAFT

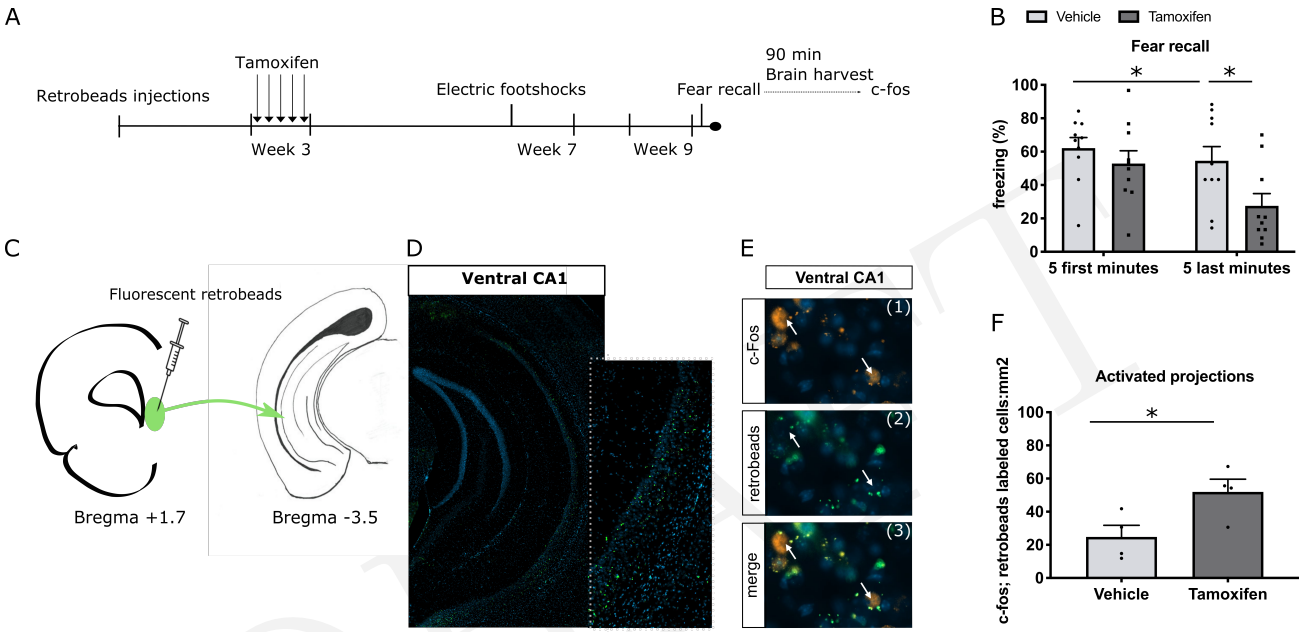


Figure 4: Neuronal activity of the projections from the ventral CA1 to the infralimbic cortex associated with the fear responses during the fear recall test.

(A) schematic representation of the experimental design. (B) Level of freezing during the 10 minutes fear recall (C) schematic representation of the injection site of green-fluorescent retrobeads in the infralimbic cortex and projections in the ventral hippocampus. (D) Immunofluorescent labeling of projections from the vCA1 to the IL cortex in the vCA1 of the hippocampus; (E) c-Fos-positive cells (1), retrobeads-positive cells (2) and merge (3) in the vCA1. (F) Density of double labeled c-Fos and retrobeads-positive cells. ANOVA, followed by post hoc multiple comparisons when necessary (B) or unpaired t-test (F). *: $p<0.05$.

Draft

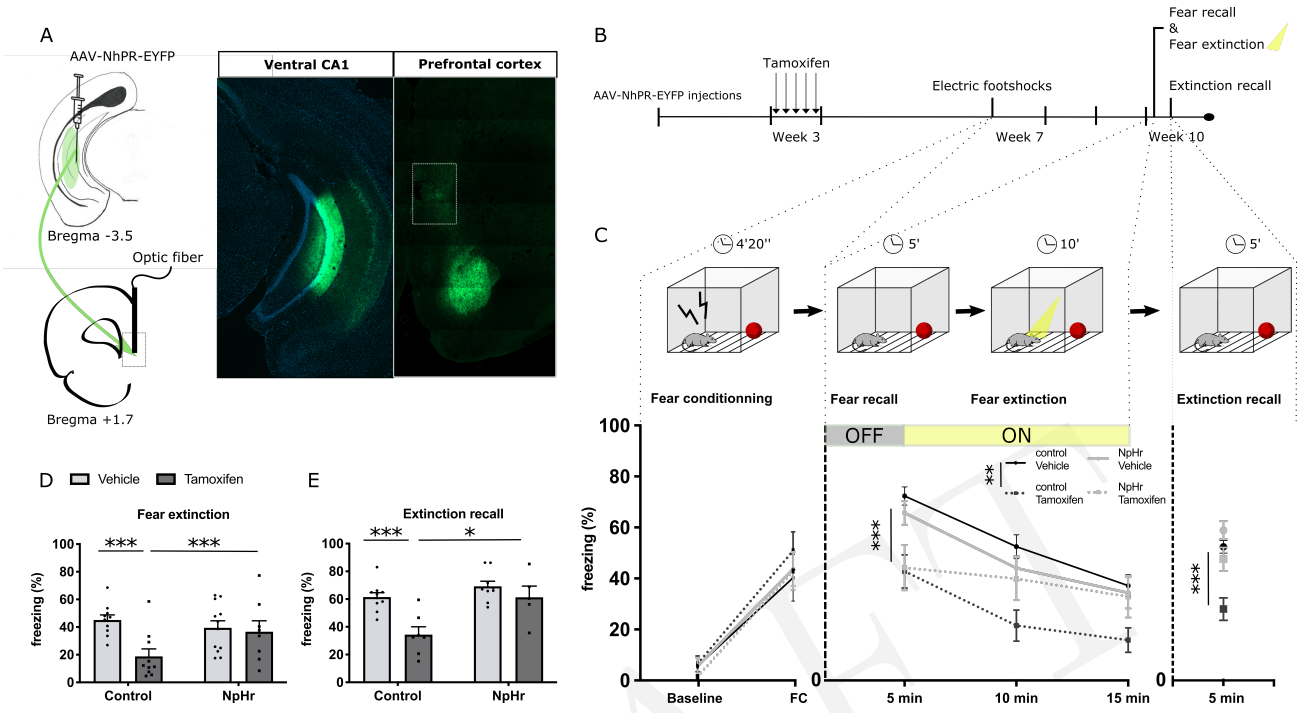


Figure 5: Optogenetic inhibition of the projections from the ventral CA1 to the infralimbic cortex during fear extinction learning (A) Schematic representation of the injection site in the ventral hippocampus and optic canula implantation in the infralimbic cortex. (B) Schematic representation of the experimental design. (C) Experimental design of the fear conditioning/extinction protocol. The mice were exposed to inescapable electric foot-shocks in a specific context, 3 weeks after, mice were re-exposed to the context without electric foot-shocks for 5 minutes without optogenetic inhibition to test for fear recall, (C ; D) and during an additional 10-minute period, mice underwent an extinction learning protocol during which the vCA1-IL projections were inhibited in mice expressing the opsine (NpHr). (C ; E) The day after the extinction, mice were re-exposed in order to evaluate the extinction retention. ANOVA, followed by post hoc multiple comparisons when necessary. *: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$; Control: without opsine ; NpHr: with opsine ; FC: fear conditioning .

assessment of c-Fos was used to measure the density of activated projections (Figures 4D and E): we observed that the decrease of fear responses in tamoxifen mice was associated with a significant increase of neurons co-labeled with c-Fos and the retrograde tracer ($t(1,6)=2.613$, $p=0.040$), showing an enhancement of activated projections from the CA1 of the ventral hippocampus to the IL (Figure 4F). The results highlight a possible mechanism through which
195 increasing AHN could act on early extinction learning: the addition of adult-born neurons could play a role in the modulation of the hippocampal projections particularly involved in fear inhibition.

Optogenetic inhibition of the hippocampus-IL pathway prevented the effects of increasing AHN on extinction learning and recall. To further investigate the neuronal circuit mediating the effects of AHN on fear inhibition, we

tested whether selective inhibition of the hippocampus-IL projections during the extinction procedure could affect the freezing responses within sessions of extinction but also the recall of extinction learning 24 hours after. To that end, two weeks before the tamoxifen injections, we bilaterally injected mice with the rAAV2-CaMKIIa-eYFP (control) or rAAV2-CamkII-eNpHR3.0-eYFP (halorhodopsin) viral vector into the ventral CA1 and both groups were implanted with optic fibers in the IL cortex (Figure 5A). As previously described, mice received the injections of either tamoxifen or vehicle and were all subjected to the inescapable electric foot-shocks protocol, then they were re-exposed to the context and the freezing responses were quantified (Figure 5B). We observed that the fear conditioning (Figure 5C) induced an increase of freezing responses in all groups, as expected ($F(1,36)=96.68$, $p<0.0001$). The analysis of fear recall, assessed the first 5 minutes of the re-exposition without any light-induced inhibition, highlighted a main treatment effect ($F(1,36)=18.88$, $p=0.0001$), revealing that vehicle mice exhibited higher fear responses than tamoxifen mice (Figure 5C).

Next, the mice remained 10 more minutes to assess early fear extinction learning during which light-induced inhibition of the hippocampus-IL projections in NpHR-mice was performed (Figures 5C and 5E). All groups exhibited a decrease of fear responses over time ($F(1,36)=16.230$, $p=0.0004$), nevertheless, a main opsine X treatment interaction effect revealed that control-tamoxifen mice still had significantly less freezing responses than the control-vehicle mice ($F(1,36)=4.607$, $p=0.039$; post hoc, 10min: $p=0.0003$; 15min: $p=0.012$; total light-on: $p=0.0015$) whereas NpHR-tamoxifen mice expressed comparable levels of freezing compared to NpHR-vehicle mice (10min: $p=0.629$; 15min: $p=0.857$; total light-on: $p=0.719$). The light-induced inhibition seemed to have affected the within-session freezing in tamoxifen mice.

The analysis of extinction recall 24 hours after the extinction procedure showed a main effect of treatment (Figures 5C and D): control-tamoxifen mice expressed less freezing than control-vehicle mice ($F(1,27)=13.07$, $p=0.0012$; post hoc: $p=0.0002$), nevertheless, the level of freezing between NpHR-tamoxifen and NpHR-vehicle mice did not differ ($p=0.2852$). Moreover, NpHR-tamoxifen mice froze significantly more than the control-tamoxifen mice during fear extinction recall (Opsine: $F(1,36)=12.86$, $p=0.001$; post hoc $p=0.0015$), revealing that the inhibition of the hippocampus-IL projection during early extinction prevented the fear inhibition induced by increasing AHN.

Optogenetic inhibition of hippocampus-IL projections during re-exposition seemed to have partially prevented the effects of increasing AHN on extinction learning and retention. Surprisingly, no effect of the optogenetic inhibition was revealed in the NpHR-vehicle mice either in the extinction learning (Total freezing light-on: control-veh vs NpHR-veh, $p=0.4453$) or recall (control-veh vs NpHR-veh, $p=0.2048$) compared to control-vehicle mice (Figures 5C, D and E).

DRAFT

4. Discussion

Adult hippocampal neurogenesis has been consistently linked to contextual learning and mood regulation, therefore, we tested whether increasing it could be sufficient to counteract the negative impact of acute traumatic stress on the development of PTSD-like symptoms as well as the underlying neural mechanisms.

Our data revealed that tamoxifen-induced Bax deletion increased adult-born neurons survival and maturation, whereby increasing the integration of adult-born neurons in preexisting neuronal hippocampal circuits. Previous work on this transgenic line has observed similar effects on survival and maturation; additionally, it was observed that NHA-dependent LTP in the DG was increased 4 weeks after the tamoxifen injections, leading to the conclusion that these adult-born neurons were fully integrated and participated in the hippocampal activity [69, 68]. However, it appeared that the deletion of Bax in nestin stem cells did not modify proliferation rate, neuronal architecture, dendrite and axonal growth or the balance of glial/neurons cells [69, 42]. Taken together, the data suggest that the behavioral effects of the Bax deletion depend on the enhancement of AHN alone. Surprisingly, we did not observe an increased total number of immature neurons in PTSD-tamoxifen mice compared to the PTSD-vehicle mice, while the acute traumatic stress seemed to have decreased AHN only in tamoxifen mice. One possible explanation for these results is that using tamoxifen-induced Bax deletion, we forced the survival of neurons which should have gone through natural selection and apoptosis [87]. In our model, the stress, which is known to negatively impact the survival and proliferation of adult-born neurons [88, 89, 90, 91, 92, 93], may have removed immature neurons which were forced to survive but which were not well integrated at the time of the acute stress. Interestingly, while acute stress can disturb AHN [88, 89, 90], we did not observe a decrease of survival or maturation in PTSD-vehicle mice; the behavioral changes observed subsequently were then probably independent of AHN impairment. Nevertheless, Bax deletion induced an increase of maturation regardless of stress: we then interpreted further results as the consequences of an enhancement of adult-born neurons integration in the hippocampal network.

In order to evaluate the impact of increasing AHN on acute traumatic stress, we used a well validated animal model of PTSD [94] based on inescapable foot-shocks which eventually leads to the development of a PTSD-like phenotype [95, 96]. Indeed, we observed that stressed mice exhibited non-associative symptoms reflected by higher anxiety in novel environments and associative fear responses which translates in avoidance of trauma-related stimuli and intense fear expression during fear recall. However, stimulating AHN 4 weeks before the inescapable foot-shocks was able to reverse this phenotype, with diminished anxiety and avoidance behaviors and a decrease of fear responses during fear recall compared to stressed mice without AHN increased. It is noteworthy that these effects seem to be dependent of the increase maturation of adult-born neurons, as tamoxifen injections 2 weeks before the shocks were not sufficient to induce an increase of AHN maturation nor behavioral changes. Immunohistochemistry analysis of

the neuronal activity during fear recall revealed that the decreased fear responses were associated with modifications in brain regions involved in fear expression and extinction. Indeed, the traumatic stress induced an increase of dorsal hippocampal and central amygdala activity without any changes in the prefrontal cortex. These data are similar to what is often observed in clinical study showing that PTSD patients express exaggerated amygdala activity and a failure to activate the vmPFC associated with dysfunctions of the hippocampus [12]. Interestingly, increasing AHN led to a different pattern of neuronal activity in PTSD mice: it tended to diminish the dorsal DG activity and importantly, it stimulated the activity of the IL cortex along with a decreased activity of the central amygdala. Next, we tried to identify the mechanism by which AHN could alter the activity of extra-hippocampal areas, as it is known the DG, where the adult-born neurons are located, does not send direct outputs to the central amygdala or to the IL cortex. Adult-born neurons can modulate the activity of the hippocampus through their connections on mature granule cells and GABAergic interneurons in the DG, as well as on the pyramidal cells and interneurons in the CA3 [72, 71]. Because the DG and CA3 are particularly involved in contextual discrimination, adult-born neurons could directly participate in the proper hippocampus-dependent encoding of contextual information, whereby acting as a key regulator of the appropriate coping response [26]. In addition, the hippocampus has a pivotal role in the fear responses through its connections to prefrontal and limbic regions. More particularly, the ventral projections of the CA1 to the IL cortex are known to be involved in fear extinction [25, 97, 33]. Therefore, we tried to evaluate the relationship between the decrease of fear responses induced by the stimulation of AHN and the activity of vCA1-IL projections. Retrograde fluorescent labeling and optogenetic inhibition revealed that the activity of vCA1-IL projections was not only associated with the decrease of fear but was necessary for fear extinction. Indeed, AHN stimulation induced a faster decrease of fear responses during extinction acquisition and strengthened extinction consolidation 24 hours later. However, the inhibition of vCA1-IL projections during extinction learning impaired the within-session extinction as well as the retention during extinction recall in mice with increased AHN. We thus propose that the mechanism by which increased AHN induces a resilience to the deleterious effects of a traumatic stress involves the vCA1-IL projection. The integration of more mature adult-born neurons could promote the contextual processing in the DG and CA3 needed to send appropriate information from the vCA1 to downstream regions involved in fear responses. Our results are in line with previous findings highlighting that AHN enhancement could impact the activity within the trisynaptic circuit DG-CA3-CA1 of the hippocampus as well as the activity of downstream regions connected to the hippocampus [98, 68, 41, 58, 65]. The requirement of AHN in contextual fear conditioning (CFC) has been previously studied but the results are contradictory and enhancing AHN could either decrease [63, 99, 65, 58] or produce no effect [63, 58, 69] on fear responses whether the stimulation occurs prior or in the aftermath of the CFC. Furthermore, ablation or silencing of AHN during CFC can induce an increase [65, 57],

DRAFT

a decrease [100, 62, 61, 59, 101, 102] or no effect [67, 103, 104, 105] on subsequent fear responses.

Interestingly, we demonstrated for the first time a neuronal network through which adult-born neurons could act directly to enhance resilience to acute traumatic stress and promote fear extinction, when stimulated prior to stress. While first line treatments for PTSD are based on promoting extinction, it appears that a significant proportion of patients do not go through total remission. Therefore, new treatments allowing to potentialize the extinction would be necessary and in that regard, our data revealed potential new mechanisms underlying fear resilience through enhanced AHN and hippocampal-vmPFC pathways.

References

References

[1] S. N. Garfinkel, J. L. Abelson, A. P. King, R. K. Sripada, X. Wang, L. M. Gaines, I. Liberzon, Impaired contextual modulation of memories in PTSD: An fMRI and psychophysiological study of extinction retention and fear renewal, Journal of Neuroscience 34 (40) (2014) 13435–13443. doi:10.1523/JNEUROSCI.4287-13.2014.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25274821http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4262698

[2] C. Linnman, M. A. Zeidan, R. K. Pitman, M. R. Milad, Resting cerebral metabolism correlates with skin conductance and functional brain activation during fear conditioning., Biological psychology 89 (2) (2012) 450–459. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.12.012.
URL http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3269527%7B&%7Dtool=pmcentrez%7B&%7Drendertype=abstract

[3] A. Rougemont-Bücking, C. Linnman, T. A. Zeffiro, M. A. Zeidan, K. Lebron-Milad, J. Rodriguez-Romaguera, S. L. Rauch, R. K. Pitman, M. R. Milad, Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD: An fMRI study, CNS Neuroscience and Therapeutics 17 (4) (2011) 227–236. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00152.x.
URL http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-5949.2010.00152.x

[4] M. R. Milad, R. K. Pitman, C. B. Ellis, A. L. Gold, L. M. Shin, N. B. Lasko, M. A. Zeidan, K. Handwerger, S. P. Orr, S. L. Rauch, Neurobiological Basis of Failure to Recall Extinction Memory in Posttraumatic Stress Disorder, Biological Psychiatry 66 (12) (2009) 1075–1082. doi:10.1016/j.biopsych.2009.06.026.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322309008968

DRAFT

[5] I. Liberzon, J. L. Abelson, Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder (oct 2016). doi:10.1016/j.neuron.2016.09.039.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627316306407

[6] L. M. Shin, G. Bush, M. R. Milad, N. B. Lasko, K. H. Brohawn, K. C. Hughes, M. L. Macklin, A. L. Gold, R. D. Karpf, S. P. Orr, S. L. Rauch, R. K. Pitman, Exaggerated activation of dorsal anterior cingulate cortex during cognitive interference: A monozygotic twin study of posttraumatic stress disorder, American Journal of Psychiatry 168 (9) (2011) 979–985. doi:10.1176/appi.ajp.2011.09121812.
URL http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2011.09121812

[7] J. R. Kuo, D. G. Kaloupek, S. H. Woodward, Amygdala Volume in Combat-Exposed Veterans With and Without Posttraumatic Stress Disorder, Archives of General Psychiatry 69 (10) (2012) 1080. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.73.
URL http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2012.73

[8] E. L. Wignall, J. M. Dickson, P. Vaughan, T. F. D. Farrow, I. D. Wilkinson, M. D. Hunter, P. W. R. Woodruff, Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder, Biological Psychiatry 56 (11) (2004) 832–836. doi:10.1016/j.biopsych.2004.09.015.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322304010029

[9] R. Herringa, M. Phillips, J. Almeida, S. Insana, A. Germain, Post-traumatic stress symptoms correlate with smaller subgenual cingulate, caudate, and insula volumes in unmedicated combat veterans, Psychiatry Research - Neuroimaging 203 (2-3) (2012) 139–145. doi:10.1016/j.pscychresns.2012.02.005.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492712000339

[10] M. A. Rogers, H. Yamasue, O. Abe, H. Yamada, T. Ohtani, A. Iwanami, S. Aoki, N. Kato, K. Kasai, Smaller amygdala volume and reduced anterior cingulate gray matter density associated with history of post-traumatic stress disorder, Psychiatry Research: Neuroimaging 174 (3) (2009) 210–216. doi:10.1016/J.PSCYCHRESNS.2009.06.001.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925492709001449

[11] J. P. Hayes, S. M. Hayes, A. M. Mikedis, Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder, Biology of Mood & Anxiety Disorders 2 (1) (2012) 9. doi:10.1186/2045-5380-2-9.
URL https://biolmoodanxietydisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-5380-2-9

DRAFT

[12] L. M. Shin, S. L. Rauch, R. K. Pitman, Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD, Annals of the New York Academy of Sciences 1071 (2006) 67–79. doi:10.1196/annals.1364.007.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891563

[13] M. K. Dahlgren, L. M. Laifer, M. B. VanElzakker, R. Offringa, K. C. Hughes, L. K. Staples-Bradley, S. J. Dubois, N. B. Lasko, C. A. Hinojosa, S. P. Orr, R. K. Pitman, L. M. Shin, Diminished medial prefrontal cortex activation during the recollection of stressful events is an acquired characteristic of PTSD, Psychological Medicine 48 (7) (2018) 1128–1138. doi:10.1017/S003329171700263X.
URL https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S003329171700263X/type/journal_article

[14] A. L. Gold, L. M. Shin, S. P. Orr, M. A. Carson, S. L. Rauch, M. L. Macklin, N. B. Lasko, L. J. Metzger, D. D. Dougherty, N. M. Alpert, A. J. Fischman, R. K. Pitman, Decreased regional cerebral blood flow in medial prefrontal cortex during trauma-unrelated stressful imagery in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder, Psychological Medicine 41 (12) (2011) 2563–2572. doi:10.1017/S0033291711000730.
URL https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291711000730/type/journal_article

[15] A. Etkin, T. D. Wager, Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia., The American journal of psychiatry 164 (10) (2007) 1476–1488. arXiv:NIHMS150003, doi:10.1176/appi.ajp.2007.07030504.

[16] R. J. L. Lindauer, J. Booij, J. B. A. Habraken, H. B. M. Uylings, M. Olff, I. V. E. Carlier, G. J. den Heeten, B. L. F. van Eck-Smit, B. P. R. Gersons, Cerebral blood flow changes during script-driven imagery in police officers with posttraumatic stress disorder, Biological Psychiatry 56 (11) (2004) 853–861. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2004.08.003.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322304008546

[17] S. A. Joshi, E. R. Duval, B. Kubat, I. Liberzon, A review of hippocampal activation in post-traumatic stress disorder (mar 2019). doi:10.1111/psyp.13357.
URL http://doi.wiley.com/10.1111/psyp.13357

[18] N. Kitayama, V. Vaccarino, M. Kutner, P. Weiss, J. D. Bremner, Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis, Journal of Affective

DRAFT

Disorders 88 (1) (2005) 79–86. doi:10.1016/J.JAD.2005.05.014.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032705001515

[19] H. Xie, M. Claycomb Erwin, J. D. Elhai, J. T. Wall, M. B. Tamburrino, K. R. Brickman, B. Kaminski, S. A. McLean, I. Liberzon, X. Wang, Relationship of Hippocampal Volumes and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Over Early Posttrauma Periods, Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging 3 (11) (2018) 968–975. doi:10.1016/j.bpsc.2017.11.010.

[20] Z. Wang, T. C. Neylan, S. G. Mueller, M. Lenoci, D. Truran, C. R. Marmar, M. W. Weiner, N. Schuff, Magnetic Resonance Imaging of Hippocampal Subfields in Posttraumatic Stress Disorder, Archives of General Psychiatry 67 (3) (2010) 296. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.205.
URL http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2009.205

[21] S. J. Van Rooij, M. Kennis, R. Sjouwerman, M. P. Van Den Heuvel, R. S. Kahn, E. Geuze, Smaller hippocampal volume as a vulnerability factor for the persistence of post-traumatic stress disorder, Psychological Medicine 45 (13) (2015) 2737–2746. doi:10.1017/S0033291715000707.
URL https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291715000707/type/journal_article

[22] M. W. Logue, S. J. van Rooij, E. L. Dennis, S. L. Davis, J. P. Hayes, J. S. Stevens, M. Densmore, C. C. Haswell, J. Ipser, S. B. Koch, M. Korgaonkar, L. A. Lebois, M. Peverill, J. T. Baker, P. S. Boedhoe, J. L. Frijling, S. A. Gruber, I. Harpaz-Rotem, N. Jahanshad, S. Koopowitz, I. Levy, L. Nawijn, L. O'Connor, M. Olff, D. H. Salat, M. A. Sheridan, J. M. Spielberg, M. van Zuiden, S. R. Winternitz, J. D. Wolff, E. J. Wolf, X. Wang, K. Wrocklage, C. G. Abdallah, R. A. Bryant, E. Geuze, T. Jovanovic, M. L. Kaufman, A. P. King, J. H. Krystal, J. Lagopoulos, M. Bennett, R. Lanius, I. Liberzon, R. E. McGlinchey, K. A. McLaughlin, W. P. Milberg, M. W. Miller, K. J. Ressler, D. J. Veltman, D. J. Stein, K. Thomaes, P. M. Thompson, R. A. Morey, Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder: A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia, Biological Psychiatry 83 (3) (2018) 244–253. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2017.09.006.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000632231731990X

[23] M. R. Milad, G. J. Quirk, R. K. Pitman, S. P. Orr, B. Fischl, S. L. Rauch, A Role for the Human Dorsal Anterior Cingulate Cortex in Fear Expression, Biological Psychiatry 62 (10) (2007) 1191–1194. doi:10.1016/j.biopsych.2007.04.032.

DRAFT

URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322307004015?casa_token=2k0M-abOa9UAAAAA:fDphWxdXYZT7Nh9twmDhZjYHQrYnLzA3U3WeefCdDtZt85xPjH78Cucf1G8qK-F9vmqQuLw5bhxG

[24] L. E. Rosas-Vidal, V. Lozada-Miranda, Y. Cantres-Rosario, A. Vega-Medina, L. Melendez, G. J. Quirk, Alteration of BDNF in the medial prefrontal cortex and the ventral hippocampus impairs extinction of avoidance, Neuropsychopharmacology 43 (13) (2018) 2636–2644. doi:10.1038/s41386-018-0176-8.
URL http://www.nature.com/articles/s41386-018-0176-8

[25] L. E. Rosas-Vidal, F. H. Do-Monte, F. Sotres-Bayon, G. J. Quirk, Hippocampal-prefrontal BDNF and memory for fear extinction, Neuropsychopharmacology 39 (9) (2014) 2161–2169. doi:10.1038/npp.2014.64.
URL http://www.nature.com/articles/npp201464

[26] M. R. Drew, K. A. Huckleberry, Modulation of Aversive Memory by Adult Hippocampal Neurogenesis (may 2017). doi:10.1007/s13311-017-0528-9.
URL http://link.springer.com/10.1007/s13311-017-0528-9

[27] S. Maren, J. A. Hobin, Hippocampal regulation of context-dependent neuronal activity in the lateral amygdala, Learn. Mem. 14 (4) (2007) 318–324. doi:10.1101/lm.477007.
URL http://learnmem.cshlp.org/content/14/4/318

[28] C. Xu, S. Krabbe, J. Gründemann, P. Botta, J. P. Fadok, F. Osakada, D. Saur, B. F. Grewe, M. J. Schnitzer, E. M. Callaway, A. Lüthi, Distinct Hippocampal Pathways Mediate Dissociable Roles of Context in Memory Retrieval, Cell 167 (4) (2016) 961——972.e16. doi:10.1016/J.CELL.2016.09.051.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416313368

[29] X. Ye, D. Kapeller-Libermann, A. Travaglia, M. C. Inda, C. M. Alberini, Direct dorsal hippocampal-prelimbic cortex connections strengthen fear memories, Nature Neuroscience 20 (1) (2017) 52–61. doi:10.1038/nn.4443.
URL http://www.nature.com/articles/nn.4443

[30] R. Marek, L. Xu, R. K. P. Sullivan, P. Sah, Excitatory connections between the prelimbic and infralimbic medial prefrontal cortex show a role for the prelimbic cortex in fear extinction, Nature Neuroscience 21 (5) (2018) 654–658. doi:10.1038/s41593-018-0137-x.
URL http://www.nature.com/articles/s41593-018-0137-x

DRAFT

[31] C. A. Orsini, J. H. Kim, E. Knapska, S. Maren, Hippocampal and prefrontal projections to the basal amygdala mediate contextual regulation of fear after extinction., The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 31 (47) (2011) 17269–17277. doi:10.1523/JNEUROSCI.4095-11.2011.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22114293http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3241946

[32] J. Jin, S. Maren, Fear renewal preferentially activates ventral hippocampal neurons projecting to both amygdala and prefrontal cortex in rats, Scientific Reports 5 (1) (2015) 8388. doi:10.1038/srep08388.
URL http://www.nature.com/articles/srep08388

[33] J. M. Stafford, J. D. Raybuck, A. E. Ryabinin, K. M. Lattal, Increasing histone acetylation in the hippocampus-infralimbic network enhances fear extinction, Biological Psychiatry 72 (1) (2012) 25–33. doi:10.1016/j.biopsych.2011.12.012.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322311012133

[34] F. Sotres-Bayon, D. Sierra-Mercado, E. Pardilla-Delgado, G. J. Quirk, T. Amano, C. Unal, D. Paré, J. Armony, G. Quirk, J. LeDoux, M. Bouton, J. Bremner, M. Narayan, E. Anderson, L. Staib, H. Miller, D. Charney, A. Burgos-Robles, I. Vidal-Gonzalez, G. Quirk, D. Carr, S. Sesack, M. Davis, P. Whalen, E. Dégenètais, A. Thierry, J. Glowinski, Y. Gioanni, S. Floresco, M. Tse, P. Gabbott, A. Headlam, S. Busby, P. Gabbott, T. Warner, S. Busby, R. Garcia, R. Vouimba, M. Baudry, R. Thompson, M. Gilbertson, M. Shenton, A. Ciszewski, K. Kasai, N. Lasko, S. Orr, R. Pitman, A. Gozzi, A. Jain, A. Giovannelli, C. Bertollini, V. Crestan, A. Schwarz, T. Tsetsenis, D. Ragozzino, C. Gross, A. Bifone, S. Granon, J. Changeux, C. Herry, S. Ciocchi, V. Senn, L. Demmou, C. Müller, A. Lüthi, J. Hobin, K. Goosens, S. Maren, J. Hobin, J. Ji, S. Maren, P. Holland, M. Gallagher, H. Homayoun, B. Moghaddam, W. Hoover, R. Vertes, S. Hugues, R. Garcia, M. Kim, D. Gee, R. Loucks, F. Davis, P. Whalen, S. Laviolette, W. Lipski, A. Grace, J. LeDoux, J. Letzkus, S. Wolff, E. Meyer, P. Tovote, J. Courtin, C. Herry, A. Lüthi, C. Linnman, M. Zeidan, S. Furtak, R. Pitman, G. Quirk, M. Milad, S. Maren, M. Fanselow, S. Maren, J. Hobin, S. Maren, W. Holt, S. Maren, G. Quirk, M. Mast, R. Blanchard, D. Blanchard, R. McCarley, C. Wible, M. Frumin, Y. Hirayasu, J. Levitt, I. Fischer, M. Shenton, A. McDonald, J. McGaugh, M. Milad, G. Quirk, R. Pitman, S. Orr, B. Fischl, S. Rauch, M. Milad, R. Pitman, C. Ellis, A. Gold, L. Shin, N. Lasko, M. Zeidan, K. Handwerger, S. Orr, S. Rauch, E. Miller, J. Cohen, C. Orsini, J. Kim, E. Knapska, S. Maren, M. Parent, L. Wang, J. Su, T. Netoff, L. Yuan, G. Quirk, C. Repa, J. LeDoux, E. Rich, M. Shapiro, A. Sahay, R. Hen, L. Shin, N. Lasko, M. Macklin, R. Karpf, M. Milad, S. Orr, J. Goetz, A. Fischman, S. Rauch, R. Pitman, D. Sierra-Mercado,

DRAFT

N. Padilla-Coreano, G. Quirk, F. Sotres-Bayon, G. Quirk, F. Sotres-Bayon, D. Bush, J. LeDoux, N. Sun, S. Laviolette, P. Tierney, E. Dégenètais, A. Thierry, J. Glowinski, Y. Gioanni, N. Tronson, C. Schrick, Y. Guzman, K. Huh, D. Srivastava, P. Penzes, A. Guedea, C. Gao, J. Radulovic, T. Tsetsenis, X. Ma, L. L. Iacono, S. Beck, C. Gross, Gating of fear in prelimbic cortex by hippocampal and amygdala inputs., Neuron 76 (4) (2012) 804–12. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.028.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177964http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3508462

[35] M. Boldrini, C. A. Fulmore, A. N. Tartt, L. R. Simeon, I. Pavlova, V. Poposka, G. B. Rosoklija, A. Stankov, V. Arango, A. J. Dwork, R. Hen, J. J. Mann, Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging, Cell Stem Cell 22 (4) (2018) 589——599.e5. doi:10.1016/j.stem.2018.03.015.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590918301218

[36] J. Altman, G. D. Das, Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats, The Journal of Comparative Neurology 124 (3) (1965) 319–335. doi:10.1002/cne.901240303.
URL http://doi.wiley.com/10.1002/cne.901240303

[37] J. S. Snyder, N. S. Hong, R. J. McDonald, J. M. Wojtowicz, A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory, Neuroscience 130 (4) (2005) 843–852. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2004.10.009.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452204009285

[38] E. Drapeau, W. Mayo, C. Aurousseau, M. Le Moal, P.-V. P.-V. Piazza, D. N. Abrous, spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis 100 (24). doi:10.1073/pnas.2334169100.
URL http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2334169100http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14614143http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC283601

[39] N. S. Burghardt, E. H. Park, R. Hen, A. A. Fenton, Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice, Hippocampus 22 (9) (2012) 1795–1808. doi:10.1002/hipo.22013.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431384http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4784987http://doi.wiley.com/10.1002/hipo.22013

[40] B. Planchez, N. Lagunas, A. M. Le Guisquet, M. Legrand, A. Surget, R. Hen, C. Belzung, Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis Promotes Resilience in a Mouse Model of Depression, Cells 10 (5) (2021) 972.

DRAFT

doi:10.3390/cells10050972.
URL https://www.mdpi.com/2073-4409/10/5/972

[41] G. Berdugo-Vega, G. Arias-Gil, A. López-Fernández, B. Artegiani, J. M. Wasielewska, C.-C. C. Lee, M. T. Lippert, G. Kempermann, K. Takagaki, F. Calegari, Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life, Nature Communications 11 (1) (2020) 135. doi:10.1038/s41467-019-14026-z.
URL https://doi.org/10.1038/s41467-019-14026-zhttp://www.nature.com/articles/s41467-019-14026-z

[42] A. S. Hill, A. Sahay, R. Hen, Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors, Neuropsychopharmacology 40 (10) (2015) 2368–2378. doi:10.1038/npp.2015.85.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833129http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4538351http://www.nature.com/doifinder/10.1038/npp.2015.85

[43] K. McAvoy, A. Besnard, A. Sahay, Adult hippocampal neurogenesis and pattern separation in DG: A role for feedback inhibition in modulating sparseness to govern population-based coding, Frontiers in Systems Neuroscience 9 (AUGUST) (2015) 120. doi:10.3389/fnsys.2015.00120.
URL http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnsys.2015.00120/abstract

[44] Y. Niibori, T.-S. Yu, J. R. Epp, K. G. Akers, S. A. Josselyn, P. W. Frankland, Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of similar contexts in hippocampal CA3 region., Nature communications 3 (2012) 1253. doi:10.1038/ncomms2261.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23212382http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4931925

[45] C. D. Clelland, M. Choi, C. Romberg, G. D. Clemenson, A. Fragniere, P. Tyers, S. Jessberger, L. M. Saksida, R. A. Barker, F. H. Gage, T. J. Bussey, A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation, Science 325 (5937) (2009) 210–213. doi:10.1126/science.1173215.
URL http://science.sciencemag.org/content/325/5937/210

[46] A. Surget, A. Tanti, E. D. Leonardo, A. Laugeray, Q. Rainer, C. Touma, R. Palme, G. Griebel, Y. Ibarguen-Vargas, R. Hen, C. Belzung, Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation, Molecular Psychiatry 16 (12) (2011) 1177–1188. doi:10.1038/mp.2011.48.

DRAFT

URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537331http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3223314http://www.nature.com/articles/mp201148

[47] J. S. Snyder, A. Soumier, M. Brewer, J. Pickel, H. A. Cameron, Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour, Nature 476 (7361) (2011) 458–461. doi:10.1038/nature10287.
URL http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature10287

[48] R. J. Schloesser, H. K. Manji, K. Martinowich, Suppression of Adult Neurogenesis Leads to an Increased HPA Axis Response, Neuroreport 20 (6) (2009) 553–557. doi:10.1097/WNR.0b013e3283293e59.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693911/

[49] E. Tunc-Ozcan, C. Y. Peng, Y. Zhu, S. R. Dunlop, A. Contractor, J. A. Kessler, Activating newborn neurons suppresses depression and anxiety-like behaviors, Nature Communications 10 (1) (2019) 3768. doi:10.1038/s41467-019-11641-8.
URL http://www.nature.com/articles/s41467-019-11641-8

[50] L. Santarelli, M. Saxe, C. Gross, A. Surget, F. Battaglia, S. Dulawa, N. Weisstaub, J. Lee, R. Duman, O. Arancio, C. Belzung, R. Hen, Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants, Science 301 (5634) (2003) 805–809. doi:10.1126/science.1083328.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907793

[51] D. J. David, B. A. Samuels, Q. Rainer, J.-W. W. Wang, D. Marsteller, I. Mendez, M. Drew, D. A. Craig, B. P. Guiard, J.-P. P. Guilloux, R. P. Artymyshyn, A. M. Gardier, C. Gerald, I. A. Antonijevic, E. D. Leonardo, R. Hen, Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression, Neuron 62 (4) (2009) 479–493. doi:10.1016/j.neuron.2009.04.017.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627309002980

[52] L. Culig, A. Surget, M. Bourdey, W. Khemissi, A. M. Le Guisquet, E. Vogel, A. Sahay, R. Hen, C. Belzung, Increasing adult hippocampal neurogenesis in mice after exposure to unpredictable chronic mild stress may counteract some of the effects of stress, Neuropharmacology 126 (2017) 179–189. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.09.009.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390817304264

[53] R. J. Schloesser, S. Orvoen, D. V. Jimenez, N. F. Hardy, K. R. Maynard, M. Sukumar, H. K. Manji, A. M. Gardier, D. J. David, K. Martinowich, Antidepressant-like Effects of Electroconvulsive Seizures Require Adult

DRAFT

Neurogenesis in a Neuroendocrine Model of Depression, Brain Stimulation 8 (5) (2015) 862–867. doi:10.1016/j.brs.2015.05.011.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1935861X15009663

[54] A. Mateus-Pinheiro, L. Pinto, J. M. Bessa, M. Morais, N. D. Alves, S. Monteiro, P. Patrício, O. F. X. Almeida, N. Sousa, Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis., Translational psychiatry 3 (1) (2013) e210——e210. doi:10.1038/tp.2012.141.
URL http://www.nature.com/articles/tp2012141

[55] B. Planchez, A. Surget, C. Belzung, Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects (feb 2020). doi:10.1016/j.coph.2019.11.009.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489219301225

[56] J. Yamada, S. Jinno, Potential link between antidepressant-like effects of ketamine and promotion of adult neurogenesis in the ventral hippocampus of mice, Neuropharmacology 158 (2019) 107710. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2019.107710.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390819302680

[57] D. O. Seo, M. A. Carillo, S. C. H. Lim, K. F. Tanaka, M. R. Drew, Adult hippocampal neurogenesis modulates fear learning through associative and nonassociative mechanisms, Journal of Neuroscience 35 (32) (2015) 11330–11345. doi:10.1523/JNEUROSCI.0483-15.2015.
URL http://bacpac.chori.org

[58] A. Martínez-Canabal, G. López-Oropeza, A. Gaona-Gamboa, P. Ballesteros-Zebadua, O. G. de la Cruz, S. Moreno-Jimenez, F. Sotres-Bayon, Hippocampal neurogenesis regulates recovery of defensive responses by recruiting threat- and extinction-signalling brain networks, Scientific Reports 9 (1) (2019) 2939. doi:10.1038/s41598-019-39136-y.
URL http://www.nature.com/articles/s41598-019-39136-y

[59] M. D. Saxe, F. Battaglia, J. W. Wang, G. Malleret, D. J. David, J. E. Monckton, A. D. R. Garcia, M. V. Sofroniew, E. R. Kandel, L. Santarelli, R. Hen, M. R. Drew, Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103 (46) (2006) 17501–17506. doi:10.1073/pnas.0607207103.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088541http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1859958

DRAFT

[60] R. Ishikawa, H. Fukushima, P. W. Frankland, S. Kida, Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval, eLife 5 (September). doi:10.7554/eLife.17464.
URL https://cdn.elifesciences.org/articles/17464/elife-17464-v1.pdfhttps://elifesciences.org/articles/17464

[61] M. R. Drew, C. A. Denny, R. Hen, Arrest of adult hippocampal neurogenesis in mice impairs single- but not multiple-trial contextual fear conditioning, Behavioral Neuroscience 124 (4) (2010) 446–454. doi:10.1037/a0020081.
URL http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0020081

[62] K. A. Huckleberry, F. Shue, T. Copeland, R. A. Chitwood, W. Yin, M. R. Drew, Dorsal and ventral hippocampal adult-born neurons contribute to context fear memory, Neuropsychopharmacology 43 (12) (2018) 2487–2496. doi:10.1038/s41386-018-0109-6.
URL http://www.nature.com/articles/s41386-018-0109-6

[63] K. G. Akers, A. Martinez-Canabal, L. Restivo, A. P. Yiu, A. De Cristofaro, H. L. Hsiang, A. L. Wheeler, A. Guskjolen, Y. Niibori, H. Shoji, K. Ohira, B. A. Richards, T. Miyakawa, S. A. Josselyn, P. W. Frankland, Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy, Science 344 (6184) (2014) 598–602. doi:10.1126/science.1248903.
URL https://science.sciencemag.org/content/344/6184/598.short?casa_token=LqyhFuEfXIUAAAAA:494GzDDndpFcd5qSF2LcG9Oi82_qdG7cybBNxY-BtFgPhaaAFOzd4H9c8GxKVAx0x5P3RABSxd6CfMqS

[64] T. J. Schoenfeld, D. Rhee, L. Martin, J. A. Smith, A. N. Sonti, V. Padmanaban, H. A. Cameron, New neurons restore structural and behavioral abnormalities in a rat model of PTSD, Hippocampus 29 (9) (2019) 848–861. doi:10.1002/hipo.23087.
URL http://doi.wiley.com/10.1002/hipo.23087

[65] G. Wang, H. Xie, L. Wang, W. Luo, Y. Wang, J. Jiang, C. Xiao, F. Xing, J.-S. S. Guan, Switching from Fear to No Fear by Different Neural Ensembles in Mouse Retrosplenial Cortex, Cerebral Cortex 29 (12) (2019) 5085–5097. doi:10.1093/cercor/bhz050.
URL https://academic.oup.com/cercor/article/29/12/5085/5389575

[66] T. Kitamura, Y. Saitoh, N. Takashima, A. Murayama, Y. Niibori, H. Ageta, M. Sekiguchi, H. Sugiyama, K. Inokuchi, Adult Neurogenesis Modulates the Hippocampus-Dependent Period of Associative Fear Memory,

DRAFT

Cell 139 (4) (2009) 814–827. doi:10.1016/J.CELL.2009.10.020.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867409013099

[67] O. A. Mineyeva, N. V. Barykina, D. V. Bezriadnov, S. T. Latushkin, A. I. Ryazanov, V. N. Unezhev, S. A. Shuvaev, S. V. Usova, A. A. Lazutkin, Suppressed neurogenesis without cognitive deficits: Effects of fast neutron irradiation in mice, NeuroReport 30 (8) (2019) 538–543. doi:10.1097/WNR.0000000000001237.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30950935http://insights.ovid.com/crossref?an=00001756-201905020-00002

[68] T. Ikrar, N. Guo, K. He, A. Besnard, S. Levinson, A. Hill, H.-K. Lee, R. Hen, X. Xu, A. Sahay, Adult neurogenesis modifies excitability of the dentate gyrus., Frontiers in neural circuits 7 (2013) 204. doi:10.3389/fncir.2013.00204.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421758http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3872742http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2013.00204/abstract

[69] A. Sahay, K. N. Scobie, A. S. Hill, C. M. O'Carroll, M. A. Kheirbek, N. S. Burghardt, A. A. Fenton, A. Dranovsky, R. Hen, Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation, Nature 472 (7344) (2011) 466–470. doi:10.1038/nature09817.
URL http://www.nature.com/nature/journal/v472/n7344/abs/nature09817.html

[70] C. Anacker, V. M. Luna, G. S. Stevens, A. Millette, R. Shores, J. C. Jimenez, B. Chen, R. Hen, Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus, Nature 559 (7712) (2018) 98–102. doi:10.1038/s41586-018-0262-4.
URL http://www.nature.com/articles/s41586-018-0262-4

[71] V. M. Luna, C. Anacker, N. S. Burghardt, H. Khandaker, V. Andreu, A. Millette, P. Leary, R. Ravenelle, J. C. Jimenez, A. Mastrodonato, C. A. Denny, A. A. Fenton, H. E. Scharfman, R. Hen, Adult-born hippocampal neurons bidirectionally modulate entorhinal inputs into the dentate gyrus, Science 364 (6440) (2019) 578–583. doi:10.1126/science.aat8789.
URL http://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aat8789

[72] S. N. Tuncdemir, C. O. Lacefield, R. Hen, Contributions of adult neurogenesis to dentate gyrus network activity and computations (nov 2019). doi:10.1016/j.bbr.2019.112112.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016643281930573X#fig0005

DRAFT

[73] C. Anacker, R. Hen, Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility-linking memory and mood (mar 2017). doi:10.1038/nrn.2017.45.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X17320692

[74] R. S. Astur, S. A. St. Germain, D. Tolin, J. Ford, D. Russell, M. Stevens, Hippocampus function predicts severity of post-traumatic stress disorder, Cyberpsychology and Behavior 9 (2) (2006) 234–240. doi:10.1089/cpb.2006.9.234.
URL http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cpb.2006.9.234

[75] S. J. van Rooij, J. S. Stevens, T. D. Ely, R. Hinrichs, V. Michopoulos, S. J. Winters, Y. E. Ogbonmwan, J. Shin, N. R. Nugent, L. A. Hudak, B. O. Rothbaum, K. J. Ressler, T. Jovanovic, The Role of the Hippocampus in Predicting Future Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Recently Traumatized Civilians, Biological Psychiatry 84 (2) (2018) 106–115. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2017.09.005.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322317319893

[76] M. W. Gilbertson, M. E. Shenton, A. Ciszewski, K. Kasai, N. B. Lasko, S. P. Orr, R. K. Pitman, Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma, Nat Neurosci 5 (11) (2002) 1242–1247. doi:10.1038/nn958.
URL http://www.nature.com/neuro/journal/v5/n11/abs/nn958.html

[77] S. J. H. van Rooij, J. S. Stevens, T. D. Ely, N. Fani, A. K. Smith, K. A. Kerley, A. Lori, K. J. Ressler, T. Jovanovic, Childhood Trauma and COMT Genotype Interact to Increase Hippocampal Activation in Resilient Individuals, Frontiers in Psychiatry 7 (2016) 156. doi:10.3389/fpsyt.2016.00156.
URL http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsyt.2016.00156/abstract

[78] J. P. Hayes, S. M. Hayes, D. R. Miller, G. Lafleche, M. W. Logue, M. Verfaellie, Automated measurement of hippoampal subfields in PTSD: evidence for smaller dentate gyrus volume, Journal of psychiatric research 95 (2017) 247–252. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.09.007.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395617302959

[79] S. B. J. Koch, V. A. van Ast, R. Kaldewaij, M. M. Hashemi, W. Zhang, F. Klumpers, K. Roelofs, Larger dentate gyrus volume as predisposing resilience factor for the development of trauma-related symptoms, Neuropsychopharmacology 46 (7) (2021) 1283–1292. doi:10.1038/s41386-020-00947-7.
URL http://www.nature.com/articles/s41386-020-00947-7

DRAFT

[80] X. Zhu, B. Suarez-Jimenez, A. Lazarov, L. Helpman, S. Papini, A. Lowell, A. Durosky, M. A. Lindquist, J. C. Markowitz, F. Schneier, T. D. Wager, Y. Neria, Exposure-based therapy changes amygdala and hippocampus resting-state functional connectivity in patients with posttraumatic stress disorder, Depression and Anxiety 35 (10) (2018) 974–984. doi:10.1002/da.22816.
URL http://doi.wiley.com/10.1002/da.22816

[81] O. Butler, G. Willmund, T. Gleich, J. Gallinat, S. Kühn, P. Zimmermann, Hippocampal gray matter increases following multimodal psychological treatment for combat-related post-traumatic stress disorder, Brain and Behavior 8 (5) (2018) e00956. doi:10.1002/brb3.956.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29761009http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5943737http://doi.wiley.com/10.1002/brb3.956

[82] E. Vermetten, M. Vythilingam, S. M. Southwick, D. S. Charney, J. Bremner, Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder, Biological Psychiatry 54 (7) (2003) 693–702. doi:10.1016/S0006-3223(03)00634-6.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322303006346

[83] J. D. Bremner, T. Mletzko, S. Welter, S. Quinn, C. Williams, M. Brummer, S. Siddiq, L. Reed, C. M. Heim, C. B. Nemeroff, Effects of phenytoin on memory, cognition and brain structure in post-traumatic stress disorder: a pilot study., Journal of psychopharmacology (Oxford, England) 19 (2) (2005) 159–165. doi:10.1177/0269881105048996.
URL http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881105048996http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728437

[84] L. Bossini, M. Tavanti, A. Lombardelli, S. Calossi, N. R. Polizzotto, R. Galli, G. Vatti, F. Pieraccini, P. Castrogiovanni, Changes in Hippocampal Volume in Patients With Post-Traumatic Stress Disorder After Sertraline Treatment, Journal of Clinical Psychopharmacology 27 (2) (2007) 233–235. doi:10.1097/01.jcp.0000264979.09862.a8.
URL https://journals.lww.com/00004714-200704000-00031http://journals.lww.com/00004714-200704000-00031

[85] L. Bossini, M. Tavanti, S. Calossi, N. R. Polizzotto, G. Vatti, D. Marino, P. Castrogiovanni, EMDR Treatment for Posttraumatic Stress Disorder, With Focus on Hippocampal Volumes: A Pilot Study, Journal of

DRAFT

Neuropsychiatry 23 (2) (2011) E1–E2. doi:10.1176/appi.neuropsych.23.2.e1.
URL http://neuro.psychiatryonline.org

[86] G. Griebel, C. Belzung, R. Misslin, E. Vogel, The free-exploratory paradigm: An effective method for measuring neophobic behaviour in mice and testing potential neophobia-reducing drugs, Behavioural Pharmacology 4 (6) (1993) 637–644. doi:10.1097/00008877-199312000-00009.
URL https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/44901462/Griebel_G._Belzung_C._Misslin_R.__Vogel_20160419-26403-1k0gpac-with-cover-page.pdf?Expires=1623170340&Signature=emjcdCQLuI60dXN94XfCY1P3mQhD4HCdhFsjJwQEecRNGLfW1l0LDgXJ5wRgEnGBp3OgPWe8Ls7kNZ6MQWON-3TJuWB9XKSh

[87] W. Sun, A. Winseck, S. Vinsant, O.-h. Park, H. Kim, R. W. Oppenheim, Programmed cell death of adult-generated hippocampal neurons is mediated by the proapoptotic gene bax, J. Neurosci. 24 (49) (2004) 11205–11213. doi:10.1523/JNEUROSCI.1436-04.2004.
URL http://www.jneurosci.org/content/24/49/11205

[88] C. Mirescu, E. Gould, Stress and adult neurogenesis (jan 2006). doi:10.1002/hipo.20155.
URL http://doi.wiley.com/10.1002/hipo.20155

[89] R. M. Thomas, G. Hotsenpiller, D. A. Peterson, Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation, Journal of Neuroscience 27 (11) (2007) 2734–2743. doi:10.1523/JNEUROSCI.3849-06.2007.

[90] J. E. Malberg, R. S. Duman, Cell Proliferation in Adult Hippocampus is Decreased by Inescapable Stress: Reversal by Fluoxetine Treatment, Neuropsychopharmacology 28 (9) (2003) 1562–1571. doi:10.1038/sj.npp.1300234.
URL http://www.nature.com/articles/1300234

[91] P. J. Lucassen, C. A. Oomen, E. F. G. Naninck, C. P. Fitzsimons, A.-M. van Dam, B. Czeh, A. Korosi, Regulation of Adult Neurogenesis and Plasticity by (Early) Stress, Glucocorticoids, and Inflammation., Cold Spring Harbor perspectives in biology 7 (9) (2015) a021303. doi:10.1101/cshperspect.a021303.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26330520http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4563706

[92] B. Czéh, T. Welt, A. K. Fischer, A. Erhardt, W. Schmitt, M. B. Müller, N. Toschi, E. Fuchs, M. E. Keck, Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: Effects on

DRAFT

stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis, Biological Psychiatry 52 (11) (2002) 1057–1065. doi:10.1016/S0006-3223(02)01457-9.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322302014579http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460689

[93] C. Dioli, P. Patrício, R. Trindade, L. G. Pinto, J. M. Silva, M. Morais, E. Ferreiro, S. Borges, A. Mateus-Pinheiro, A. J. Rodrigues, N. Sousa, J. M. Bessa, L. Pinto, I. Sotiropoulos, Tau-dependent suppression of adult neurogenesis in the stressed hippocampus, Molecular Psychiatry 22 (8) (2017) 1110–1118. doi:10.1038/mp.2017.103.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555078http://www.nature.com/articles/mp2017103

[94] T. C. Bienvenu, C. Dejean, D. Jercog, B. Aouizerate, M. Lemoine, C. Herry, The advent of fear conditioning as an animal model of post-traumatic stress disorder: Learning from the past to shape the future of PTSD research, Neuron 109 (15) (2021) 2380–2397. doi:10.1016/j.neuron.2021.05.017.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627321003573

[95] A. Siegmund, C. T. Wotjak, A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear., Journal of psychiatric research 41 (10) (2007) 848–860. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.07.017.
URL http://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/S002239560600166X/fulltext

[96] M. Legrand, L. Galineau, A. Novell, B. Planchez, B. Brizard, S. Leman, C. Tauber, J. M. Escoffre, A. Lefèvre, P. Gosset, W. El-Hage, P. Emond, C. Belzung, A. Bouakaz, Efficacy of chronic ultrasound neurostimulation on behaviors and distributed brain metabolism in depressive-like mice, bioRxiv (2019) 813006doi:10.1101/813006.
URL https://www.biorxiv.org/content/10.1101/813006v1.abstract

[97] O. Soler-Cedeño, O. Torres-Rodríguez, F. Bernard, L. Maldonado, A. Hernández, J. T. Porter, Plasticity of NMDA receptors at ventral hippocampal synapses in the infralimbic cortex regulates cued fear, eNeuro 6 (2). doi:10.1523/ENEURO.0354-18.2019.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30923737http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6437655

[98] A. Besnard, A. Sahay, Enhancing adult neurogenesis promotes contextual fear memory discrimination and activation of hippocampal-dorsolateral septal circuits, Behavioural Brain Research 399 (2021) 112917.

DRAFT

745 doi:10.1016/j.bbr.2020.112917.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432820306161?casa_token=FJ_xQGy2-v4AAAAA:VQvnyjUqd-jbvu9WTxIVvR4d_PB3iclAPE53A0SqMrlqSbfHwHC2Di_yvRg1K1ptNAwfQMGi3Nnu

[99] J. R. Epp, R. S. Mera, S. Köhler, S. A. Josselyn, P. W. Frankland, Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference, Nature Communications 7 (1) (2016) 10838. doi:10.1038/ncomms10838.
750 URL http://www.nature.com/articles/ncomms10838

[100] C. A. Denny, M. A. Kheirbek, E. L. Alba, K. F. Tanaka, R. A. Brachman, K. B. Laughman, N. K. Tomm, G. F. Turi, A. Losonczy, R. Hen, Hippocampal memory traces are differentially modulated by experience, time, and adult neurogenesis, Neuron 83 (1) (2014) 189–201. doi:10.1016/j.neuron.2014.05.018.
URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627314004048

755 [101] C. A. Denny, N. S. Burghardt, D. M. Schachter, R. Hen, M. R. Drew, 4- to 6-week-old adult-born hippocampal neurons influence novelty-evoked exploration and contextual fear conditioning, Hippocampus 22 (5) (2012) 1188–1201. doi:10.1002/hipo.20964.
URL http://doi.wiley.com/10.1002/hipo.20964

[102] Y. Gu, M. Arruda-Carvalho, J. Wang, S. R. Janoschka, S. A. Josselyn, P. W. Frankland, S. Ge, Optical
760 controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells., Nature neuroscience 15 (12) (2012) 1700–6. doi:10.1038/nn.3260.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23143513http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3509272

[103] J. O. Groves, I. Leslie, G.-J. Huang, S. B. McHugh, A. Taylor, R. Mott, M. Munafò, D. M. Bannerman,
765 J. Flint, Ablating Adult Neurogenesis in the Rat Has No Effect on Spatial Processing: Evidence from a Novel Pharmacogenetic Model, PLoS Genetics 9 (9) (2013) e1003718. doi:10.1371/journal.pgen.1003718.
URL https://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1003718

[104] R. Cuppini, C. Bucherelli, P. Ambrogini, S. Ciuffoli, L. Orsini, P. Ferri, E. Baldi, Age-related naturally occurring depression of hippocampal neurogenesis does not affect trace fear conditioning., Hippocampus
770 16 (2) (2006) 141–8. doi:10.1002/hipo.20140.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261556

[105] P. Jaholkowski, A. Kiryk, P. Jedynak, N. M. Ben Abdallah, E. Knapska, A. Kowalczyk, A. Piechal, K. Blecharz-Klin, I. Figiel, V. Lioudyno, E. Widy-Tyszkiewicz, G. M. Wilczynski, H.-P. Lipp, L. Kaczmarek,

DRAFT

R. K. Filipkowski, New hippocampal neurons are not obligatory for memory formation; cyclin D2 knockout mice with no adult brain neurogenesis show learning., Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.) 16 (7) (2009) 439–51. doi:10.1101/lm.1459709.
URL http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553382

DRAFT

Supplemental statistics

Fig 1	Measurement	Statistical test	Comparisons	DDL	F	p-value
DCX labelled cells	Total hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 29	1,3450	**0,2557**
			Treatment	1 , 29	5,1440	0,0309
			Stress*Treatment	1 , 29	**4,7410**	**0,0377**
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,4711
			NS-tam v PTSD-tam			**0,0272**
			NS-veh v NS-tam			**0,0034**
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,9500
	Dorsal hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 29	4,5000	**0,0426**
			Treatment	1 , 29	8,1700	**0,0078**
			Stress*Treatment	1 , 29	7,4130	**0,0108**
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,6693
			NS-tam v PTSD-tam			**0,0021**
			NS-veh v NS-tam			**0,0004**
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,9253
	Ventral hippocmpus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 29	0,5161	0,4783
			Treatment	1 , 29	3,6270	*0,0668*
			Stress*Treatment	1 , 29	1,4020	0,2446
Maturation index	Total hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 29	0,0280	0,8681
			Treatment	1 , 29	44,9300	**0,0001**
			Stress*Treatment	1 , 29	0,0278	0,8667
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,8121
			NS-tam v PTSD-tam			0,9995
			NS-veh v NS-tam			**0,0001**
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,0001**
	Dorsal hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 29	0,0316	0,8601
			Treatment	1 , 29	31,6700	**0,0001**
			Stress*Treatment	1 , 29	0,0628	0,8039
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,7608
			NS-tam v PTSD-tam			0,9599
			NS-veh v NS-tam			**0,0006**
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,0003**
	Ventral hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 29	0,0834	0,7748
			Treatment	1 , 29	37,2200	**0,0001**
			Stress*Treatment	1 , 29	0,6431	0,4291
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,4402
			NS-tam v PTSD-tam			0,7231
			NS-veh v NS-tam			**0,0001**
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,0009**

Fig 2	Measurement	Statistical test	Comparisons	DDL	F	p-value
OF	Immobility (s)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 39	4,7030	**0,0363**
			Treatment	1 , 39	4,2170	**0,0468**
			Stress*Treatment	1 , 39	0,6313	0,4317
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0451**
			NS-tam v PTSD-tam			0,3313
			NS-veh v NS-tam			0,3845
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,0483**
	Center (s)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 39	1,4010	0,2439
			Treatment	1 , 39	2,1150	0,1541
			Stress*Treatment	1 , 39	0,6997	0,4081
Free exploration	Object exploration (s)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 38	11,5600	**0,0016**
			Treatment	1 , 38	2,3480	0,1338
			Stress*Treatment	1 , 38	1,4740	0,2322
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0023**
			NS-tam v PTSD-tam			0,1304
			NS-veh v NS-tam			0,8232
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,0596
	New compartments (#)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 38	5,6060	**0,0231**
			Treatment	1 , 38	0,6008	0,4431
			Stress*Treatment	1 , 38	4,6250	**0,0379**
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0028**
			NS-tam v PTSD-tam			0,8788
			NS-veh v NS-tam			0,3369
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,0454**
Re-exposition	Freezing duration (%) (fig2)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 39	34,2500	**<0,0001**
			Treatment	1 , 39	6,5830	**0,0143**
			Stress*Treatment	1 , 39	5,9020	**0,0198**
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**<0,0001**
			NS-tam v PTSD-tam			**0,0188**
			NS-veh v NS-tam			0,9245
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,0010**
	Freezing latency (#)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 39	32,5600	**<0,0001**
			Treatment	1 , 39	0,0001	0,9907
			Stress*Treatment	1 , 39	0,1098	0,7421
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0001**
			NS-tam v PTSD-tam			**0,0004**
			NS-veh v NS-tam			0,8245
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,8072

Fig 3	Measurement	Statistical test	Comparisons	DDL	F	p-value
PFC	PrL	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	0,0539	0,8180
			Treatment	1 , 30	3,1310	0,0870
			Stress*Treatment	1 , 30	0,3987	0,5326
	IL	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	0,1020	0,7416
			Treatment	1 , 30	12,9100	**0,0012**
			Stress*Treatment	1 , 30	0,1172	0,7345
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,9868
			NS-tam v PTSD-tam			0,6526
			NS-veh v NS-tam			**0,0287**
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,0092**
Amygdala	BLA	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	0,1253	0,7258
			Treatment	1 , 30	0,0644	0,8020
			Stress*Treatment	1 , 30	0,0453	0,8330
	CeA	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	5,7210	**0,0232**
			Treatment	1 , 30	0,6751	0,4178
			Stress*Treatment	1 , 30	5,5400	**0,0253**
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0016**
			NS-tam v PTSD-tam			0,9793
			NS-veh v NS-tam			0,2873
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,0323**
Hippocampus	DGd	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	5,3950	**0,0272**
			Treatment	1 , 30	0,0005	0,9826
			Stress*Treatment	1 , 30	7,7900	**0,0090**
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0008**
			NS-tam v PTSD-tam			0,7498
			NS-veh v NS-tam			**0,0596**
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,0559
	CA1d	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	7,7120	**0,0094**
			Treatment	1 , 30	0,7408	0,3962
			Stress*Treatment	1 , 30	1,9680	0,1709
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0048**
			NS-tam v PTSD-tam			0,3525
			NS-veh v NS-tam			0,7042
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,1199
	CA3d	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	0,2892	0,1875
			Treatment	1 , 30	0,0788	0,5947
			Stress*Treatment	1 , 30	1,8190	0,1875
	DGv	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	2,1310	0,1548
			Treatment	1 , 30	0,8306	0,3694
			Stress*Treatment	1 , 30	1,0550	0,3125
	CA1v	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	0,4326	0,5156
			Treatment	1 , 30	0,0270	0,8706
			Stress*Treatment	1 , 30	0,7964	0,3793
	CA3v	Two-way ANOVA	Stress	1 , 30	5,6960	0,0235
			Treatment	1 , 30	12,2500	0,0015
			Stress*Treatment	1 , 30	7,0960	0,0123
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0009**
			NS-tam v PTSD-tam			0,8502
			NS-veh v NS-tam			**0,0001**
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,5586

Fig 4	Measurement	Statistical test	Comparisons	DDL	F	p-value
Activated projections	c-Fos-retrobeads density	unpaired t test	vehicle v tamoxifen	6	2,6130	0,0400
Re-exposition	Freezing duration (%)	Two-way ANOVA with reapeted measure	Time	1 , 36	4,8100	**0,0348**
			Treatment	1 , 36	5,8550	**0,0207**
			Time*Treatment	1 , 36	1,3920	0,2458
		Post-hoc	0-5min veh v 5-10min veh			0,4783
			0-5min tam v 5-10min tam			**0,0225**
			0-5min veh v 0-5min tam			0,3864
			5-10min veh v 5-10min tam			**0,0153**

Fig 5	Measurement	Statistical test	Comparisons	DDL	F	p-value
Fear conditionning	Freezing duration (%)	Two-way ANOVA	Opsine	1 , 25	0,1362	0,7152
			Treatment	1 , 25	0,2846	0,5984
		with repeated measure	Time	1 , 25	96,6800	<0,0001
			Opsine*Treatment		0,8337	0,3699
			Opsine*Time		0,6338	0,4335
			Treatment*Time		0,0011	0,9735
			Opsine*Treatment*Time		0,1562	0,6961
Fear exctinction	Total freezing light-on (%)	Two-way ANOVA	Opsine	1 , 36	1,2370	0,2735
			Treatment	1 , 36	7,0990	**0,0115**
			Opsine*Treatment	1 , 36	4,6070	**0,0387**
		Post-hoc	Opsine-veh v control-veh			0,4453
			Opsine-tam v control-tam			**0,0347**
			Control-veh v control-tam			**0,0015**
			Opsine-veh v opsine-tam			0,7190
	Freezing duration (%)	Two-way ANOVA	Opsine	1 , 36	1,2370	0,2735
			Treatment	1 , 36	7,0990	**0,0115**
		with repeated measure	Time	1 , 36	16,2300	**0,0003**
			Opsine*Treatment	1 , 36	4,6070	**0,0387**
			Opsine*Time	1 , 36	0,2099	0,6496
			Treatment*Time	1 , 36	1,7020	0,2003
			Opsine*Treatment*Time	1 , 36	0,5651	0,4571
		Post-hoc / 10min	Opsine-veh v control-veh			0,2902
			Opsine-tam v control-tam			**0,0397**
			Control-veh v control-tam			**0,0004**
			Opsine-veh v opsine-tam			0,6285
		Post-hoc / 15min	Opsine-veh v control-veh			0,7254
			Opsine-tam v control-tam			**0,0565**
			Control-veh v control-tam			**0,0120**
			Opsine-veh v opsine-tam			0,8574
Extinction recall	Freezing duration (%)	Two-way ANOVA	Opsine	1 , 27	12,8600	**0,0013**
			Treatment	1 , 27	13,0700	**0,0012**
			Opsine*Treatment	1 , 27	3,9250	**0,0578**
		Post-hoc	Opsine-veh v control-veh			0,2048
			Opsine-tam v control-tam			**0,0015**
			Control-veh v control-tam			**0,0002**
			Opsine-veh v opsine-tam			0,2852
Fear recall	Freezing duration (%)	Two-way ANOVA	Opsine	1 , 36	0,1933	0,6628
			Treatment	1 , 36	18,8800	**0,0001**
			Opsine*Treatment	1 , 36	0,4652	0,4996
		Post-hoc	Opsine-veh v control-veh			0,4081
			Opsine-tam v control-tam			0,8712
			Control-veh v control-tam			**0,0010**
			Opsine-veh v opsine-tam			**0,0146**

Fig supp 1	Measurement	Statistical test	Comparisons	DDL	F	p-value
EPM	Exploration (m)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 37	19,7100	**<0,0001**
			Treatment	1 , 37	0,0006	0,9801
			Stress*Treatment	1 , 37	0,0655	0,7994
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0078**
			NS-tam v PTSD-tam			**0,0012**
			NS-veh v NS-tam			0,8269
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,8817**
	Open arms duration (s)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 37	13,0400	**0,0009**
			Treatment	1 , 37	0,0229	0,8804
			Stress*Treatment	1 , 37	0,0554	0,8153
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0137**
			NS-tam v PTSD-tam			**0,0161**
			NS-veh v NS-tam			0,7635
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,9569
	Total entrie (#)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 37	10,0900	0,0030
			Treatment	1 , 37	0,9622	0,3330
			Stress*Treatment	1 , 37	0,1338	0,7167
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,0224
			NS-tam v PTSD-tam			0,0426
			NS-veh v NS-tam			0,6325
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,3876
Glucocorticoids	Concentration	Two-way ANOVA	Stress	1 , 20	0,0006	0,9807
			Treatment	1 , 20	0,1060	0,7481
			Stress*Treatment	1 , 20	0,8038	0,3806
ORT	Exploration objects (s)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 35	10,3900	0,0027
			Treatment	1 , 35	0,3929	0,5348
			Stress*Treatment	1 , 35	0,0367	0,8491
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,0366
			NS-tam v PTSD-tam			0,0227
			NS-veh v NS-tam			0,7632
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,5612
	New object (%)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 35	0,8502	0,3628
			Treatment	1 , 35	1,1730	0,2862
			Stress*Treatment	1 , 35	4,8870	0,0337
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,3620
			NS-tam v PTSD-tam			0,0356
			NS-veh v NS-tam			0,4367
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,0239

Fig supp 2	Measurement	Statistical test	Comparisons	DDL	F	p-value
OF	Distance	Two-way ANOVA	Stress	1 , 51	28,0500	**0,0001**
			Treatment	1 , 51	**0,1441**	**0,7058**
			Stress*Treatment	1 , 51	0,6843	0,4120
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			**0,0025**
			NS-tam v PTSD-tam			0,0001
			NS-veh v NS-tam			0,4174
			PTSD-veh v PTSD-tam			**0,7415**
EPM	Open arms (s)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 51	2,0000	0,1633
			Treatment	1 , 51	0,1271	0,7230
			Stress*Treatment	1 , 51	0,1908	0,6641
	Distance (m)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 51	3,3540	0,0729
			Treatment	1 , 51	1,0150	0,3185
			Stress*Treatment	1 , 51	0,5998	0,4422
Free exploratrion	Object exploration (#)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 51	12,3200	0,0009
			Treatment	1 , 51	0,0230	0,8800
			Stress*Treatment	1 , 51	0,1100	0,7416
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,0283
			NS-tam v PTSD-tam			0,0093
			NS-veh v NS-tam			0,9018
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,7270
	New compartments (#)	Two-way ANOVA	Stress	1 , 51	28,6300	0,0001
			Treatment	1 , 51	0,0170	0,8967
			Stress*Treatment	1 , 51	1,6440	0,2056
		Post-hoc	NS-veh v PTSD-veh			0,0057
			NS-tam v PTSD-tam			0,0001
			NS-veh v NS-tam			0,3348
			PTSD-veh v PTSD-tam			0,4068
Glucocorticoids	Concentration	Two-way ANOVA	Stress	1 , 24	0,0110	0,9208
			Treatment	1 , 24	1,6100	0,2167
			Stress*Treatment	1 , 24	0,0573	0,8128
DCX	Total hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 16	0,5992	0,4502
			Treatment	1 , 16	0,7800	0,3903
			Stress*Treatment	1 , 16	0,6651	0,4267
	Dorsal hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 16	0,8931	0,3587
			Treatment	1 , 16	1,0470	0,3214
			Stress*Treatment	1 , 16	0,2096	0,6533
	Ventral hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 16	0,0668	0,7994
			Treatment	1 , 16	0,1421	0,7112
			Stress*Treatment	1 , 16	2,8080	0,1132
Maturation index	Total hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 16	0,2402	0,6307
			Treatment	1 , 16	2,5800	0,1278
			Stress*Treatment	1 , 16	0,2422	0,6293
	Dorsal hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 16	0,5325	0,4761
			Treatment	1 , 16	2,0110	0,1754
			Stress*Treatment	1 , 16	0,1330	0,7202
	Ventral hippocampus	Two-way ANOVA	Stress	1 , 16	0,2729	0,6086
			Treatment	1 , 16	0,3377	0,5693
			Stress*Treatment	1 , 16	0,0407	0,8427

Supplemental methods

Animals and experimental design

Male iBax mice aged 2-3months at the start of the experiments were used. The generation and characterization of the *Nes-CreER*^{T2} transgenic mouse line are already described in detail (Sahay et al. 2011). To induce *CreER*^{T2}-mediated recombination of *Bax* in neural stem cells in the adult brain, mice were given 55 mg/kg tamoxifen (20 mg mL^{-1}, T-5648, Sigma, St-Louis, MO, USA) intraperitoneally, once a day for 5 consecutive days, or 10 mL/kg body weight of corn oil for vehicle-treated mice. Animals were originally group-housed and kept under standard laboratory conditions (12/12 h light-dark cycle with lights on at 8:30 p.m. and room temperature at 22 ± 2 °C), however, mice which underwent surgeries were then kept isolated until the end of the experiment. Access to food and water was ad libitum.

Mice were divided into two groups depending on whether they had received the acute stress (foot-shocks: PTSD) or not (non-stressed: NS). All procedures were compliant with Directive 2010/63/EU guidelines on animal ethics (2016101813146705-7271, 2018031416553736-14078 and 2019092016424924-22128 approved by the ethical committee CEEvdl).

Experiment 1 (Figures 1-3 and supplemental Figures 1-2) : mice received the tamoxifen injection during 5 consecutive days at the age of 11 weeks and after a delay of either 2 weeks or 4 weeks they underwent the fear conditioning protocol and received two electric foot shock of 1,5mA (PTSD-like mice) or were just placed in the context without shock (non-stressed "NS") mice. After 2 weeks a battery of behavioral tests was done in order to evaluate anxiety and fear responses. Finally, mice were sacrificed 90 minutes after the re-exposition to the fear conditioning context and neuronal activity associated with fear responses was measured.

Experiment 2 (Figure 4): In order to evaluate the activity of the projections from the hippocampus to the infralimbic (IL) cortex, a retrograde study has been undertaken. Stereotaxic surgeries were done to mice aged of 10 weeks to inject the fluorescent retrobeads in the infralimbic cortex. After a two week period of surgery recovery mice received either the tamoxifen or vehicle injections during 5 consecutive days. Then, as previously describe the mice underwent the inescapable electric foot-shock fear conditioning protocol and memory and fear response were assessed. Finally, mice were sacrificed 90 minutes after the re-exposition to the conditioning context and neuronal activity was assessed.

Experiment 3 (Figure 5) : In order to evaluate the involvement of the hippocampal projections to the infralimbic cortex in the expression of fear responses and extinction, we optogeneticaly inhibited these projections during the extinction learning. Therefore, mice were injected with the rAAV2-CamkII-eNpHR3.0-eYFP viral vector in the ventral hippocampus and implanted with optic canula in the infralimbic cortex. Then, after 2 weeks recovery, they received the tamoxifen or vehicle injections. After 4 weeks they received the fear conditioning and were tested 3 weeks after for the fear recall, the extinction acquisition and the extinction recall. The optogenetic inhibition was applied during the fear extinction acquisition.

Openfield

The mice were placed in an arena of 33 cm of diameter for 7 minutes at a low luminosity (5 ± 1 lux). The exploratory behaviors were analyzed through the distance traveled (m) and the time spent in the center of the open-field. The movements of the mice were recorded and tracked with the software EthoVision XT (Noldus Information Technology, Netherlands) to generate individual heatmaps, color-coded for position frequencies over the duration of the test.

Elevated plus maze

The apparatus consisted of a cross-shape maze composed of 4 orthogonal arms (28x5cm each) originating from a central place of 5x5cm and elevated by 40cm from the ground; two arms were closed while the two other ones were open to the environment. The mice were gently placed with the head in the central area which allowed them to see the open and closed arms entrance, then the exploratory behaviors were analyzed during 5 minutes at a luminosity of 100 Lux. The time spent in closed and open arms as well as the distance moved were recorded. The movements of the mice were recorded and tracked with the software EthoVision XT (Noldus Information Technology, Netherlands) to generate individual heatmaps, color-coded for position frequencies over the duration of the test.

Object recognition test
The protocol employed was based on guidelines by Leger et al. (Leger et al. 2013). The first day the mice were habituated to an empty, dimly lit (5 ± 1 lux) circle open-field of 33 cm of diameter for 7 min. the second day, the mice were familiarized with two identical objects placed on the walls of the open-field (either moon or butterfly) at 3cm from the ground to allow mice to explore them easily. The mice were removed from the apparatus when 15 sec of exploration were cumulated on the identical objects. Following a 1-hour inter-session interval, the memory trace was assessed during the retrieval session: one familiar object was swapped (e.g., moon into butterfly) and remembering the familiar objects was assumed when the novel object was preferentially explored (Leger et al. 2013).The retrieval session lasted up to 5 min, and time of object exploration was measured.

Free exploration test (Cue exposure)
The test was conducted as previously described (Griebel et al. 1993), The apparatus consisted of a plastic box of 30 x 20cm, composed of six equal compartments (10 x 10cm) all interconnected by small doors. The device can be temporary divided in order to have two separate areas of 3 connected compartments lengthwise. At the beginning of the procedure the apparatus was divided by half and mice were placed in the three "familiar compartments" with litter, free access to food and water, this familiarization phase lasted 24 hours. Then, the partition was removed without removing the mice and the mice could access the new compartments. The exploratory behaviors were recorded during 10 minutes in red light. Additionally, to evaluate the generalization of the fear response, we placed a contextual reminder of the shock context, a gray-colored polyhedron, in one of the new compartments. Anxiety behaviors were assessed through the number of entries and time spent in the familiar and new compartment as well as the frequency of attempts to enter an unfamiliar compartment followed by avoidance responses (avoidance behaviors). Moreover, exploration of the shock's reminder cue was also measured through sniffing frequency and time.

Foot-shock conditioning and optogenetic inhibition.
Mice underwent a inescapable foot-shock conditioning of high intensity, in order to model PTSD (Siegmund and Wotjak 2007; Bienvenu et al. 2021). The protocol was described to produce PTSD-like symptoms, among them sleep disturbance, memory deficits, avoidance and generalization of fear (Legrand et al. 2019; Urani et al. 2011; Siegmund and Wotjak 2007). Briefly, mice were placed in an apparatus of 15 x 15cm with a grid floor, with walls made of plexiglas (two of them were opaque while the other ones were transparent) and with a cue, a gray-colored polyhedron. After 190 sec of free exploration, two foot-shocks (1.5mA and 2-sec long) were administered at a 6-sec interval through a grid floor. The mice returned to their home cage 60 sec after the shocks. At day 22 after the foot-shocks, mice were placed in the shocking chamber and thus re-exposed to the conditioned context without any shock. Depending on the experiments, mice were re-exposed during either 10 or 15 minutes to evaluate fear recall/early extinction (experiment 1 and 2) or extinction learning (experiment 3). Freezing, the hallmark behavior of fear expression, was recorded: the latency to freeze and the total duration of freezing were analyzed.
For the optogenetic inhibition experiments, during the re-exposure the optical fiber implanted into the IL was connected to the laser stimulator, and yellow light was delivered. Briefly, the mice were placed in the shock context and were allowed to freely move during 5 minutes without any optical stimulation to measure the basal level of freezing and evaluate the fear recall. Then the light was turned on for up to 10 minutes during the extinction learning. Finally, mice were re-exposed to the context on day 23 for 5 minutes without any optical illumination to evaluate the recall of extinction and the effect of optogenetic inhibition of the CA1v-IL projections on extinction consolidation.

Corticosterone levels

Blood was collected 5 minutes after the fear recall (experiment 1), blood was then centrifuged and plasma levels of corticosterone were assessed through Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) Kit (Enzo Life Sciences, AG, Switzerland).

immunolabelling
At the end of the experiments, mice were injected with an overdose of pentobarbital solution (100 mg/kg, Dolethal®, Vetoquinol, Lure, France) then transcardially perfused with 50 ml of heparin saline solution to remove blood, followed by 100ml of 4% paraformaldehyde (PFA) in phosphate buffer 0,1M solution to fix the brain. After that, brains were extracted and placed overnight in PFA 4% solution, then cryoprotected in sucrose solution (20%) and stored at 4 C°. For immunochemistry, brains were cut into

30-µm coronal sections with a cooled microtome (−20° Celsius, Leica CM 3050 S, Paris, France). Free-floating immunochemistry against doublecortin (DCX) and c-Fos were carried. For immunohistochemistry, brain sections were rinsed 10 minutes with phosphate-buffered saline 0,1M (PBS) then, incubate with H2O2 solution for endogenous peroxydase blockade (20 min, 50% EtOH, 1% H2O2). After, sections were incubated in blocking solution, 0,5 % triton X-100 and 4% normal donkey serum (NDS) in PBS 0,1M for 90 minutes at room temperature. Then, incubation with primary antibodies was carried out at 4 C° for 48 hours (DCX antibody 1:500 dilution, SC-5680, or c-Fos antibody 1:1000, SC-52-G, Santa Cruz Biotechnologies, Dallas, TX USA). Following 3 washes of 10 minutes each in PBS, sections were incubated with secondary antibodies (Biotin-SP-conjugated AffiniPure donkey anti-goat IgG, 1:500 dilution, Jackson ImmunoResearch, Cambridge, UK) in blocking solution for 2 hours at room temperature. Finally, a standard protocol was used with 1-h 1%-avidin/1%-biotin complex (Vectastain Elite ABC kit, ThermoFisher, Waltham, MA USA) and 3,3′-di-amino-benzidine revelation (SIGMAFAST™ DAB tablets, Sigma-Aldrich Corp., St Louis, MO, USA) for 3 minutes.

For immunofluorescence: first, a heat antigen retrieval in citrate buffer (10mM, pH=6) was performed on brain slices for 10 min at 95 C°. After, brain sections were rinsed 10 minutes with PBS 0,1M, then, sections were incubated in blocking solution, for 90 minutes at room temperature. Incubation with primary antibodies was carried out at 4 C° for 48 hours (c-Fos antibody 1:1500 dilution, SC-52-G, Santa Cruz Biotechnologies, Dallas, TX USA). Following 3 washes of 10 minutes each in PBS, sections were incubated with secondary antibodies (Donkey anti-goat Alexa Fluor647, 1:500 dilution, ab150131 ; Abcam, Cambridge, UK) in blocking solution for 2 hours at room temperature. Finally, slices were mounted onto slides, recovered with Vectashield® mounting medium (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) and stored at 4 C°.

The immunolabelled sections were observed under a Zeiss Z.2 Imager microscope in emitted-light mode. For the DCX labelling, cells were counted in the dentate gyrus (DG), at x20 magnificence. An unbiased and blinded protocol was used to count the DCX labelled cells in the granule cell layer of the DG along the septotemporal axis. For quantification, 7 matched sections have been selected for each mouse (4 sections for dorsal hippocampus from bregma -1,3 to -1.8 mm, and 3 sections for ventral hippocampus from bregma -3.3 to -3,6 mm) and DCX cells were expressed as normalized cellular densities (DCX cells/mm2). Additionally, to evaluate the maturation, DCX cells with at least tertiary dendrites were counted, the maturation index was then expressed as the ratio of DCX cells with at least tertiary dendrites over the total number of DCX cells. For c-Fos labeling, images of 4–6 representative fields of area of interest were taken at x10 magnificence and Z-stacked. Then, images were transferred to the ImageJ software, converted into 8-bit format and a binary mask 60% of background's mean gray value.

Quantifications of retrograde labeled cells in the CA1v

Retrobeads were injected in the IL cortex to visualize the projections from the ventral CA1 of the hippocampus to the IL. For each mouse, 4 matched sections of the ventral CA1 were taken at x20 magnificence and z-stacked, then the cells labeled with retrobeads were counted. The mice were sacrificed ninety minutes after the fear recall test and brain slices were c-Fos labeled. The density of cells expressing the retrobeads which were c-Fos positives were analyzed, reflecting the activated projections.

Stereotaxic virus injection and canula implantation

8 to 10 week old mice underwent stereotaxic surgery either for retrobeads injections or virus injections and canula implantation for the optogenetic experiment (Figure 4a and 5a). The mice received an analgesic injection (buprenorphine 0.1mg/kg, s.c., Buprecare®) and then were placed in the anesthesia chamber, and the anesthesia was induced with 4% isoflurane and then was maintained with 1-1.5% isoflurane. Once totally anesthetized, which was checked with the absence of the tail-pinch reflex, the skull of the mice was shaved and a local anesthetic (Lidocaïne, Xylovet®) was applied on the skin before the incision. The mice were then positioned in the stereotaxic frame and ophthalmic gel was applied to avoid eye drying. After the incision, small bilateral or unilateral craniotomies were done at the given coordinates for the injection in the CA1v and the IL cortex. For the injection, the needle was gently introduced in the brain according to the right coordinates (AP:+1.75, ML:0.35, DV:2.8 for the IL and AP:+3.5, ML:3.5, DV:3.6 for the CA1v), after a delay of 10 minutes, 0.4µl of the retrobeads or rAAV2-CaMKIIa-eYFP (control) or rAAV2-CamkII-eNpHR3.0-eYFP (halorhodopsin) viral vector solution were infused at a rate of 0.05 µl/min with a Gastight Hamilton micro syringe of 10µl (33G). After an additional 10 minutes delay to allow for the solution diffusion, the needle was slowly withdrawn from the brain. For

optogenetic inhibition experiment, an optic canulae (200µm) was implanted in the IL cortex (AP:+1.75, DV:2.5) and fixed with dental cement. Finally, the incision was closed with surgical suturing and the mice was given analgesic (buprenorphine 0.1mg/kg, s.c., Buprecare®) and antibiotics (Metacam® 2mg/kg).

Data analysis

For the first experiment, data were analyzed using ordinary two-way ANOVAs followed by a Fisher *post hoc* test when needed for multiple comparisons (only when $p < 0.05$). For the behavioral tests as well as DCX and c-Fos quantification, we evaluated the effect of treatment (tamoxifen or vehicle) and stress (PTSD or non-stressed, "NS"); relevant comparisons were considered NS *vs* PTSD (e.g. NS Veh *vs* PTSD Veh and NS Tam *vs* PTSD Tam), treated *vs* untreated (e.g. PTSD Veh *vs* PTSD Tam and NS Veh *vs* NS Tam). For the retrobeads and optogenetics inhibition, mixed-factor two-way ANOVAs (repeated measures) were used to analyze the extinction with PTSD and treatment as categorical factors, as well as the sessions. Remaining data were processed with t-tests, for the double labelling c-Fos/retrobeads we compared groups according to the treatment. All results are presented as mean ± SEM.

Supplemental figures

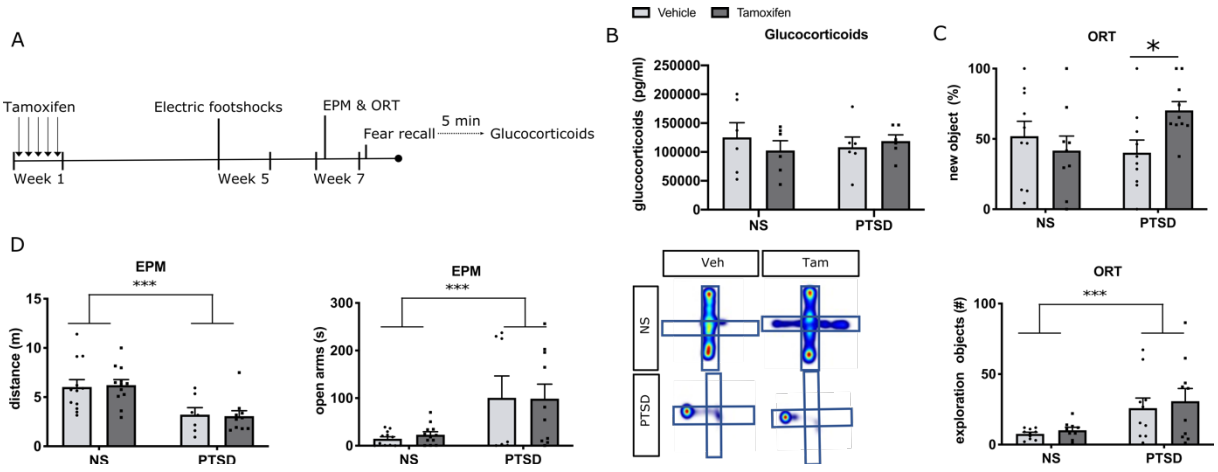


***Figure sup 1**: : Tamoxifen injection 4 weeks before the inescapable electric foot-shocks. Modifications induced by inescapable foot-shocks (PTSD mice) and tamoxifen on release of stress hormones (B) and on behaviors (C-D). (A) Schematic representation of the experimental design. (B) Inescapable foot-shocks and tamoxifen injections did not induced difference in the glucocorticoids concentration between groups when mice were re-exposed to the context (fear recall). (C) The stress did not elicit memory deficits in the object recognition test but induced an increase of exploration of both objects. However, PTSD-tamoxifen explored significantly more the new object than PTSD-vehicle mice. (D) In the EPM test we observed a main effect of stress, PTSD mice explored less the open arms and the total device compared to non-stressed mice, this effect was not reversed by tamoxifen. ANOVA, followed by post hoc multiple comparisons when necessary. *: p<0,05; ***: p<0,001; PTSD: post-traumatic stress disorder (inescapable foot-shocks); NS: non-stressed ; EPM: elevated plus maze; ORT: object recognition test ; VEH: vehicle ; TAM: tamoxifen.*

First, we measured the level of glucocorticoids released during the fear recall, however, we did not observe an effect of foot-shock stress or tamoxifen (Stress: $F_{(1,20)}$=0.0006,p=0.9807 ; Treatment: $F_{(1,20)}$=0.106,p=0.7481 ; Figure sup 1B).

Additionally, memory capacities were assessed in the novel object recognition paradigm. Interestingly, we observed that PTSD-tamoxifen mice spent more time exploring the novel object than the PTSD-vehicle mice (Stress x treatment: $F_{(1,35)}$=4.887,p=0.0337 ; post-hoc: p=0.239 ; Figure sup 1C), reflecting a higher memory retention. This was not explained by a decreased exploratory behavior, all PTSD mice whether they received vehicle or tamoxifen had an equal total exploration time of both objects (Treatment: $F_{(1,35)}$=0.3929,p=0.5346 ; post-hoc: p=0.5612 ; Figure sup 1C). Nevertheless, we could observe that stress induced an increase of exploration of both objects compared to non-stressed mice, regardless of the treatment (Stress: $F_{(1,35)}$=10.39,p=0.0027).

Finally, we observed a significant main effect of stress in the elevated plus maze (Figure sup 1D) for the time spent in open arms and the exploration distance (distance: $F_{(1,37)}$=19.710,p=0.0001; open arms: $F_{(1,37)}$=13.040,p=0.001). Indeed, PTDS-like mice spent more time in open arms (NS-veh vs PTSD-veh p=0.014; NS-tam vs PTSD-tam p=0.016) and

explored less (NS-veh vs PTSD-veh p=0.008; NS-tam vs PTSD-tam p=0.001), regardless of the treatment (Treatment : distance: $F_{(1,37)}$=0.001,p=0.980; open arms: $F_{(1,37)}$=0.023,p=0.880).

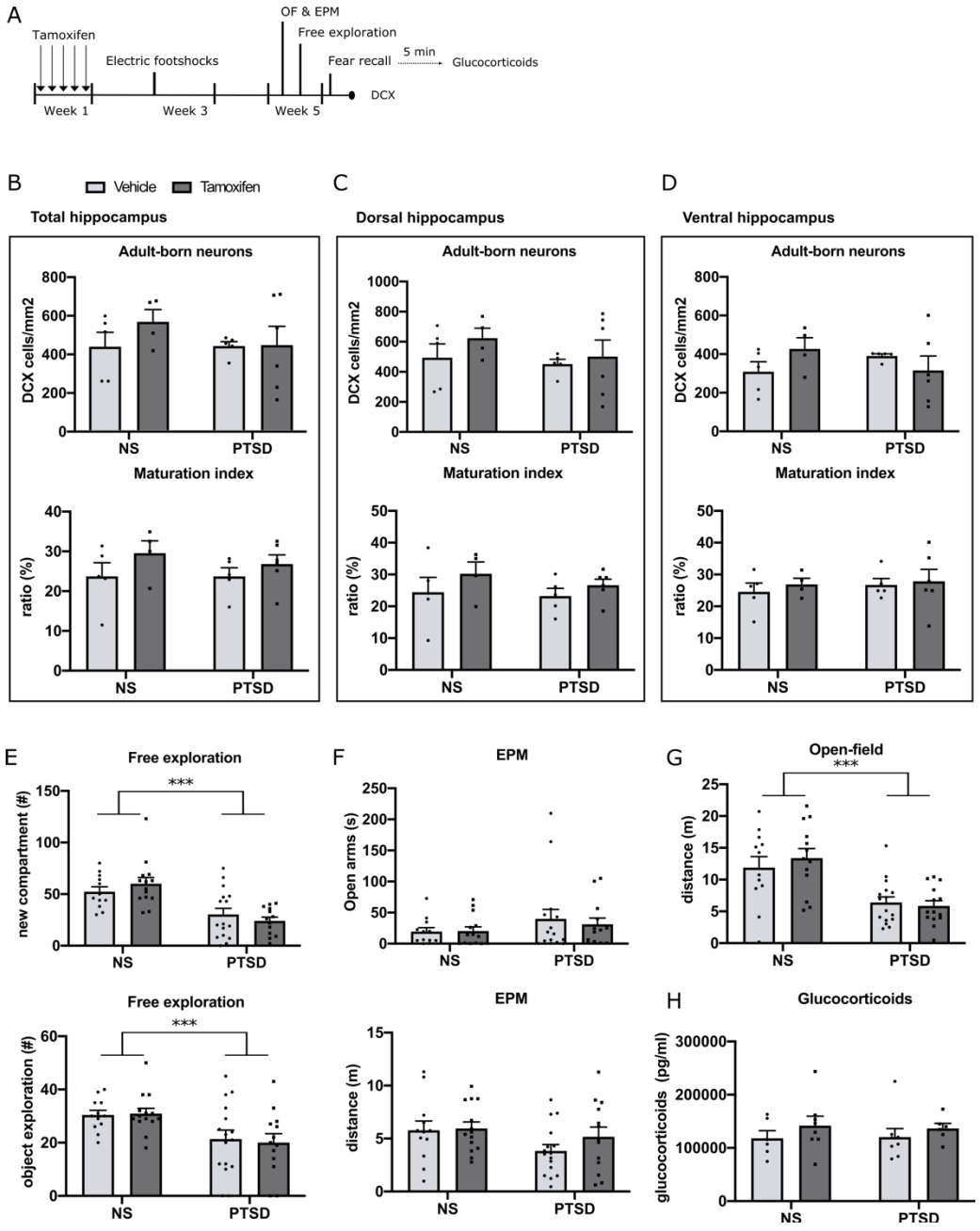


Figure sup 2*: : Tamoxifen injection 2 weeks before the inescapable electric foot-shocks. Modifications induced by inescapable foot-shocks (PTSD mice) and tamoxifen on hippocampal neurogenesis (B-D), on associative and non-associative memory (E-G) and on release of stress hormones (H). (A) Schematic representation of the experimental design. (B-D) inescapable foot-shocks and Tamoxifen injections did not induce modifications of total DCX cells or maturation. (E-G) The inescapable foot-shocks elicited abnormal behaviors which were not reversed by tamoxifen injections in the free exploration (E), EPM (F) and OF (G). (H) When re-exposed to the context (fear recall) no difference in glucocorticoids concentration were observed between groups. ANOVA, followed by post hoc multiple comparisons when necessary. *: p<0.05; **: p<0.01 ; ***: p<0.001 PTSD: post-traumatic stress disorder (inescapable foot-shocks); NS: non-stressed ; OF: open-field test; EPM: elevated plus maze.*

In order to evaluate the effect of adult-born neurons at different ages on stress resilience we injected tamoxifen 2 weeks before the inescapable electric foot-shocks protocol and we evaluated the effect of Bax deletion and acute stress on AHN and on behavioral dimensions usually impaired in PTSD.

No effect of stress or treatment was observed in the total density of DCX positive cells in mice which received the tamoxifen two weeks before the inescapable electric foot-shock, either in the total hippocampus (Stress: $F_{(1,16)}$=0.5992, p=0.4502 ; Treatment: $F_{(1,16)}$=0.7799, p=0.3903 ; f Figure sup 2B), in the dorsal hippocampus (Stress: $F_{(1,16)}$=0.8931, p=0.3587 ; Treatment: $F_{(1,16)}$=1.047, p=0.3214 ; Figure sup 2C) or in the ventral hippocampus (Stress: $F_{(1,16)}$=0.0667, p=0.7994 ; Treatment: $F_{(1,16)}$=0.1421, p=0.7112 ; Figure sup 2D). Similarly, no effect of stress or treatment was observed when comparing the proportion of DCX positive cells with at least tertiary dendrites in the total (Stress: $F_{(1,16)}$=0.2402, p=0.6307, Treatment: $F_{(1,16)}$=2.58, p=0.1278 ; Figure sup 2B), dorsal (Stress: $F_{(1,16)}$=0.5325, p=0.4761 ; Treatment: $F_{(1,16)}$=2.011, p=0.1754 ; Figure sup 2C) or ventral hippocampus (Stress: $F_{(1,16)}$=0.2729, p=0.6086 ; Treatment: $F_{(1,16)}$=0.3377, p=0.5693 ; Figure sup 2D).

Further investigations on behaviours revealed that stress decreased the exploratory behaviors of a novel environment in the open-field (Stress: $F_{(1,51)}$=28.05, p=0.0001 ; Figure G) and in the free exploration test (Stress: $F_{(1,51)}$=28.63, p=0.0001 ; Figure E), regardless of the treatment (OF treatment: $F_{(1,51)}$=0.144, p=0.7058; Free exploration treatment: $F_{(1,51)}$=0.01703, p=0.8967). In the free exploration test, the exploration of a cue reminder of the context where mice received the shocks was diminished in stressed mice compared to non-stressed mice (Stress: $F_{(1,51)}$=12.32, p=0.0009), in either vehicle and tamoxifen groups (Treatment: $F_{(1,51)}$=0.02301, p=0.8800 ; Figure sup 2E).

Surprisingly, in the EPM test, we observed no effect of stress (Stress: $F_{(1,51)}$=3.354, p=0.0729) and treatment (Treatment: $F_{(1,51)}$=1.015, p=0.3185) in the total distance as well as no effect of either stress (Stress: $F_{(1,51)}$=2.000, p=0.1633) and treatment for the time spent in open arms (Treatment: $F_{(1,51)}$=0.1271, p=0.723 ; Figure sup 2F).

Finally, we measured the concentration of glucocorticoids released during the fear recall and no difference between groups was observed (Stress: $F_{(1,24)}$=0.011,p=0.9218 ; Treatment: $F_{(1,24)}$=1.61,p=0.2167; Figure sup 2H).

Discussion

L'objectif principal de ce projet de thèse était d'évaluer l'effet d'une augmentation de la neurogenèse hippocampique adulte (NHA) sur la résilience au stress chronique et aigu. La NHA a été de nombreuses fois associée à la régulation des émotions et à l'analyse contextuelle nécessaire à la mise en place de réponses comportementales adaptées. Pour cette raison, nous avons tenté d'observer si une stimulation de la NHA avant un stress permettait de protéger contre l'apparition des symptômes et quels étaient les corrélats neuronaux associés à cette résilience dans un modèle de dépression majeure (DM) et dans un modèle de trouble de stress post traumatique (TSPT). En effet, bien que souvent étudiée à travers son influence dans la réponse au stress chronique et de ses effets antidépresseurs, l'implication de la NHA dans des modèles de TSPT reste moins étudiée. Par ailleurs, la majorité des recherches sur l'implication de la NHA dans la DM se sont focalisées sur son rôle dans le traitement des symptômes anxio-dépressifs une fois ceux-ci apparus. Notre but était donc d'évaluer l'effet d'une stimulation de la NHA avant l'occurrence d'un stress chronique sur la résilience à développer des symptômes dépressifs ainsi que son effet sur les troubles cognitifs souvent présents en clinique. De façon similaire pour la DM et le TSPT, les traitements actuels ne sont encore pas suffisamment efficaces dans de nombreuses situations, ainsi une connaissance plus approfondie des mécanismes liés à la résilience au stress est une voie prometteuse dans le développement de thérapies alternatives.

Ablation du gène pro-apoptotique Bax dans les cellules souches neuronales

La majorité des études qui se sont penchées sur l'effet d'une augmentation de la NHA ont utilisé des moyens indirects, notamment via l'enrichissement, l'exercice physique ou via l'administration de molécules pharmacologiques, comme les antidépresseurs (2, 460, 504, 540, 560–562). L'un des principaux enjeux de notre projet était ainsi dans un premier temps d'amplifier la NHA de manière spécifique, afin de s'affranchir des potentiels effets métaboliques et neuronaux induits par les méthodes indirectes pouvant modifier les comportements évalués. Nous avons donc utilisé une souche de souris transgénique (iBax), permettant d'induire de

façon sélective une augmentation de la survie des neurones immatures, suite à l'ablation du gène pro-apoptotique Bax via l'activation de la recombinase CreERT2 par le tamoxifène (4, 5, 11, 12, 449, 451). Nous avons ainsi stimulé la NHA avant l'occurrence d'un stress aigu ou chronique afin de mesurer l'impact de la NHA sur la résilience au stress.

La délétion du gène Bax induit une augmentation de la survie des nouveaux neurones et de leur maturation dans un modèle animal de TSPT

Tout d'abord, dans l'expérience dans laquelle les souris ont reçu les injections de tamoxifène 2 semaines avant les chocs imprédictibles de forte intensité, nous n'avons pas observé de changement de la NHA. Cependant, lorsque les injections de tamoxifène ont été réalisées 4 semaines avant les chocs imprédictibles, nous avons observé une augmentation du nombre total de nouveaux neurones ainsi que de leur maturation, reflétée par le nombre de nouveaux neurones avec au moins des dendrites tertiaires. Ces résultats sont en accord avec les études précédentes ayant utilisé ce modèle iBax. En effet, il semble qu'il faille un certain délai afin d'observer une différence significative de la densité des nouveaux neurones exprimant la doublecortine suite à l'injection de tamoxifène (4). Il faut rappeler que le gène pro-apoptotique Bax induit l'entrée en apoptose des nouveaux neurones tout au long du premier mois de leur vie (563). Ainsi, une période de latence est probablement nécessaire afin d'observer une augmentation significative liée à la survie forcée de ces nouveaux neurones. De plus, l'ablation du gène Bax est induite sélectivement dans les cellules exprimant la nestine, celle-ci est présente dans les cellules souches de type I quiescentes et actives, ayant respectivement une prolifération lente et rapide. L'augmentation du nombre de nouveaux neurones serait donc progressive en fonction de la vitesse de prolifération des cellules souches neuronales. Néanmoins, il a été montré dans une étude précédente qu'à partir de 4 semaines après l'injection de tamoxifène on pouvait déjà observer une augmentation de l'intégration de ces nouveaux neurones notamment via une augmentation de la potentialisation à long terme dépendante de la NHA et de la maturation (4). De manière assez surprenante, alors que nous observons une augmentation du nombre total de nouveaux neurones chez les souris non stressées traitées au tamoxifène, cet effet n'est pas retrouvé chez les souris ayant reçu les chocs électriques imprédictibles. Par ailleurs, le stress ne semble pas avoir induit de réduction de la NHA chez les souris contrôles ayant reçu la solution vehicule, en contradiction avec certaines études ayant relevé une altération de la NHA suite à un stress aigu (433, 436, 564). Néanmoins, les données sont parfois hétérogènes concernant l'effet d'un stress sur la NHA et bien qu'il soit généralement admis que le stress chronique diminue la prolifération, la survie et la maturation des nouveaux neurones (290, 369, 427, 431, 437, 475, 565–568), l'effet d'un stress intense reste plus difficile à déterminer (430–432). L'une des raisons possibles afin d'expliquer la diminution de la survie observée à la suite du stress seulement chez les souris ayant reçu le tamoxifène est que les

nouveaux neurones dont la survie a été forcée peuvent être plus sensibles au stress aigu lors de leurs premières semaines de vie. L'apoptose dépendante de Bax est un mécanisme physiologique qui vise à éliminer les neurones n'étant pas intégrés fonctionnellement dans les réseaux, il s'agit d'un mécanisme de sélection naturelle. En effet, la survie des nouveaux neurones est dépendante de leur activité et donc de leur recrutement (457). À la suite de l'ablation de Bax, ces neurones moins intégrés sont malgré tout forcés à survivre, le stress pourrait donc jouer un rôle de sélection dans ce cas, éliminant les nouveaux neurones peu intégrés au moment des chocs électriques. Néanmoins, nous avons pu observer chez les souris TSPT ayant reçu le tamoxifène une augmentation de la maturation des nouveaux neurones significative. Ainsi, les effets comportementaux observés par la suite sont potentiellement le résultat d'une augmentation du recrutement de ces nouveaux neurones plus matures, plus que le résultat d'un changement purement quantitatif de la NHA.

La délétion du gène Bax induit une augmentation de la survie des nouveaux neurones et de leur maturation dans un modèle de DM

L'ablation du gène pro-apoptotique Bax dans les cellules souches a induit une augmentation de la survie ainsi que de la maturation des neurones immatures dans l'hippocampe chez les souris stressées et non stressées. Nos résultats sont en concordance avec les études précédentes ayant utilisé ce modèle transgénique et avec les résultats que nous avons obtenus précédemment dans le modèle de TSPT. De manière intéressante, nous avons observé qu'un stress chronique de 4 semaines provoque une diminution significative de la survie neuronale dans l'hippocampe dorsal, qui tend à être contrecarré par l'injection de tamoxifène bien que cela ne soit pas significatif. Curieusement, cet effet du stress n'est pas retrouvé dans l'hippocampe ventral. Cela peut s'expliquer par le fait que notre protocole de stress n'ait pas été assez long ou intense pour impacter significativement la NHA ventrale. En effet, la plupart des études utilisant le modèle de stress chronique imprédictible (UCMS) et ayant observé un effet net sur la NHA ont mis en place un protocole d'UCMS de 6 à 8 semaines (11, 12, 303). De plus, puisque l'enrichissement augmente la survie et l'intégration des nouveaux neurones immatures (420, 422, 475) et afin de potentialiser la survie et l'intégration des neurones immatures suite à l'ablation du gène Bax, nous avons hébergé les souris dans des cages enrichies, comme cela a déjà été mis en place précédemment (4). En contrepartie, cela a possiblement eu un effet protecteur chez les souris stressées, diminuant ainsi l'impact négatif du stress sur la NHA ventrale. Néanmoins, quelle que soit la zone observée et le stress, l'augmentation de la maturation de neurones immatures est présente chez les souris tamoxifène.

Dans nos deux protocoles de stress, aigu et chronique, la délétion du gène Bax a ainsi induit une augmentation de l'intégration fonctionnelle des nouveaux neurones dans les circuits préexistants de l'hippocampe, sous-tendant possiblement un effet comportemental. La NHA (476, 569–571), comme l'hippocampe de manière générale (385, 462, 572, 573) se distingue par une dissociation fonctionnelle à travers un axe dorso-ventral, alors que la partie dorsale est plus impliquée dans les fonctions cognitives, la partie ventrale joue un rôle essentiel dans la régulation des émotions et du stress. Ainsi, une élévation de la NHA dans la partie dorsale aurait potentiellement un impact sur les fonctions exécutives et la stimulation de la partie ventrale pourrait possiblement influencer les comportements anxiodépressifs retrouvés dans la DM et le TSPT (476, 487). Comme précédemment révélé, l'injection de tamoxifène outre le fait d'augmenter le nombre total de nouveaux neurones, induit aussi et de manière plus significative une augmentation de la maturation de ces neurones. Il est donc probable qu'au-delà d'une simple augmentation de la survie, l'ablation du gène Bax provoque une intégration plus importante de ces nouveaux neurones au sein du circuit du DG, favorisant de fait leur recrutement dans les fonctions sous-tendues par l'hippocampe ainsi qu'une réorganisation synaptique des réseaux hippocampiques. Une étude approfondie des conséquences de l'ablation du gène Bax sur les nouveaux neurones par l'équipe de Sahay et collègues a déterminé que cela augmentait leur survie et leur maturation comme observées dans notre étude, sans pour autant modifier la vitesse de prolifération, la structure des dendrites ou encore la croissance axonale. De plus, le poids des souris, leur architecture cérébrale ainsi que le volume et la morphologie du DG ne semblaient pas impactés. Néanmoins, la délétion du gène Bax dans les cellules souches (CS) a entrainé une augmentation de la potentialisation à long terme dépendante des nouveaux neurones dans le DG ainsi qu'une diminution de l'excitabilité des cellules granulaires matures du DG, ce qui suggère que ces nouveaux neurones s'intègreraient bien fonctionnellement dans les réseaux préexistants et modifieraient l'activité de l'hippocampe (4, 449). Dans notre modèle, l'expression de la recombinase CreERT2 est sous le contrôle de la nestine, protéine exprimée dans les CS. Cependant, à ce stade ces CS sont encore multipotentes, elles ont donc la capacité de donner naissance à des cellules neuronales et en moindre proportion à des cellules gliales. L'une des limitations de notre étude est que nous n'avons pas mesuré l'impact de l'ablation de Bax sur la proportion finale de neurones et cellules gliales. Or, de nombreuses études ont mis en avant des perturbations significatives de la glie dans les pathologies liées au stress, notamment dans le TSPT et la DM (365, 366, 574). Néanmoins, de précédentes analyses sur ce modèle transgénique iBax ont démontré qu'il n'y avait pas de différence concernant la proportion de CS s'étant différenciées en cellules gliales ou neuronales à la suite de l'ablation du gène Bax (4, 5). Nous avons ainsi supposé que les résultats comportementaux observés dans notre étude ne sont pas liés à une modification de la répartition des différentes populations cellulaires. Toutefois, une augmentation de la densité totale de cellules gliales pourrait avoir un impact sur les comportements, il serait donc intéressant de mesurer cela. Enfin, le tamoxifène ici utilisé

afin d'activer le système CreERT2-Lox permettant la délétion du gène Bax, est un agoniste des récepteurs aux œstrogènes. Or des études ont rapporté un effet des niveaux d'œstrogènes sur la NHA (575, 576). Cependant, ce modèle transgénique, basé sur l'activation de la recombinase par le tamoxifène, est un modèle maintenant couramment utilisé, une étude a ainsi vérifié que le tamoxifène n'induisait pas d'effets indésirables propres sur l'anxiété et la NHA. Cette étude a révélé que l'administration de tamoxifène dans un modèle murin transgénique CreERT2-Lox n'induisait pas de modification de la NHA *per se*, ni d'effet sur l'anxiété dans l'open-field et le labyrinthe en croix surélevé ou la mémoire spatiale évaluée dans la piscine de Morris (577). De même, des études préliminaires dans notre laboratoire ont permis de mettre en évidence que lorsque les souris ne présentaient pas d'expression de la recombinase nécessaire à l'ablation de Bax, l'injection de tamoxifène n'induisait pas d'effet sur l'anxiété et la NHA. Ensemble, ces données de la littérature suggèrent que les résultats observés dans nos études ne sont pas liés à des effets secondaires autres que la délétion du gène Bax et de son impact sur la survie et la maturation des nouveaux neurones. Il est important de rappeler que l'hippocampe n'est pas la seule zone dans laquelle on retrouve une neurogenèse adulte, on peut citer notamment la seconde zone importante de neurogenèse qui est la SVZ du bulbe olfactif, ainsi que des zones plus annexes comme l'hypothalamus (407), l'amygdale (578), la matière blanche (579) et le cortex (564). Nous n'avons pas évalué la neurogenèse dans ces régions, il est ainsi possible que la délétion du gène Bax dans les cellules souches et progénitrices dans ces zones ait entrainé une augmentation de la survie neuronale et ainsi des effets neurophysiologiques. D'ailleurs, dans le modèle iBax, il existe une augmentation de la neurogenèse dans la SVZ (4) mais pas dans l'hypothalamus (5). La neurogenèse du bulbe olfactif semble particulièrement impliquée dans les tâches associées à l'olfaction. Ainsi, dans notre protocole, nous avons tenté d'éviter d'associer des stimuli olfactifs durant les différentes tâches comportementales afin d'appliquer des procédures se focalisant sur les indices contextuels et spatiaux, donc principalement hippocampo-dépendantes. L'amygdale étant une région d'une grande importance dans les réponses de peur et le conditionnement, une augmentation du nombre de neurones dans cette zone pourrait potentiellement avoir des effets notables sur nos modèles de DM et TSPT. D'ailleurs, une diminution des nouveaux neurones dans l'amygdale est associée à une persistance d'un conditionnement de peur alors qu'un traitement à la fluoxétine, normalisant la neurogenèse amygdalienne, permet de diminuer la persistance des réponses de peur conditionnées (580). Le rôle fonctionnel de cette neurogenèse de l'amygdale reste élusif, nous ne pouvons donc pas conclure sur le fait que cela ait eu un impact ou non sur nos résultats, néanmoins une analyse des taux de neurogenèse dans cette région présenterait un intérêt. Afin de s'affranchir des effets d'une neurogenèse non-spécifique à l'hippocampe, l'utilisation de techniques permettant de cibler le DG seraient préférables. Par exemple, l'induction de la délétion du gène Bax seulement dans l'hippocampe via l'utilisation de vecteurs viraux pouvant induire l'expression de la recombinase dans les cellules souches seulement au ni-

veau du site d'injection permettrait une étude plus spécifique du rôle de la NHA dans nos modèles.

Augmentation de la NHA dans un modèle de TSPT

La stimulation de la NHA induit une résilience au stress aigu

À la suite de la stimulation de la NHA les souris ont suivi un protocole de conditionnement de peur conditionnée contextuelle de forte intensité induit par des chocs électriques imprédictibles, censé mimer les symptômes retrouvés dans le TSPT (6, 8, 9, 99, 253). En premier lieu, nous avons étudié l'effet d'une ablation de Bax 2 semaines avant le stress sur l'apparition des comportements anxieux. Le stress a induit une augmentation des comportements anxieux dans l'open-field, l'EPM et l'exploration libre. Cependant nous n'avons observé aucune différence chez les souris traitées au tamoxifène. De manière assez intéressante, aucune augmentation de la NHA n'a été observée chez ces souris. Ces résultats suggèrent que l'injection du tamoxifène et l'ablation du gène Bax seul ne semble pas avoir d'effet sur les comportements si cela n'est pas associé à une augmentation significative de la survie des nouveaux neurones. Dans un second temps, la même expérience a été réalisée en induisant l'ablation du gène Bax cette fois-ci 4 semaines avant le stress. Une fois de plus, le stress a induit le développement de symptômes anxieux dans l'open-field, l'EPM et l'exploration libre. Cependant, l'ablation du gène Bax, ici associée à une stimulation de la NHA, a diminué l'expression de ces comportements. En effet, d'une part, il n'y a pas d'effet du stress chez les souris ayant une stimulation de la NHA dans l'open-field et l'exploration libre. De plus, les souris stressées traitées au tamoxifène comparées aux souris vehicule stressées présentent une diminution de l'anxiété et de l'évitement d'un objet rappel du trauma. La stimulation de la NHA semble ainsi avoir permis de réduire l'apparition d'un phénotype anxieux suite au stress aigu. Outre l'anxiété accrue, l'une des altérations les plus caractéristiques dans le TSPT est un défaut d'extinction des réponses de peur. De fait, nous avons évalué les réponses de peur en réexposant les souris au contexte conditionné 3 semaines après les chocs électriques imprédictibles. Nous avons ainsi observé que les souris stressées présentent une augmentation des réponses de peur comparées aux souris non stressées quels que soient les niveaux de NHA. Néanmoins, cette réponse est plus faible chez les souris avec une stimulation de la NHA. De manière surprenante, alors que la ré-exposition entraine l'expression d'une réponse de freezing chez les souris ayant reçu les chocs électriques, cette réponse de peur n'est pas associée à des changements de libération de glucocorticoïdes.
Il est possible que les niveaux cortisolémiques de base aient été modifiés à la suite du stress aigu induit par les chocs électriques imprédictibles ,puisqu'on retrouve souvent une hypocortisolémie basale en clinique dans le TSPT. Ainsi, les souris TSPT présenteraient une diminution des taux de glucocorticoïdes au repos, mais une hyper-réactivité de l'axe corticotrope

lors de la ré-exposition, ramenant les taux de glucocorticoides au niveau de ceux des souris non stressées. Un simple dosage comme nous l'avons fait, à la suite de la ré-exposition, ne permet pas d'observer l'évolution de la cortisolémie. Une analyse de la sensibilité du rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope via un test à la dexamethasone, un analogue des glucocorticoïdes, ou un dosage fait préalablement afin d'obtenir les niveaux de glucocorticoïdes de base serait nécessaire pour conclure plus précisément sur les changements neuroendocriniens dans notre modèle.

Au regard des précédentes études, deux interprétations sont possibles face à la diminution des réponses de peur que nous observons suite à la stimulation de la NHA. La première est que l'augmentation de la NHA a permis de favoriser l'extinction de conditionnement de peur : dans ce cas, il pourrait s'agir d'un nouvel apprentissage inhibant le souvenir précédent du conditionnement. En effet, il semble que l'exposition prolongée au contexte conditionné sans l'apparition du stimulus aversif provoque la formation d'une nouvelle trace mnésique au niveau de l'hippocampe (581, 582) du cortex préfrontal (142, 583) mais aussi de l'amygdale (536, 544, 584), encodant probablement le fait que ce contexte n'est plus prédictif des chocs électriques. Les analyses de l'expression de marqueurs de la consolidation mnésique lors de l'extinction dans le cortex préfrontal (583, 585) et l'hippocampe (130, 586–589) tendent à aller dans ce sens. Cette nouvelle trace mnésique est dépendante du contexte d'extinction (526, 590, 591) et inhiberait la trace mnésique du conditionnement induisant une diminution de l'expression des réponses de peur (582). Cette hypothèse sous-entend que la trace mnésique du conditionnement reste présente, elle peut donc logiquement être de nouveau activée, par l'effet du temps (réponse de peur spontanée) ou par ré-exposition à un contexte différent du contexte d'extinction (536, 591). Dans ce sens, une récente étude a démontré que la réactivation optogénétique de la population neuronale activée dans le DG durant l'extinction diminue les réponses de peur, à l'inverse la stimulation de celle activée pendant le conditionnement induit l'expression des réponses de peur (582). La seconde hypothèse propose que l'augmentation de la NHA favorise l'élimination de la trace mnésique précédente via une réorganisation des connexions synaptiques. Les nouveaux neurones en s'intégrant dans les réseaux neuronaux entrent en compétition avec les neurones matures, déjà existants, il s'ensuit une réorganisation des connexions et un élagage des connexions préexistantes (457, 458). De fait, cela effacerait la trace mnésique précédente et favoriserait la formation d'une nouvelle trace mnésique (459, 540), notamment lorsque ces deux traces entrent en compétition (contextes / tâches similaires) (460).

Dans notre étude, nous observons une latence de freezing similaire chez les souris stressées ayant une augmentation de la NHA comparées aux souris vehicule stressées, ce qui laisse à penser que la mémoire du conditionnement est toujours présente. De plus, lors du rappel du conditionnement de peur, les souris avec augmentation de la NHA présentent des niveaux de réponses de peur similaires à ce qui a été observé durant l'acquisition du conditionnement, illustrant une consolidation normale du conditionnement de peur. Enfin, nous avons mis en

évidence que la réponse de peur chez les souris ayant une stimulation de la NHA diminue graduellement tout au long de la ré-exposition, correspondant à une dynamique temporelle que l'on observe généralement lors de l'extinction (539, 592). Nos résultats suggèrent ainsi que les souris ayant une stimulation de la NHA présenteraient une extinction plus importante du conditionnement plutôt qu'un oubli. En effet, nous observons une réponse de freezing encore forte durant les premières minutes de la ré-exposition, ce qui semble contradictoire avec une élimination de la trace mnésique du conditionnement indépendante de l'extinction. Il est possible que l'élimination de la trace mnésique induite par l'augmentation de la NHA soit dépendante de la consolidation du souvenir. Ainsi, dans notre modèle, il faut souligner que nous avons utilisé des chocs imprédictibles de forte intensité (1,5 mA) alors que dans la plupart des études, un modèle de conditionnement de peur classique (0,5 mA) est appliqué (459, 540). Notre modèle de TSPT induit ainsi probablement une consolidation mnésique importante, moins sensible à une déstabilisation par l'intégration de nouveaux neurones. Néanmoins, la stimulation de la NHA dans notre modèle a potentiellement empêché une sur-consolidation délétère, favorisant ainsi l'extinction. Une hypothèse serait que la stimulation de la NHA avant les chocs électriques ait diminué le stress perçu et vécu durant le conditionnement de peur, notamment via un rétrocontrôle négatif plus important de l'axe corticotrope, diminuant ainsi la libération de glucocorticoïdes et donc la mémoire du conditionnement comparées aux souris n'ayant pas eu de stimulation de la NHA. Néanmoins, il est intéressant de noter que lors du conditionnement les souris avec stimulation de la NHA présentent des réponses de freezing d'intensité similaire aux souris sans stimulation de la NHA, ce qui laisse à penser que le conditionnement a été de force équivalente.
Nos données ne permettent cependant pas de conclure sur ce point : une étude plus approfondie des populations neuronales (dont l'activité est associée à la fois à la réponse de peur durant le conditionnement et la ré-exposition) serait nécessaire afin de déterminer si celles-ci sont modifiées ou inhibées à la suite de l'augmentation de la NHA.
Une analyse plus précise de la réponse neuroendocrinienne serait aussi pertinente afin de préciser nos conclusions sur les mécanismes sous-tendant la diminution des réponses de peur lors de la ré-exposition.

La stimulation de la NHA est associée à une normalisation de l'activité des régions du circuit de la peur

À la suite de la ré-exposition au contexte conditionné, les cerveaux des souris ont été prélevés afin d'analyser l'expression d'un marqueur de l'activité neuronale, le c-Fos. Nous avons ainsi réalisé une immunohistochimie afin d'évaluer l'activité de l'hippocampe, de l'amygdale ainsi que du cortex préfrontal lors de la réponse de peur. Nos résultats ont révélé que chez les souris vehicule stressées, la réponse de peur est associée à une augmentation de l'activité de l'hippocampe dorsal (DG et CA1) et à une hyperactivité de l'amygdale centrale, alors que l'ac-

tivité du cortex préfrontal (IL et PrL) n'est pas modifiée comparée aux souris non stressées. Ce pattern d'activité est intéressant puisqu'il est assez similaire aux résultats d'imagerie cérébrale obtenus en clinique sur des patients TSPT. En effet, on y retrouve généralement une hyperactivité de l'amygdale et un défaut de recrutement du cortex préfrontal ventromédian, ainsi qu'un dysfonctionnement hippocampique (87). Cependant, l'augmentation de la NHA induit une normalisation de l'activité hippocampique, une diminution de l'activité de l'amygdale centrale ainsi qu'une augmentation du recrutement du cortex infralimbique associées à la diminution des réponses de peur. L'augmentation de l'intégration de nouveaux neurones a ainsi permis de normaliser l'activité hippocampique directement dans les réseaux dans lesquels ils s'intègrent (DG) mais aussi dans le CA1. De manière intéressante, nos résultats sont en adéquation avec de nombreuses études ayant rapporté une diminution de l'excitabilité du DG induite par l'augmentation de la NHA, les nouveaux neurones semblent donc moduler l'activité de l'hippocampe de façon significative. En effet, la stimulation de la NHA induit une diminution de l'excitabilité du DG, du CA3 et du CA1 (449–452, 478, 481), alors que l'ablation de la NHA favorise une sur-activation (449, 451, 593). Par ailleurs, une récente étude a montré qu'une augmentation de la population neuronale activée durant le conditionnement était associée à des réponses de peur généralisées (594), alors que la précision de l'encodage du contexte au sein du DG et CA3 est sous le contrôle de neurones inhibiteurs permettant de réguler la taille de l'engramme (454, 455). Nos données soutiennent donc l'idée selon laquelle la taille de l'engramme recruté lors de l'encodage contextuel est un facteur important pour la précision du souvenir. L'intégration des nouveaux neurones, en promouvant le contrôle inhibiteur au sein du DG participerait ainsi à réduire la taille de l'engramme et à encoder de façon plus spécifique les informations contextuelles. De plus, il est important de noter qu'outre les changements observés dans l'hippocampe, les souris ayant une stimulation de la NHA expriment des modifications d'activité dans des zones cérébrales de projections l'hippocampe, comme cela a déjà été observé (482, 483). L'augmentation du recrutement de l'IL pourrait sous-tendre la diminution du freezing observée chez nos souris. En effet, la stimulation électrique, optogénétique, pharmacologique ou la stimulation magnétique transcrânienne de l'IL favorise l'extinction (9, 131, 132, 134, 136), alors que l'inactivation de l'IL perturbe l'extinction (129, 131). Par ailleurs, une meilleure extinction est associée dans l'IL à des changements de signalisation cellulaire (595–598) et des changements épigénétiques (130, 583, 585) important dans la consolidation mnésique, sous-tendant possiblement l'acquisition et la rétention de l'extinction. L'IL joue un rôle pivot dans l'extinction des réponses de peur notamment via ses projections vers la BLA et les neurones intercalaires GABAergiques de l'amygdale (138, 199–202, 547, 599, 600). Il existe au sein de la BLA un circuit inhibiteur qui coordonne l'activité de la BLA et de ces efférences vers la CeA, le cortex PrL ainsi que le cortex IL (601–605). De même, les neurones intercalaires initient une boucle de rétrocontrôle négatif au sein de la BLA et de la CeA (606–610). Ces mécanismes de contrôle inhibiteur permettent de moduler l'activité des

afférences de la CeA vers des régions responsables de l'expression des réponses de peur comme la PAG (604, 606, 611, 612). Puisque chez les souris traitées au tamoxifène, nous avons observé une hyperactivité de l'IL associée à une diminution de l'activité de la CeA lors de la ré-exposition, il est possible que la stimulation de la NHA ait favorisé le recrutement de ces circuits neuronaux nécessaires dans la mise en place de l'extinction par l'hippocampe. Au vu de ces résultats, nous avons émis l'hypothèse qu'en normalisant l'activité de l'hippocampe, la NHA ait amélioré l'analyse contextuelle hippocampo-dépendante, entrainant ainsi une réponse comportementale appropriée via l'activation des régions cérébrales impliquées dans l'expression des réponses de peur.

La stimulation de la NHA favorise l'extinction des réponses de peur via le recrutement des projections HPCv-IL

Par la suite, nous souhaitions comprendre les corrélats neurobiologiques associés à la diminution des réponses de peur induite par l'augmentation de la maturation des nouveaux neurones. Pour cela, nous nous sommes focalisés sur les projections hippocampiques engagées dans l'extinction des réponses de peur. Grâce au modèle animal le circuit de la peur est aujourd'hui bien défini : ainsi, les projections du CA1 ventral de l'hippocampe vers le cortex IL, chez le rongeur, jouent un rôle clé dans l'acquisition et le maintien de l'extinction des réponses de peur conditionnées (130, 134, 135, 148, 206, 595, 613, 614). L'étude de l'activité de ces projections via un marquage rétrograde fluorescent nous a permis de mettre en évidence une augmentation de l'activité des afférences de l'hippocampe sur l'IL durant la ré-exposition au contexte conditionné, associée à une extinction des réponses de peur. Ce résultat s'ajoute aux données de la littérature ayant rapporté un rôle de la voie CA1v-IL dans l'extinction. En effet, une stimulation par infusion de BDNF des projections du CA1v vers l'IL (134, 135) ou une augmentation de l'acétylation des histones, mécanisme épigénétique impliqué dans la consolidation mnésique, dans le circuit hippocampo-IL favorise l'extinction (130). Par ailleurs, une récente étude a mis en évidence qu'une augmentation de l'activité des récepteurs NMDA au sein des terminaisons synaptiques de l'hippocampe ventral sur l'IL était nécessaire dans la mise en place de l'extinction des réponses de peur (595), alors qu'une infusion d'un antagoniste des récepteurs NMDA dans l'IL perturbe l'extinction (128), précisant un peu plus le rôle de cette voie dans le circuit de la peur.

Dans un second temps, afin de déterminer si le recrutement de ces projections était nécessaire à la diminution des réponses de peur associée à la stimulation de la NHA, nous avons inhibé optogénétiquement les terminaisons synaptiques des projections hippocampiques dans l'IL durant un protocole d'extinction. Premièrement, alors que toutes les souris présentaient des réponses de peur similaires durant le conditionnement, le rappel 3 semaines plus tard a mis en évidence que les souris traitées au tamoxifène exprimaient des niveaux de freezing équivalents à ceux retrouvés pendant le conditionnement, alors que les

souris ayant reçu la solution vehicule exprimaient des réponses de peur plus élevées. Ainsi, les souris vehicule présenteraient une réponse de peur excessive, contrecarrée par l'augmentation de la NHA. Il est possible que le caractère intense et inéluctable des chocs électriques ait induit une sur-consolidation du conditionnement de peur, s'illustrant par des réponses de freezing plus importantes. Il s'agit d'ailleurs d'une hypothèse qui a été émise concernant ce qui est observé dans la symptomatologie clinique du TSPT : lors du traumatisme, la libération excessive d'hormones du stress induirait une sur-consolidation du souvenir traumatique dont l'extinction serait ainsi plus difficile (253, 615). Directement à la suite des 5 minutes de rappel du conditionnement, les souris ont été laissées durant 10 minutes additionnelles afin d'évaluer la mise en place de l'extinction : durant cette période l'inhibition optogénétique des projections hippocampiques vers l'IL chez les souris exprimant l'ospine (NhPR) a été induite. De manière intéressante, alors que l'on a observé une fois de plus une diminution des réponses de peur chez les souris ayant une augmentation de la NHA comparées aux souris vehicule, l'inhibition optogénétique empêche cet effet. En effet, les souris traitées au tamoxifène qui expriment l'opsine NhPR présentent des niveaux de freezing comparables à ceux observés chez les souris vehicule. L'augmentation de la NHA promeut donc la diminution des réponses de peur au travers de l'activité des projections de l'hippocampe ventral vers l'IL, l'inhibition de ces dernières rétablissant un niveau de freezing identique à celui des souris vehicule lors de l'extinction. Enfin, nous avons mesuré la consolidation de l'extinction lors d'une ré-exposition au contexte 24 heures après le protocole d'extinction. Ce test a mis en avant un effet significatif de l'augmentation de la NHA seulement chez les souris dont les projections n'ont pas été inhibées. Ainsi, les souris avec augmentation de la NHA dont les projections n'ont pas été inhibées durant l'extinction présentent une diminution des réponses de peur comparées aux souris vehicule, reflétant une consolidation de l'extinction. À l'inverse, les souris ayant une augmentation de la NHA mais, dont les projections ont été inhibées durant l'extinction expriment des réponses de peur similaires à celles observées chez les souris vehicule. De plus, on observe un effet direct de l'inhibition des projections CA1v-IL chez les souris traitées au tamoxifène puisqu'elles expriment des réponses de peur significativement supérieures aux souris traitées au tamoxifène dont les projections n'ont pas été inhibées.

De précédentes recherches ont tenté de déterminer s'il existait un lien entre la NHA et l'extinction des réponses de peur. Cependant jusqu'à présent les mécanismes neuronaux sous-tendant ces effets restaient peu définis. Nos résultats proposent ainsi pour la première fois que l'augmentation de la NHA favorise la mise en place de l'extinction des réponses de peur et de sa consolidation au travers du recrutement des projections de l'hippocampe ventral vers l'IL. Nos données vont dans le sens de récentes études démontrant l'impact des nouveaux neurones sur les réseaux à distance du DG. Les nouveaux neurones présentent des caractéristiques électrophysiologiques singulières, ils sont plus facilement excitables et donc potentiellement recrutés plus rapidement que les cellules granulaires matures (414–416). Ainsi,

lors des premières semaines après leur naissance, les nouveaux neurones pourraient être recrutés lors de l'encodage et supporteraient par la suite, la trace mnésique une fois atteint le stade de neurones matures exprimant les mêmes propriétés que les cellules granulaires matures du GD (616). Parallèlement, les nouveaux neurones reçoivent des efférences du cortex entorhinal et envoient des afférences principalement sur les interneurones du DG et du CA3 ainsi que sur les cellules granulaires matures du DG et les cellules pyramidales du CA3 (418, 452). Grâce à cette place pivot au sein du circuit entorhinal-DG-CA3, les nouveaux neurones sont capables de moduler l'activité de l'hippocampe et donc participeraient indirectement à l'encodage de la trace mnésique. Les nouveaux neurones participeraient donc activement à la réponse hippocampique face aux stimuli environnementaux et ainsi à l'envoi des informations contextuelles correctes au sein des structures en aval responsables de la mise en place des réponses comportementales adaptées.

L'augmentation de la NHA a ainsi, dans notre modèle de TSPT, favorisé la diminution des réponses de peur potentiellement via la modulation de la trace mnésique du contexte du conditionnement et/ou de l'extinction, modulant de fait les informations contextuelles envoyées au cortex préfrontal et à l'amygdale. Cela pourrait ainsi expliquer les changements d'activation que nous avons observés au sein des projections de l'hippocampe vers le cortex IL lors de la ré-exposition. Il est possible que cela ait permis l'inhibition de la trace mnésique via un nouvel apprentissage (extinction) ou encore que l'intégration de ces nouveaux neurones ait diminué la force des connexions synaptiques au sein de la trace mnésique traumatique. Une étude plus précise de l'activité de l'hippocampe, notamment des populations neuronales activées lors de l'acquisition du conditionnement et lors de la ré-exposition nous permettrait de comprendre un peu mieux les changements neuronaux induits par l'augmentation de la NHA.

Il serait pertinent d'analyser le recrutement des nouveaux neurones lors du conditionnement et lors de la ré-exposition afin de mieux comprendre leur implication dans l'encodage et la modulation de la trace mnésique du conditionnement. En effet, les neurones immatures présentent des caractéristiques électrophysiologiques particulières qu'ils perdent avec le temps, il serait donc intéressant d'observer si les nouveaux neurones recrutés lors du conditionnement sont encore mis en jeu lors de la ré-exposition 3 semaines plus tard. La question sous-jacente étant de savoir si les neurones immatures ont un rôle direct dans l'élaboration de la trace mnésique comme unité d'encodage de l'information ou s'ils ont un rôle indirect via une réorganisation des populations de neurones matures du DG et du CA3. Une alternative serait d'inhiber durant le conditionnement de peur les neurones immatures et observer si cela bloque la diminution des symptômes chez les souris avec stimulation de la NHA. Soit d'inhiber lors de la ré-exposition les nouveaux neurones activés lors du conditionnement pour observer si ces derniers font partie intégrante de la trace mnésique du conditionnement associée à la réponse de peur et à son extinction. Il est possible que nos effets sur le comportement et l'activité neuronale de la stimulation de la NHA soit le reflet

non pas de l'activité directe des nouveaux neurones dans l'encodage du conditionnement de peur, mais de leur intégration dans les réseaux à la suite du conditionnement.
Ainsi, une analyse de l'activité synaptique permettrait possiblement d'observer si l'intégration des nouveaux neurones a par exemple diminué l'excitabilité des neurones matures activés durant le conditionnement ou si ces derniers présentent moins de connexions synaptiques, sous-tendant une déstabilisation de la trace mnésique. En parallèle, puisqu'il a été démontré que le rappel du conditionnement et l'extinction entrainaient l'activation de populations neuronales distinctes dans le DG (582), il serait intéressant d'observer si à la suite de la stimulation de la NHA cela favorise la mise en place d'une nouvelle trace mnésique lors de l'extinction et si les nouveaux neurones participent à cette trace mnésique.

Conclusion générale TSPT

Le TSPT est défini par un défaut important d'analyse contextuelle induisant une sur-généralisation des réponses de peur et par un défaut d'extinction des réponses de peur. L'une des hypothèses possibles est que d'une part la libération massive d'hormones du stress concomitante à l'évènement traumatique induise une consolidation émotionnelle importante du souvenir et que d'autre part le caractère imprédictible et inéluctable du trauma provoque une sensibilisation et une hyper-réactivité non-spécifique au contexte traumatique. De fait, la remémoration chronique du traumatisme associée aux réponses végétatives de peur, via des cauchemars, flashback et face à des stimuli rappelant le traumatisme entrainerait une surconsolidation mnésique, le souvenir du traumatisme devenant avec le temps de plus en plus indélébile. En effet, il a été démontré que la trace mnésique n'est pas figée et que la remémoration consciente rend le souvenir labile et sensible à la déstabilisation ou à la reconsolidation (539, 540, 592, 617, 618). Associé à cela, le défaut d'extinction généralement observé dans le TSPT participerait à maintenir le souvenir du traumatisme intense. De plus, il a été proposé qu'il existerait un défaut d'analyse contextuelle dans le TSPT (619), menant à une surgénéralisation des réponses de peur ainsi qu'à une certaine décontextualisation du traumatisme. Cela s'illustre par exemple par une hypermnésie de certains éléments saillants du contexte, associée à une amnésie du contexte traumatique général lors de la remémoration inconsciente (souvenirs intrusifs, cauchemars). L'extinction des réponses de peur étant dépendante du contexte, un défaut d'analyse contextuelle et de remémoration du contexte traumatique précis pourrait mener à des difficultés à inhiber les réponses de peur dans le cadre du TSPT. Dans notre étude, nous nous sommes donc intéressés aux circuits impliqués dans l'extinction des réponses de peur contextuelles et dans ce cadre, il semble qu'une augmentation de la NHA promeuve une résilience au stress, au travers d'un recrutement des circuits neuronaux impliqués dans l'analyse contextuelle et dans la modulation des réponses de peur et plus précisément via l'activation de la voie hippocampo-IL. Associé à cela, nous avons observé que l'augmentation de la NHA permettait d'induire une diminution des symptômes de sensibilisation, non associés au conditionnement, notamment une diminu-

tion de l'anxiété dans des contextes neutres. À la suite de notre travail, une caractérisation plus précise des mécanismes cellulaires et synaptiques précis sous-tendant ces effets au sein de l'IL et de l'hippocampe serait intéressante.
De plus, afin d'appuyer l'hypothèse d'un rôle de la NHA dans le développement des symptômes, une stratégie complémentaire à la nôtre pourrait être réalisée, en induisant cette fois-ci une ablation des nouveaux neurones par irradiation par exemple. En effet, supprimer la NHA avant le stress aigu permettrait d'évaluer son importance dans la capacité de l'organisme à faire face au stress, à s'adapter et donc son rôle dans la vulnérabilité au TSPT. En effet, à l'heure actuelle, le traitement de première intention du TSPT est la thérapie cognitivo-comportementaliste basée sur la ré-exposition au traumatisme afin d'induire l'extinction des réponses de peur. Or, de nombreux patients n'atteignent pas la rémission totale, soit du fait d'un traitement trop long et émotionnellement difficile à suivre, soit du fait d'une prise en charge trop tardive et d'une probable sensibilisation et sur-consolidation du souvenir traumatique rendant plus difficile son extinction. Définir les bases neurobiologiques de la vulnérabilité et de la résilience, ou tout du moins de la facilitation de l'extinction des réponses de peur pourrait permettre de potentialiser les effets de la thérapie de ré-exposition facilitant ainsi la prise en charge.

L'augmentation de la NHA dans un modèle de DM

L'augmentation de la NHA prévient partiellement l'apparition des comportements dépressifs

En premier lieu, nous avons observé un effet important du stress chronique. En effet, les souris UCMS présentent un phénotype anxiodépressif, avec une augmentation des comportements de résignation et une dégradation du pelage, associées à une diminution des comportements d'exploration d'un environnement nouveau. Nos résultats suggèrent qu'une augmentation de la NHA permet de diminuer l'apparition des symptômes dépressifs, au travers d'une diminution des comportements de résignation et des comportements associés aux soins quotidiens et à la motivation. Cependant, nous n'avons pas observé d'effet anxiolytique chez les souris stressées traitées au tamoxifène. Ces résultats sont en contradiction avec certaines études ayant révélé une diminution de l'anxiété chez des individus sains (620), ou une diminution de l'anxiété induite par un stress dans certains paradigmes tels que l'open-fiel ou le labyrinthe en croix surélevé (5, 451) à la suite d'une augmentation de la NHA. Bien que des effets de la NHA sur les comportements dépressifs aient déjà été démontrés, la plupart des études précédentes ont évalué l'effet de la stimulation de la NHA sur la diminution des symptômes dépressifs une fois ceux-ci développés, donc dans le cadre d'un traitement antidépresseur (11, 12, 303, 421). Nos résultats prouvent néanmoins que la NHA joue un rôle aussi dans la résilience au stress lorsqu'elle est stimulée en amont du stress. Malgré ces

résultats, l'augmentation de la survie et de la maturation n'a pas modifié les niveaux d'anxiété et les dimensions observées telles que la motivation pour un stimulus appétitif et la résignation chez les souris non stressées. Néanmoins, le rôle précis de la NHA dans l'anxiété normale reste matière à débat puisqu'une majorité d'études ne retrouve pas d'effet d'une ablation ou d'une augmentation de celle-ci sur l'apparition d'un phénotype anxieux *per se* (11, 12, 302, 303, 621–624). D'ailleurs, il est important de noter que dans les paradigmes comportementaux testés insensibles au stress chronique dans notre étude, comme le NSF et le splash test, l'augmentation de la NHA n'a pas eu d'effet. Il est donc possible que la NHA ne soit nécessaire que dans certaines tâches nécessitant une analyse fine du contexte ou une adaptation de l'organisme face au stress, la modulation de son niveau n'affecterait donc que peu le niveau d'anxiété normale.

L'augmentation de la NHA prévient les déficits d'inhibition

Dans un second temps, nous avons évalué l'effet de la stimulation de la NHA sur les performances cognitives et notamment sur les fonctions exécutives telles que la flexibilité et l'inhibition au travers d'un protocole de labyrinthe aquatique. La procédure habituelle du labyrinthe aquatique se divise en deux phases : la première consiste en une étape d'apprentissage durant laquelle les souris doivent apprendre à retrouver une plateforme immergée en fonction des indices contextuels ou de sa localisation spatiale. La seconde étape consiste à déplacer la plateforme et mesurer le temps mis à trouver la nouvelle localisation. Nous avons légèrement modifié le dispositif et le protocole afin d'être en mesure d'évaluer les capacités de flexibilité et d'inhibition. Pour cela les souris ont réalisé une phase d'apprentissage dans un labyrinthe aquatique en croix durant laquelle elles devaient apprendre à associer une stratégie de localisation de la plateforme (allocentrique ou égocentrique) avec le contexte. En d'autres termes, les souris devaient soit trouver la plateforme grâce aux indices visuels présents dans l'environnement (stratégie allocentrique), soit via une séquence de directions apprises indépendamment de la zone de départ (stratégie égocentrique), en fonction de la présence ou non de lentilles plastiques dans l'eau. La flexibilité est la capacité à alterner entre différentes stratégies ou réponses comportementales alors que l'inhibition correspond à la capacité à inhiber un apprentissage précédant afin de s'adapter et de répondre de manière appropriée à une nouvelle situation. Afin de tester la flexibilité, les souris devaient alterner entre les différentes stratégies (allocentrique vs égocentrique) apprises précédemment en fonction de l'environnement (lentilles plastiques ou non) alors que pour tester l'inhibition la précédente association contexte/stratégie devait être inhibée. Nous avons observé que le stress perturbe les capacités d'inhibition, puisque les souris vehicule stressées comparées aux souris non stressées présentent une latence plus élevée pour trouver la plateforme. De plus, elles expriment un nombre d'erreurs de persistance plus important, reflétant des difficultés à inhiber l'association précédente. Nos résultats s'ajoutent donc à la littérature existante, puisque des études précédentes ont mis en exergue un impact négatif du stress

aigu et chronique sur les capacités exécutives en clinique et préclinique (13, 625–633). L'augmentation de la NHA a contrecarré cet effet du stress, puisque les souris stressées traitées au tamoxifène présentent une diminution de la latence et du nombre d'erreurs lors de la tâche d'inhibition comparées aux souris stressées n'ayant pas d'augmentation de la NHA. Les souris ayant une augmentation de la NHA ont des résultats similaires aux souris non stressées. Il semble ainsi que la stimulation de la NHA ait ici permis de protéger contre l'apparition des déficits cognitifs induits par le stress chronique. Dans la tâche de flexibilité, nous n'avons pas observé d'effet de la stimulation de la NHA sur la latence à trouver la plateforme. Néanmoins, le stress n'a pas eu d'effet non plus dans ce test. Encore une fois, cela laisse penser que la NHA joue un rôle d'adaptation lorsque la capacité d'analyse de l'organisme est perturbée par l'effet du stress. Nous pouvons tout de même considérer le fait que l'élévation de la NHA a diminué le nombre d'erreurs persistantes, les souris semblent moins persister dans le mauvais bras, sans pour autant mettre en place une stratégie efficace afin de trouver la nouvelle localisation de la plateforme. Des études antérieures ont déjà tenté de comprendre l'implication de la NHA dans les fonctions cognitives et plus particulièrement dans les tâches d'apprentissage dépendantes de l'hippocampe, notamment le labyrinthe aquatique de Morris et l'évitement de lieu. Fait intéressant, alors qu'une tâche d'apprentissage telle que le labyrinthe aquatique influence le niveau de NHA (634, 635), il apparaît également que la mémoire spatiale est positivement corrélée avec le niveau de NHA (636–638), révélant une relation réciproque entre l'apprentissage spatial et la NHA. Par conséquent, nous avons séparé nos souris en deux cohortes : les souris qui ont effectué la tâche de mémoire spatiale n'ont pas été utilisées pour d'autres tests comportementaux que le TST, afin d'éviter un biais induit par une élévation du niveau de NHA conséquente à l'apprentissage. De plus, nous n'avons pas mesuré les niveaux de NHA sur ces souris : en effet, ce protocole d'apprentissage a possiblement induit une augmentation de la NHA chez les souris stressées, rendant ainsi la quantification non-concluante. Des résultats précédents ont mis en évidence un rôle possible de la NHA dans l'inhibition : une ablation de la NHA est suffisante pour provoquer des déficits cognitifs dans une tâche d'évitement de lieu (461) et dans une tâche de mémoire spatiale de labyrinthe aquatique (639). À l'inverse, une stimulation de la NHA a pu restaurer la navigation allocentrique et la mémoire contextuelle normalement perturbées chez des souris âgées (478) et faciliter l'inhibition dans une tâche de labyrinthe aquatique (460). En plus des études préexistantes, nous avons montré que la stimulation de la NHA pouvait améliorer les performances dans une tâche d'inhibition altérée par le stress et probablement favoriser l'utilisation d'une stratégie d'apprentissage appropriée conduisant à une diminution des erreurs persistantes dans la tâche du labyrinthe aquatique. Il est probable qu'au travers de leur rôle dans la modulation de l'activité globale de l'hippocampe et notamment via leur contrôle inhibiteur sur les cellules granulaires du DG, les nouveaux neurones immatures soient capables de réguler l'encodage et l'activation de traces mnésiques distinctes permettant une discrimination fine des contextes

(452, 453, 473, 640), améliorant la flexibilité cognitive et l'inhibition (487). D'ailleurs, l'ablation de la NHA par irradiation augmente l'activité des cellules granulaires matures dans le DG et provoque une diminution des performances dans une tâche d'inhibition (461). Par ailleurs, au cours de leur phase de maturation, les neurones immatures entrent en compétition avec les cellules granulaires matures pour établir des connexions, induisant ainsi un remodelage des réseaux neuronaux préexistants (457, 458, 473, 554). Grâce à ce processus, les neurones immatures pourraient coder de nouvelles traces mnésiques en formant de nouvelles connexions neuronales au détriment des plus anciennes, favorisant ainsi l'apprentissage et la flexibilité neuronales. En conséquence, une augmentation de la NHA facilite l'encodage de nouveaux souvenirs tandis que son ablation renforce les anciens souvenirs et diminue les performances d'apprentissage lorsque la nouvelle trace mnésique entre en conflit avec la trace mnésique préexistante (460). Ces résultats, associés aux nôtres, suggèrent que l'augmentation de la NHA pourrait jouer un rôle important dans la résilience au stress en modulant l'activité hippocampique et en favorisant les capacités cognitives.

Conclusion générale DM

Notre étude a mis en évidence que la stimulation de la NHA avant l'occurrence d'un stress chronique promouvait la résilience, en diminuant notamment l'apparition de comportements dépressifs et les déficits des fonctions exécutives. Nos résultats s'ajoutent donc aux données de la littérature ayant relevé que la NHA jouait un rôle important dans les effets des traitements antidépresseurs et précisent un peu plus le rôle de ces nouveaux neurones dans la physiopathologie de la DM. Néanmoins, une étude plus approfondie des mécanismes neuronaux sous-tendant cette résilience serait nécessaire afin de mieux comprendre l'implication de ces nouveaux neurones dans le développement des symptômes induits par le stress. De plus, l'une des limitations de notre étude est le manque d'analyse du système neuroendocrinien. En effet, de nombreuses études ont démontré que la NHA était impliquée dans le rétrocontrôle négatif de l'hippocampe sur l'axe corticotrope. De fait, la NHA joue probablement un rôle important dans la libération de glucocorticoïdes et dans la réponse de l'organisme face au stress. Il est possible que la stimulation de la NHA avant le stress ait favorisé la mise en place de réponses appropriées face au stress chronique diminuant ainsi les effets délétères et les altérations neuronales. Enfin, en améliorant les fonctions hippocampo-dépendantes, la NHA a possiblement soutenu les capacités d'apprentissage, l'analyse contextuelle et la modulation de la réponse au stress nécessaire à la mise en place de réponses comportementales appropriées à l'environnement.

Conclusion générale

Nos études sur le rôle de la NHA dans l'apparition des symptômes liés au stress dans des modèles de TSPT et de DM ont permis de mettre en avant le fait que l'augmentation de l'intégration des nouveaux neurones au sein de l'hippocampe semble participer activement à la résilience au stress, précisant un peu plus les fonctions de la NHA. L'analyse des facteurs de vulnérabilité et résilience au stress semble être une voie prometteuse dans la compréhension des mécanismes sous-jacents des pathologies psychiatriques liées au stress. Dans cette optique, nous avons découvert que la diminution des réponses de peur induite par la stimulation de la NHA dans notre modèle de TSPT est sous le contrôle en partie de l'activité des projections de l'hippocampe ventral vers le cortex infralimbique, précisant un peu plus les corrélats neuronaux associés à la résilience. La NHA, au-delà de ces effets antidépresseurs reconnus semble ainsi être un facteur clé dans le développement de la symptomatologie du TSPT et de la MD.

Au-delà de son rôle dans les troubles affectifs et les pathologies liées au stress, la NHA a un rôle dans d'autres maladies psychiatriques et neurologiques comme l'épilepsie, l'addiction ou encore la maladie d'Alzheimer. Ainsi, une NHA aberrante est retrouvée dans l'épilepsie alors que son ablation réduit les risques de crise et les déficits cognitifs (641), à l'inverse dans le cadre de l'addiction, la diminution de la NHA est associée à un risque plus élevé d'addiction à la cocaïne (642–644). Ces données de la littérature associées à nos résultats pointent du doigt le fait que les effets de la stimulation de la NHA ne sont pas linéaires et qu'un défaut de NHA peut être tout aussi délétère qu'une NHA trop importante. Il existe donc a priori un équilibre entre le nombre de nouveaux neurones immatures et les neurones matures au sein des circuits neuronaux permettant d'adapter la réponse neuronale et comportementale sans pour autant perturber la structure des réseaux neuronaux déjà en place. De par ce rôle adaptatif la NHA loin d'être un phénomène marginal, semble être un levier intéressant dans de nombreuses pathologies.

Bibliographie

[1] Garfinkel SN, et al. (2014) Impaired contextual modulation of memories in PTSD : An fMRI and psychophysiological study of extinction retention and fear renewal. *Journal of Neuroscience* 34(40) :13435–13443.

[2] Ishikawa R, Uchida C, Kitaoka S, Furuyashiki T, Kida S (2019) Improvement of PTSD-like behavior by the forgetting effect of hippocampal neurogenesis enhancer memantine in a social defeat stress paradigm. *Molecular Brain* 12(1) :68.

[3] Sun X, et al. (2020) Functionally Distinct Neuronal Ensembles within the Memory Engram. *Cell* 181(2) :410—-423.e17.

[4] Sahay A, et al. (2011) Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 472(7344) :466–470.

[5] Hill AS, Sahay A, Hen R (2015) Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacology* 40(10) :2368–2378.

[6] Siegmund A, Wotjak CT (2007) Hyperarousal does not depend on trauma-related contextual memory in an animal model of Post-traumatic Stress Disorder. *Physiology & Behavior* 90(1) :103–107.

[7] Urani A, Philbert J, Cohen C, Griebel G (2011) The corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist, SSR125543, and the vasopressin 1b receptor antagonist, SSR149415, prevent stress-induced cognitive impairment in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 98(3) :425–431.

[8] Johnson LR, McGuire J, Lazarus R, Palmer AA (2012) Pavlovian fear memory circuits and phenotype models of PTSD. *Neuropharmacology* 62(2) :638–646.

[9] Legrand M, et al. (2019) Prefrontal cortex rTMS reverses behavioral impairments and differentially activates c-Fos in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Brain Stimulation* 12(1) :87–95.

[10] Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N (2020) Rodent models of post-traumatic stress disorder : behavioral assessment. *Translational Psychiatry* 10(1) :132.

[11] Culig L, et al. (2017) Increasing adult hippocampal neurogenesis in mice after exposure to unpredictable chronic mild stress may counteract some of the effects of stress. *Neuropharmacology* 126 :179–189.

[12] Eliwa H, et al. (2021) Adult neurogenesis augmentation attenuates anhedonia and HPA axis dysregulation in a mouse model of chronic stress and depression. *Psychoneuroendocrinology* 124 :105097.

[13] Zuckerman H, et al. (2018) Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry* 9 :655.

[14] F E (2013) DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF DSM-5 ™, Technical report.

[15] Kessler RC (1995) Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* 52(12) :1048.

[16] Alonso J, et al. (2004) Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe : results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* (420) :38–46.

[17] Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E (1991) Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Archives of general psychiatry* 48(3) :216–222.

[18] Kessler RC, et al. (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry* 62(6) :593–602.

[19] Carey PD, Stein DJ, Zungu-Dirwayi N, Seedat S (2003) Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in an Urban Xhosa Primary Care Population : Prevalence, Comorbidity, and Service Use Patterns. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 191(4) :230–236.

[20] McDevitt-Murphy ME, et al. (2010) PTSD symptoms, hazardous drinking, and health functioning among U.S. OEF and OIF veterans presenting to primary care. *Journal of Traumatic Stress* 23(1) :108–111.

[21] Vaiva G, et al. (2008) [Prevalence of trauma-related disorders in the French WHO study : Santé mentale en population générale (SMPG)]. *L'Encéphale* 34(6) :577–583.

[22] Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Boyle MH (2008) Post-Traumatic Stress Disorder in Canada. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 14(3) :171–181.

[23] Tolin DF, Foa EB (2008) Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder : A quantitative review of 25 years of research. *Psychological Trauma : Theory, Research, Practice, and Policy* S(1) :37–85.

[24] Breslau N, Lucia VC, Alvarado GF (2006) Intelligence and Other Predisposing Factors in Exposure to Trauma and Posttraumatic

Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry* 63(11) :1238.

[25] Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky BS, Saunders BE, Best CL (1993) Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 61(6) :984–991.

[26] Brewin CR, Andrews B, Valentine JD (2000) Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 68(5) :748–766.

[27] Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS (2003) Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults : a meta-analysis. *Psychological bulletin* 129(1) :52–73.

[28] Guthrie RM, Bryant RA (2006) Extinction Learning Before Trauma and Subsequent Posttraumatic Stress. *Psychosomatic Medicine* 68(2) :307–311.

[29] Orr SP, et al. (2012) Predicting post-trauma stress symptoms from pre-trauma psychophysiologic reactivity, personality traits and measures of psychopathology. *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 2(1) :8.

[30] Dörfel D, Rabe S, Karl* A (2008) Coping Strategies in Daily Life as Protective and Risk Factors for Post Traumatic Stress in Motor Vehicle Accident Survivors. *Journal of Loss and Trauma* 13(5) :422–440.

[31] Green MA, Berlin MA (1987) Five psychosocial variables related to the existence of Post-Traumatic Stress Disorder symptoms. *Journal of Clinical Psychology* 43(6) :643–649.

[32] Bernat JA, Ronfeldt HM, Calhoun KS, Arias I (1998) Prevalence of traumatic events and peritraumatic predictors of posttraumatic stress symptoms in a nonclinical sample of college students. *Journal of Traumatic Stress* 11(4) :645–664.

[33] Brodaty H, Joffe C, Luscombe G, Thompson C (2004) Vulnerability to post-traumatic stress disorder and psychological morbidity in aged holocaust survivors. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 19(10) :968–979.

[34] Hultman R, et al. (2016) Dysregulation of Prefrontal Cortex-Mediated Slow-Evolving Limbic Dynamics Drives Stress-Induced Emotional Pathology. *Neuron* 91(2) :439–452.

[35] Connor JP, Brier ZM, Price M (2020) The Association Between Pain Trajectories With Posttraumatic Stress Disorder, Depression, and Disability During the Acute Posttrauma Period. *Psychosomatic Medicine* 82(9) :862–868.

[36] Comings D, Muhleman D, Gysin R (1996) Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder : A study and replication. *Biological Psychiatry* 40(5) :368–372.

[37] Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB, Koenen KC (2010) Genetics of Post-Traumatic Stress Disorder : Review and Recommendations for Genome-Wide Association Studies. *Current Psychiatry Reports* 12(4) :313–326.

[38] Shin LM, et al. (2011) Exaggerated activation of dorsal anterior cingulate cortex during cognitive interference : A monozygotic twin study of posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry* 168(9) :979–985.

[39] McLaughlin KA, et al. (2014) Amygdala response to negative stimuli predicts ptsd symptom onset following a terrorist attack.

[40] van Rooij SJ, et al. (2018) The Role of the Hippocampus in Predicting Future Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in Recently Traumatized Civilians. *Biological Psychiatry* 84(2) :106–115.

[41] Gilbertson MW, et al. (2002) Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 5(11) :1242–1247.

[42] Van Rooij SJ, et al. (2015) Smaller hippocampal volume as a vulnerability factor for the persistence of post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine* 45(13) :2737–2746.

[43] Trivedi MH, et al. (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D : Implications for clinical practice. *American Journal of Psychiatry* 163(1) :28–40.

[44] Mendes DD, Mello MF, Ventura P, Passarela CDM, Mari JdJ (2008) A systematic review on the effectiveness of cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder. *International journal of psychiatry in medicine* 38(3) :241–59.

[45] Karatzias T, et al. (2019) Psychological interventions for ICD-11 complex PTSD symptoms : systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 49(11) :1761–1775.

[46] Chard KM, Healy ET (2020) Cognitive processing therapy for PTSD. in *Casebook to the APA Clinical Practice Guideline for the treatment of PTSD*. pp. 69–90.

[47] Ehlers A, et al. (2014) A Randomized Controlled Trial of 7-Day Intensive and Standard Weekly Cognitive Therapy for PTSD and Emotion-Focused Supportive Therapy. *American Journal of Psychiatry* 171(3) :294–304.

[48] Foa E, Hembree E, Rothbaum B (2007) Prolonged exposure therapy for PTSD : Emotional processing of traumatic experiences therapist guide.

[49] Cuijpers P, van Veen SC, Sijbrandij M, Yoder W, Cristea IA (2020) Eye movement desensitization and reprocessing for mental health problems : a systematic review and meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy* pp. 1–16.

[50] KLERMAN GL, DIMASCIO A, WEISSMAN M, PRUSOFF B, PAYKEL ES (1974) Treatment of Depression by Drugs and Psychotherapy. *American Journal of Psychiatry* 131(2) :186–191.

[51] Klerman G, Weissman M (1994) Interpersonal psychotherapy of depression : A brief, focused, specific strategy.

[52] Althobaiti S, et al. (2020) Efficacy of interpersonal psychotherapy for post-traumatic stress disorder : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 264 :286–294.

[53] Markowitz JC, et al. (2015) Is exposure necessary ? A randomized clinical trial of interpersonal psychotherapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry* 172(5) :430–440.

[54] Chen YR, et al. (2014) Efficacy of Eye-Movement Desensitization and Reprocessing for Patients with Posttraumatic-Stress Disorder : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 9(8) :e103676.

[55] Boccia M, Piccardi L, Cordellieri P, Guariglia C, Giannini AM (2015) EMDR therapy for PTSD after motor vehicle accidents : meta-analytic evidence for specific treatment. *Frontiers in Human Neuroscience* 9 :213.

[56] Cusack K, et al. (2016) Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder : A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 43 :128–141.

[57] Moreno-Alcázar A, et al. (2017) Efficacy of Eye Movement Desensitization and Reprocessing in Children and Adolescent with Post-traumatic Stress Disorder : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Psychology* 8 :1750.

[58] Kelmendi B, et al. (2016) PTSD : from neurobiology to pharmacological treatments. *European journal of psychotraumatology* 7 :31858.

[59] Akiki TJ, Abdallah CG (2018) Are There Effective Psychopharmacologic Treatments for PTSD ? *The Journal of clinical psychiatry* 80(3).

[60] Krystal JH, et al. (2011) Adjunctive Risperidone Treatment for Antidepressant-Resistant Symptoms of Chronic Military Service–Related PTSD. *JAMA* 306(5) :493.

[61] Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z (1998) Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder : A preliminary study. *Biological Psychiatry* 44(1) :52–55.

[62] Cirillo P, et al. (2019) Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders : A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior* 9(6) :e01284.

[63] Hernandez MJ, et al. (2021) Veterans With Comorbid Depression and PTSD Can Be Effectively Treated With TMS. *The Journal of Clinical Psychiatry* 82(3) :0.

[64] Kozel FA, et al. (2018) Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD : A randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders* 229 :506–514.

[65] Karsen EF, Watts BV, Holtzheimer PE (2014) Review of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder.

[66] Etiévant A, et al. (2015) Repetitive transcranial magnetic stimulation induces long-lasting changes in protein expression and histone acetylation. *Scientific Reports* 5(1) :16873.

[67] Yehuda R, et al. (1990) Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *The Journal of nervous and mental disease* 178(6) :366–369.

[68] Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL (1995) Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Archives of general psychiatry* 52(7) :583–593.

[69] Yehuda R, et al. (1995) Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry* 152(7) :982–986.

[70] de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F (2005) Stress and the brain : from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience* 6(6) :463–475.

[71] de Kloet CS, et al. (2006) Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder : pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of psychiatric research* 40(6) :550–567.

[72] de Kloet C, et al. (2007) Elevated plasma corticotrophin-releasing hormone levels in veterans with posttraumatic stress disorder. *Progress in Brain Research* 167 :287–291.

[73] Yehuda R (2006) Advances in Understanding Neuroendocrine Alterations in PTSD and Their Therapeutic Implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1071(1) :137–166.

[74] Shin LM, Liberzon I (2010) The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35(1) :169–191.

[75] Dejean C, et al. (2015) Neuronal Circuits for Fear Expression and Recovery : Recent Advances and Potential Therapeutic Strategies. *Biological Psychiatry* 78(5) :298–306.

[76] Maren S, Holmes A (2016) Stress and Fear Extinction. *Neuropsychopharmacology* 41(1) :58–79.

[77] de Quervain D, Schwabe L, Roozendaal B (2017) Stress, glucocorticoids and memory : implications for treating fear-related disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 18(1) :7–19.

[78] Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Ostroff RB, Podd L (1986) Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *The Journal of nervous and mental disease* 174(3) :145–149.

[79] Yehuda R, et al. (1993) Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry* 150(1) :83–86.

[80] Yehuda R, Golier JA, Halligan SL, Meaney M, Bierer LM (2004) The ACTH response to dexamethasone in PTSD. *Am J Psychiatry* 161(8) :1397–1403.

[81] Yehuda R, Halligan SL, Golier JA, Grossman R, Bierer LM (2004) Effects of trauma exposure on the cortisol response to dexamethasone administration in PTSD and major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 29(3) :389–404.

[82] Bremner JD, et al. (1997) Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry* 154(5) :624–629.

[83] Baker DG, et al. (1999) Serial CSF Corticotropin-Releasing Hormone Levels and Adrenocortical Activity in Combat Veterans With Posttraumatic Stress Disorder, Technical report.

[84] Sautter FJ, et al. (2003) Corticotropin-releasing factor in posttraumatic stress disorder (PTSD) with secondary psychotic symptoms,

nonpsychotic PTSD, and healthy control subjects. *Biological Psychiatry* 54(12) :1382–1388.

[85] Sherin JE, Nemeroff CB (2011) Post-traumatic stress disorder : the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in clinical neuroscience* 13(3) :263–278.

[86] McEwen BS, Nasca C, Gray JD (2016) Stress Effects on Neuronal Structure : Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology* 41(1) :3–23.

[87] Shin LM, Rauch SL, Pitman RK (2006) Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1071 :67–79.

[88] Bremner JD, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E (2007) Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder in *Progress in brain research*, Stress Hormones and Post Traumatic Stress Disorder Basic Studies and Clinical Perspectives, eds. E. Ronald De Kloet MSO, Vermetten E. (Elsevier) Vol. 167, pp. 171–186.

[89] Milad MR, et al. (2009) Neurobiological Basis of Failure to Recall Extinction Memory in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry* 66(12) :1075–1082.

[90] Kühn S, Gallinat J (2013) Gray Matter Correlates of Posttraumatic Stress Disorder : A Quantitative Meta-Analysis. *Biological Psychiatry* 73(1) :70–74.

[91] Logue MW, et al. (2018) Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder : A Multisite ENIGMA-PGC Study : Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biological Psychiatry* 83(3) :244–253.

[92] Joshi SA, Duval ER, Kubat B, Liberzon I (2019) A review of hippocampal activation in post-traumatic stress disorder.

[93] Lguensat A, Bentefour Y, Bennis M, Ba-M'hamed S, Garcia R (2019) Susceptibility and Resilience to PTSD-Like Symptoms in Mice Are Associated with Opposite Dendritic Changes in the Prelimbic and Infralimbic Cortices Following Trauma. *Neuroscience* 418 :166–176.

[94] Milad MR, Rauch SL, Pitman RK, Quirk GJ (2006) Fear extinction in rats : Implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biological Psychology* 73(1) :61–71.

[95] Milad MR, Quirk GJ (2012) Fear extinction as a model for translational neuroscience : Ten years of progress.

[96] Craske MG, Hermans D, Vervliet B (2018) State-of-the-art and future directions for extinction as a translational model for fear and anxiety. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences* 373(1742) :20170025.

[97] Pynoos RS, Ritzmann RF, Steinberg AM, Goenjian A, Prisecaru I (1996) A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. *Biological Psychiatry* 39(2) :129–134.

[98] Cohen H, Kozlovsky N, Alona C, Matar MA, Joseph Z (2012) Animal model for PTSD : From clinical concept to translational research.

[99] VanElzakker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM (2014) From Pavlov to PTSD : the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiology of learning and memory* 113 :3–18.

[100] Flandreau EI, Toth M (2017) Animal Models of PTSD : A Critical Review. (Springer, Cham), pp. 47–68.

[101] Rougemont-Bücking A, et al. (2011) Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD : An fMRI study. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 17(4) :227–236.

[102] Careaga MBL, Girardi CEN, Suchecki D (2016) Understanding posttraumatic stress disorder through fear conditioning, extinction and reconsolidation.

[103] Maren S, Phan KL, Liberzon I (2013) The contextual brain : Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology.

[104] Shalev A, Liberzon I, Marmar C (2017) Post-Traumatic Stress Disorder. *New England Journal of Medicine* 376(25) :2459–2469.

[105] Pennington ZT, Anderson AS, Fanselow MS (2017) The ventromedial prefrontal cortex in a model of traumatic stress : fear inhibition or contextual processing? *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 24(9) :400–406.

[106] LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience* 23 :155–184.

[107] Tranel D, Hyman BT (1990) Neuropsychological Correlates of Bilateral Amygdala Damage. *Archives of Neurology* 47(3) :349–355.

[108] Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala : vigilance and emotion. *Molecular psychiatry* 6(1) :13–34.

[109] Rogers MA, et al. (2009) Smaller amygdala volume and reduced anterior cingulate gray matter density associated with history of post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research : Neuroimaging* 174(3) :210–216.

[110] Morey RA, et al. (2012) Amygdala Volume Changes in Posttraumatic Stress Disorder in a Large Case-Controlled Veterans Group. *Archives of General Psychiatry* 69(11) :1169.

[111] Morey RA, Haswell CC, Hooper SR, De Bellis MD (2016) Amygdala, Hippocampus, and Ventral Medial Prefrontal Cortex Volumes Differ in Maltreated Youth with and without Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology* 41(3) :791–801.

[112] Akiki TJ, et al. (2017) The Association of PTSD Symptom Severity With Localized Hippocampus and Amygdala Abnormalities. *Chronic Stress* 1 :247054701772406.

[113] Sui SG, et al. (2010) Abnormal grey matter in victims of rape with PTSD in Mainland China : A voxel-based morphometry study. *Acta Neuropsychiatrica* 22(3) :118–126.

[114] Woon FL, Hedges DW (2008) Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder : A meta-analysis. *Hippocampus* 18(8) :729–736.

[115] Woon FL, Hedges DW (2009) Amygdala Volume in Adults with Posttraumatic Stress Disorder : A Meta-Analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 21(1) :5–12.

[116] Herringa R, Phillips M, Almeida J, Insana S, Germain A (2012) Post-traumatic stress symptoms correlate with smaller subgenual cingulate, caudate, and insula volumes in unmedicated combat veterans. *Psychiatry Research - Neuroimaging* 203(2-3) :139–145.

[117] Kuo JR, Kaloupek DG, Woodward SH (2012) Amygdala Volume in Combat-Exposed Veterans With and Without Posttraumatic

Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry* 69(10) :1080.

[118] Morey RA, et al. (2019) Amygdala Nuclei Volume and Shape in Military Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*.

[119] Shin LM, et al. (1997) Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation. *Archives of general psychiatry* 54(3) :233–241.

[120] Hendler T, et al. (2003) Sensing the invisible : differential sensitivity of visual cortex and amygdala to traumatic context. *NeuroImage* 19(3) :587–600.

[121] Protopopescu X, et al. (2005) Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects. *Biological psychiatry* 57(5) :464–473.

[122] Dickie EW, Brunet A, Akerib V, Armony JL (2008) An fMRI investigation of memory encoding in PTSD : influence of symptom severity. *Neuropsychologia* 46(5) :1522–1531.

[123] El Khoury-Malhame M, et al. (2011) Amygdala activity correlates with attentional bias in PTSD. *Neuropsychologia* 49(7) :1969–1973.

[124] Bryant RA, et al. (2008) Enhanced amygdala and medial prefrontal activation during nonconscious processing of fear in posttraumatic stress disorder : An fMRI study. *Human Brain Mapping* 29(5) :517–523.

[125] Bremner JD, et al. (2005) Effects of phenytoin on memory, cognition and brain structure in post-traumatic stress disorder : a pilot study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 19(2) :159–165.

[126] Brown VM, et al. (2014) Altered Resting-State Functional Connectivity of Basolateral and Centromedial Amygdala Complexes in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology* 39(2) :351–359.

[127] Corcoran KA, Quirk GJ (2007) Activity in Prelimbic Cortex Is Necessary for the Expression of Learned, But Not Innate, Fears. *J. Neurosci.* 27(4) :840–844.

[128] Burgos-Robles A, Vidal-Gonzalez I, Santini E, Quirk GJ (2007) Consolidation of Fear Extinction Requires NMDA Receptor-Dependent Bursting in the Ventromedial Prefrontal Cortex. *Neuron* 53(6) :871–880.

[129] Sierra-Mercado D, Padilla-Coreano N, Quirk GJ (2011) Dissociable Roles of Prelimbic and Infralimbic Cortices, Ventral Hippocampus, and Basolateral Amygdala in the Expression and Extinction of Conditioned Fear. *Neuropsychopharmacology* 36(2) :529–538.

[130] Stafford JM, Raybuck JD, Ryabinin AE, Lattal KM (2012) Increasing histone acetylation in the hippocampus-infralimbic network enhances fear extinction. *Biological Psychiatry* 72(1) :25–33.

[131] Kim Y, et al. (2016) Whole-Brain Mapping of Neuronal Activity in the Learned Helplessness Model of Depression. *Frontiers in Neural Circuits* 10 :3.

[132] Vidal-Gonzalez I, Vidal-Gonzalez B, Rauch SL, Quirk GJ (2006) Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learning and Memory* 13(6) :728–733.

[133] Cho JH, Deisseroth K, Bolshakov VY (2013) Synaptic encoding of fear extinction in mPFC-amygdala circuits. *Neuron* 80(6) :1491–1507.

[134] Peters J, Dieppa-Perea LM, Melendez LM, Quirk GJ (2010) Induction of fear extinction with hippocampal-lnfralimbic BDNF. *Science* 328(5983) :1288–1290.

[135] Rosas-Vidal LE, Do-Monte FH, Sotres-Bayon F, Quirk GJ (2014) Hippocampal-prefrontal BDNF and memory for fear extinction. *Neuropsychopharmacology* 39(9) :2161–2169.

[136] Sun W, Li X, An L (2018) Distinct roles of prelimbic and infralimbic proBDNF in extinction of conditioned fear. *Neuropharmacology* 131 :11–19.

[137] Rosas-Vidal LE, et al. (2018) Alteration of BDNF in the medial prefrontal cortex and the ventral hippocampus impairs extinction of avoidance. *Neuropsychopharmacology* 43(13) :2636–2644.

[138] Bloodgood DW, Sugam JA, Holmes A, Kash TL (2018) Fear extinction requires infralimbic cortex projections to the basolateral amygdala. *Translational Psychiatry* 8(1) :60.

[139] Laricchiuta D, et al. (2021) Optogenetic stimulation of prelimbic pyramidal neurons maintains fear memories and modulates amygdala pyramidal neuron transcriptome. *International Journal of Molecular Sciences* 22(2) :1–29.

[140] Vanvossen AC, et al. (2017) Newly acquired and reactivated contextual fear memories are more intense and prone to generalize after activation of prelimbic cortex NMDA receptors. *Neurobiology of Learning and Memory* 137 :154–162.

[141] Stern CAJ, Gazarini L, Vanvossen AC, Hames MS, Bertoglio LJ (2014) Activity in prelimbic cortex subserves fear memory reconsolidation over time. *Learning and Memory* 21(1) :14–20.

[142] Milad MR, Quirk GJ (2002) Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature* 420(6911) :70–74.

[143] Milad MR, et al. (2007) A Role for the Human Dorsal Anterior Cingulate Cortex in Fear Expression. *Biological Psychiatry* 62(10) :1191–1194.

[144] Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE (2004) Extinction Learning in Humans : Role of the Amygdala and vmPFC. *Neuron* 43(6) :897–905.

[145] Kalisch R, et al. (2006) Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26(37) :9503–9511.

[146] Milad MR, et al. (2005) Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(30) :10706–10711.

[147] Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995) Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118(1) :279–306.

[148] Milad MR, et al. (2007) Recall of Fear Extinction in Humans Activates the Ventromedial Prefrontal Cortex and Hippocampus in

Concert. *Biological Psychiatry* 62(5) :446–454.

[149] Etkin A, Wager TD (2007) Functional neuroimaging of anxiety : a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American journal of psychiatry* 164(10) :1476–1488.

[150] Gold AL, et al. (2011) Decreased regional cerebral blood flow in medial prefrontal cortex during trauma-unrelated stressful imagery in Vietnam veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine* 41(12) :2563–2572.

[151] Patel R, Spreng RN, Shin LM, Girard TA (2012) Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond : A meta-analysis of functional neuroimaging studies.

[152] Hayes JP, VanElzakker MB, Shin LM (2012) Emotion and cognition interactions in PTSD : a review of neurocognitive and neuroimaging studies. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 6 :89.

[153] Mary A, et al. (2020) Resilience after trauma : The role of memory suppression. *Science (New York, N.Y.)* 367(6479).

[154] Herzog JI, et al. (2019) Increased recruitment of cognitive control in the presence of traumatic stimuli in complex PTSD. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 269(2) :147–159.

[155] Richert KA, Carrion VG, Karchemskiy A, Reiss AL (2006) Regional differences of the prefrontal cortex in pediatric PTSD : An MRI study. *Depression and Anxiety* 23(1) :17–25.

[156] Kasai K, et al. (2008) Evidence for Acquired Pregenual Anterior Cingulate Gray Matter Loss from a Twin Study of Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry* 63(6) :550–556.

[157] Geuze E, et al. (2008) Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder. *NeuroImage* 41(3) :675–681.

[158] Dickie EW, Brunet A, Akerib V, Armony JL (2013) Anterior cingulate cortical thickness is a stable predictor of recovery from posttraumatic stress disorder. *Psychological Medicine* 43(3) :645–653.

[159] Dickie EW, Brunet A, Akerib V, Armony JL (2011) Neural correlates of recovery from post-traumatic stress disorder : A longitudinal fMRI investigation of memory encoding. *Neuropsychologia* 49(7) :1771–1778.

[160] Scoville WB, B M (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 20(1) :11–21.

[161] Tulving E, Markowitsch HJ (1998) Episodic and declarative memory : Role of the hippocampus. *Hippocampus* 8(3) :198–204.

[162] Beason-Held LL, Rosene DL, Killiany RJ, Moss MB (1999) Hippocampal formation lesions produce memory impairment in the rhesus monkey. *Hippocampus* 9(5) :562–574.

[163] Manns JR, Hopkins RO, Reed JM, Kitchener EG, Squire LR (2003) Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron* 37(1) :171–180.

[164] Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L (2016) Episodic Memory and Beyond : The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annual Review of Psychology* 67(1) :105–134.

[165] Moser MB, Moser EI, Forrest E, Andersen P, Morris RGM (1995) Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92(21) :9697–9701.

[166] Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J (2002) The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. *Neuron* 35(4) :625–641.

[167] Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE (2004) Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(40) :14515–14520.

[168] Smith SS, Ruderman Y, Frye C, Homanics G, Yuan M (2006) Steroid withdrawal in the mouse results in anxiogenic effects of 3α,5β-THP : A possible model of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacology*.

[169] Fanselow MS, Dong HW (2010) Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures ?

[170] Ji J, Maren S (2007) Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus* 17(9) :749–758.

[171] Yassa MA, Stark CE (2011) Pattern separation in the hippocampus.

[172] McAvoy K, Besnard A, Sahay A (2015) Adult hippocampal neurogenesis and pattern separation in DG : A role for feedback inhibition in modulating sparseness to govern population-based coding. *Frontiers in Systems Neuroscience* 9(AUGUST) :120.

[173] Berron D, et al. (2016) Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 36(29) :7569–7579.

[174] Toda T, Gage FH (2018) Review : adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity.

[175] Lambert HK, McLaughlin KA (2019) Impaired hippocampus-dependent associative learning as a mechanism underlying PTSD : A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 107 :729–749.

[176] Corbo V, Brunet A (2003) Trouble de stress post-traumatique : Revue des études utilisant l'imagerie par résonance magnétique. *Revue francophone du stress et du trauma* 3(3) :155–161.

[177] Wignall EL, et al. (2004) Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 56(11) :832–836.

[178] Chao LL, Yaffe K, Samuelson K, Neylan TC (2014) Hippocampal volume is inversely related to PTSD duration. *Psychiatry Research : Neuroimaging* 222(3) :119–123.

[179] Rubin M, et al. (2016) Greater hippocampal volume is associated with PTSD treatment response. *Psychiatry Research : Neuroimaging* 252 :36–39.

[180] Xie H, et al. (2018) Relationship of Hippocampal Volumes and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Over Early Posttrauma Periods. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3(11) :968–975.

[181] Levy-Gigi E, Szabo C, Richter-Levin G, Kéri S (2015) Reduced hippocampal volume is associated with overgeneralization of negative context in individuals with PTSD. *Neuropsychology* 29(1) :151–161.

[182] Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD (2003) Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 54(7) :693–702.

[183] Bossini L, et al. (2007) Changes in Hippocampal Volume in Patients With Post-Traumatic Stress Disorder After Sertraline Treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 27(2) :233–235.

[184] Levy-Gigi E, Szabó C, Kelemen O, Kéri S (2013) Association Among Clinical Response, Hippocampal Volume, and FKBP5 Gene Expression in Individuals with Posttraumatic Stress Disorder Receiving Cognitive Behavioral Therapy. *Biological Psychiatry* 74(11) :793–800.

[185] Bossini L, et al. (2011) EMDR Treatment for Posttraumatic Stress Disorder, With Focus on Hippocampal Volumes : A Pilot Study. *Journal of Neuropsychiatry* 23(2) :E1–E2.

[186] Bremner JD, et al. (2005) Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine* 35(6) :791–806.

[187] Bremner J, et al. (2003) Neural correlates of declarative memory for emotionally valenced words in women with posttraumatic stress disorder related to early childhood sexual abuse. *Biological Psychiatry* 53(10) :879–889.

[188] Hayes JP, et al. (2011) Reduced hippocampal and amygdala activity predicts memory distortions for trauma reminders in combat-related PTSD. *Journal of Psychiatric Research* 45(5) :660–669.

[189] Carrion VG, Haas BW, Garrett A, Song S, Reiss AL (2010) Reduced Hippocampal Activity in Youth with Posttraumatic Stress Symptoms : An fMRI Study. *Journal of Pediatric Psychology* 35(5) :559–569.

[190] Werner NS, et al. (2009) Hippocampal function during associative learning in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 43(3) :309–318.

[191] Astur RS, et al. (2006) Hippocampus function predicts severity of post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychology and Behavior* 9(2) :234–240.

[192] Thomaes K, et al. (2009) Increased activation of the left hippocampus region in Complex PTSD during encoding and recognition of emotional words : A pilot study. *Psychiatry Research - Neuroimaging* 171(1) :44–53.

[193] Thomaes K, et al. (2013) Increased anterior cingulate cortex and hippocampus activation in Complex PTSD during encoding of negative words. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 8(2) :190–200.

[194] Brohawn KH, Offringa R, Pfaff DL, Hughes KC, Shin LM (2010) The neural correlates of emotional memory in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 68(11) :1023–1030.

[195] Cisler JM, Bush K, James GA, Smitherman S, Kilts CD (2015) Decoding the Traumatic Memory among Women with PTSD : Implications for Neurocircuitry Models of PTSD and Real-Time fMRI Neurofeedback. *PloS one* 10(8) :e0134717.

[196] McGaugh JL (2004) The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences.

[197] Phelps EA, LeDoux JE (2005) Contributions of the Amygdala to Emotion Processing : From Animal Models to Human Behavior. *Neuron* 48(2) :175–187.

[198] Sotres-Bayon F, et al. (2012) Gating of fear in prelimbic cortex by hippocampal and amygdala inputs. *Neuron* 76(4) :804–12.

[199] Berretta S, Pantazopoulos H, Caldera M, Pantazopoulos P, Paré D (2005) Infralimbic cortex activation increases c-Fos expression in intercalated neurons of the amygdala. *Neuroscience* 132(4) :943–953.

[200] Amir A, Amano T, Pare D (2011) Physiological identification and infralimbic responsiveness of rat intercalated amygdala neurons. *Journal of Neurophysiology* 105(6) :3054–3066.

[201] Strobel C, Marek R, Gooch HM, Sullivan RK, Sah P (2015) Prefrontal and Auditory Input to Intercalated Neurons of the Amygdala. *Cell Reports* 10(9) :1435–1442.

[202] Bukalo O, et al. (2015) Prefrontal inputs to the amygdala instruct fear extinction memory formation. *Science Advances* 1(6) :e1500251.

[203] Senn V, et al. (2014) Long-range connectivity defines behavioral specificity of amygdala neurons. *Neuron* 81(2) :428–437.

[204] Stevens JS, et al. (2013) Disrupted amygdala-prefrontal functional connectivity in civilian women with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 47(10) :1469–1478.

[205] Thome J, et al. (2017) Desynchronization of autonomic response and central autonomic network connectivity in posttraumatic stress disorder. *Human Brain Mapping* 38(1) :27–40.

[206] Godsil BP, Kiss JP, Spedding M, Jay TM (2013) The hippocampal-prefrontal pathway : The weak link in psychiatric disorders ?

[207] Shin LM, et al. (2004) Regional Cerebral Blood Flow in the Amygdala and Medial PrefrontalCortex During Traumatic Imagery in Male and Female Vietnam Veterans With PTSD. *Archives of General Psychiatry* 61(2) :168.

[208] Kim WB, Cho JH (2017) Encoding of Discriminative Fear Memory by Input-Specific LTP in the Amygdala. *Neuron* 95(5) :1129–1146.e5.

[209] Ye X, Kapeller-Libermann D, Travaglia A, Inda MC, Alberini CM (2017) Direct dorsal hippocampal–prelimbic cortex connections strengthen fear memories. *Nature Neuroscience* 20(1) :52–61.

[210] Menon V (2011) Large-scale brain networks and psychopathology : a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences* 15(10) :483–506.

[211] Bluhm RL, et al. (2009) Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 34(3) :187–94.

[212] Daniels JK, et al. (2010) Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder : alterations in functional connectivity. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 35(4) :258.

[213] Lanius RA, et al. (2010) Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 121(1) :33–40.

[214] Sripada RK, et al. (2012) Neural Dysregulation in Posttraumatic Stress Disorder : Evidence for Disrupted Equilibrium between Salience and Default Mode Brain Networks. *Psychosomatic medicine* 74(9) :904.

[215] Kennis M, Rademaker AR, van Rooij SJ, Kahn RS, Geuze E (2015) Resting state functional connectivity of the anterior cingulate cortex in veterans with and without post-traumatic stress disorder. *Human Brain Mapping* 36(1) :99–109.

[216] Tursich M, et al. (2015) Distinct intrinsic network connectivity patterns of post-traumatic stress disorder symptom clusters. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 132(1) :29–38.

[217] Wang Z, et al. (2010) Magnetic Resonance Imaging of Hippocampal Subfields in Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry* 67(3) :296.

[218] Hayes JP, et al. (2017) Automated measurement of hippocampal subfields in PTSD : Evidence for smaller dentate gyrus volume. *Journal of Psychiatric Research* 95 :247–252.

[219] Koch SB, et al. (2021) Larger dentate gyrus volume as predisposing resilience factor for the development of trauma-related symptoms. *Neuropsychopharmacology* 46(7) :1283–1292.

[220] Liberzon I, Krstov M, Young EA (1997) Stress-restress : Effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology* 22(6) :443–453.

[221] Knox D, et al. (2012) Single prolonged stress disrupts retention of extinguished fear in rats. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 19(2) :43–9.

[222] Serova LI, et al. (2019) Single prolonged stress PTSD model triggers progressive severity of anxiety, altered gene expression in locus coeruleus and hypothalamus and effected sensitivity to NPY. *European Neuropsychopharmacology* 29(4) :482–492.

[223] Lin CC, Tung CS, Liu YP (2016) Escitalopram reversed the traumatic stress-induced depressed and anxiety-like symptoms but not the deficits of fear memory. *Psychopharmacology* 233(7) :1135–1146.

[224] Patki G, et al. (2014) Moderate treadmill exercise rescues anxiety and depression-like behavior as well as memory impairment in a rat model of posttraumatic stress disorder. *Physiology & Behavior* 130 :47–53.

[225] Kohda K, et al. (2007) Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats : A putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience* 148(1) :22–33.

[226] Khan S, Liberzon I (2004) Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. *Psychopharmacology* 172(2) :225–229.

[227] Vanderheyden WM, et al. (2015) Sleep alterations following exposure to stress predict fear-associated memory impairments in a rodent model of PTSD. *Experimental Brain Research* 233(8) :2335–2346.

[228] Wen L, Han F, Shi Y, Li X (2016) Role of the Endoplasmic Reticulum Pathway in the Medial Prefrontal Cortex in Post-Traumatic Stress Disorder Model Rats. *Journal of Molecular Neuroscience* 59(4) :471–482.

[229] George SA, Rodriguez-Santiago M, Riley J, Rodriguez E, Liberzon I (2015) The effect of chronic phenytoin administration on single prolonged stress induced extinction retention deficits and glucocorticoid upregulation in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 232(1) :47–56.

[230] Takahashi T, Morinobu S, Iwamoto Y, Yamawaki S (2006) Effect of paroxetine on enhanced contextual fear induced by single prolonged stress in rats. *Psychopharmacology* 189(2) :165–173.

[231] Iwamoto Y, Morinobu S, Takahashi T, Yamawaki S (2007) Single prolonged stress increases contextual freezing and the expression of glycine transporter 1 and vesicle-associated membrane protein 2 mRNA in the hippocampus of rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31(3) :642–651.

[232] Yamamoto S, et al. (2008) Effects of Single Prolonged Stress and D-Cycloserine on Contextual Fear Extinction and Hippocampal NMDA Receptor Expression in a Rat Model of PTSD. *Neuropsychopharmacology* 33(9) :2108–2116.

[233] Keller SM, Schreiber WB, Stanfield BR, Knox D (2015) Inhibiting corticosterone synthesis during fear memory formation exacerbates cued fear extinction memory deficits within the single prolonged stress model. *Behavioural Brain Research* 287 :182–186.

[234] Li XM, Han F, Liu DJ, Shi YX (2010) Single-prolonged stress induced mitochondrial-dependent apoptosis in hippocampus in the rat model of post-traumatic stress disorder. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 40(3) :248–255.

[235] Cui H, Sakamoto H, Higashi S, Kawata M (2008) Effects of single-prolonged stress on neurons and their afferent inputs in the amygdala. *Neuroscience* 152(3) :703–712.

[236] Ding J, Han F, Shi Y (2010) Single-prolonged stress induces apoptosis in the amygdala in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 44(1) :48–55.

[237] Liu H, Li H, Xu A, Kan Q, Liu B (2010) Role of phosphorylated ERK in amygdala neuronal apoptosis in single-prolonged stress rats. *Molecular Medicine Reports* 3(6) :1059–1063.

[238] Li Y, Han F, Shi Y (2013) Increased Neuronal Apoptosis in Medial Prefrontal Cortex is Accompanied with Changes of Bcl-2 and Bax in a Rat Model of Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of Molecular Neuroscience* 51(1) :127–137.

[239] Liberzon, López, Flagel, Vázquez, Young (1999) Differential Regulation of Hippocampal Glucocorticoid Receptors mRNA and Fast Feedback : Relevance to Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of Neuroendocrinology* 11(1) :11–17.

[240] Wang W, et al. (2008) A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder. *Neuroscience Letters* 441(2) :237–241.

[241] Zoladz PR, Conrad CD, Fleshner M, Diamond DM (2008) Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social

instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress* 11(4) :259–281.

[242] Zoladz PR, Fleshner M, Diamond DM (2012) Psychosocial animal model of PTSD produces a long-lasting traumatic memory, an increase in general anxiety and PTSD-like glucocorticoid abnormalities. *Psychoneuroendocrinology* 37(9) :1531–1545.

[243] Zoladz PR, Fleshner M, Diamond DM (2013) Differential effectiveness of tianeptine, clonidine and amitriptyline in blocking traumatic memory expression, anxiety and hypertension in an animal model of PTSD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 44 :1–16.

[244] Zoladz PR, Park CR, Fleshner M, Diamond DM (2015) Psychosocial predator-based animal model of PTSD produces physiological and behavioral sequelae and a traumatic memory four months following stress onset. *Physiology and Behavior* 147 :183–192.

[245] Roth TL, Zoladz PR, Sweatt JD, Diamond DM (2011) Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 45(7) :919–926.

[246] Wilson CB, et al. (2014) Differential effects of sertraline in a predator exposure animal model of post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8 :256.

[247] Janitzky K, DHanis W, Kröber A, Schwegler H (2015) TMT predator odor activated neural circuit in C57BL/6J mice indicates TMT-stress as a suitable model for uncontrollable intense stress. *Brain Research* 1599 :1–8.

[248] Hoffman JR, et al. (2016) Exercise Maintains Dendritic Complexity in an Animal Model of Posttraumatic Stress Disorder. *Med. Sci. Sports Exerc* 48(12) :2487–2494.

[249] Rorabaugh BR, et al. (2015) Sex-dependent effects of chronic psychosocial stress on myocardial sensitivity to ischemic injury. *Stress* 18(6) :645–653.

[250] Zoladz PR, et al. (2019) A predator-based psychosocial stress animal model of PTSD in females : Influence of estrous phase and ovarian hormones. *Hormones and Behavior* 115 :104564.

[251] Zoladz PR, et al. (2021) Glucocorticoid Abnormalities in Female Rats Exposed to a Predator-Based Psychosocial Stress Model of PTSD. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 15 :130.

[252] Blanchard DC, Griebel G, Blanchard RJ (2003) Conditioning and residual emotionality effects of predator stimuli : Some reflections on stress and emotion in *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Vol. 27, pp. 1177–1185.

[253] Bienvenu TC, et al. (2021) The advent of fear conditioning as an animal model of post-traumatic stress disorder : Learning from the past to shape the future of PTSD research. *Neuron* 109(15) :2380–2397.

[254] Siegmund A, Wotjak CT (2007) A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear. *Journal of psychiatric research* 41(10) :848–860.

[255] Philbert J, Beeské S, Belzung C, Griebel G (2015) The CRF1 receptor antagonist SSR125543 prevents stress-induced long-lasting sleep disturbances in a mouse model of PTSD : Comparison with paroxetine and d-cycloserine. *Behavioural Brain Research* 279 :41–46.

[256] Philbert J, Belzung C, Griebel G (2013) The CRF1 receptor antagonist SSR125543 prevents stress-induced cognitive deficit associated with hippocampal dysfunction : Comparison with paroxetine and d-cycloserine. *Psychopharmacology* 228(1) :97–107.

[257] Golub Y, et al. (2011) Reduced hippocampus volume in the mouse model of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Psychiatric Research* 45(5) :650–659.

[258] Herrmann L, et al. (2012) Long-Lasting Hippocampal Synaptic Protein Loss in a Mouse Model of Posttraumatic Stress Disorder. *PLoS ONE* 7(8) :e42603.

[259] Toropova KA, et al. (2021) Long-Term Changes in Spontaneous Behavior and c-Fos Expression in the Brain in Mice in the Resting State in a Model of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 51(5) :629–638.

[260] Louvart H, et al. (2006) Effects of a single footshock followed by situational reminders on HPA axis and behaviour in the aversive context in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology* 31(1) :92–99.

[261] Kessler RC, Bromet EJ (2013) The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annual Review of Public Health* 34(1) :119–138.

[262] Kessler RC, et al. (1994) Sex and depression in the national comorbidity survey. II : Cohort effects. *Journal of Affective Disorders* 30(1) :15–26.

[263] Kessler RC, et al. (1996) Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population : Results from the US National Comorbidity Survey. *British Journal of Psychiatry* 168(JUNE SUPP. 30) :17–30.

[264] Piccinelli M, Wilkinson G (2000) Gender differences in depression. Critical review. *British Journal of Psychiatry* 177(DEC.) :486–492.

[265] Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Lobrace S, Magliano L (1992) Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression : a prospective study. *American Journal of Psychiatry* 149(6) :795–800.

[266] Bueno-Notivol J, et al. (2021) Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak : A meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 21(1) :100196.

[267] Gold PW, Chrousos GP (2002) Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression : High vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 7(3) :254–275.

[268] Rush AJ, Weissenburger JE (1994) Melancholic symptom features and DSM-IV. *American Journal of Psychiatry* 151(4) :489–498.

[269] Swartz C, et al. (2010) Issues for DSM-5 : Whither Melancholia? The Case for Its Classification as a Distinct Mood Disorder. *American Journal of Psychiatry* 167(7) :745–747.

[270] Uher R, et al. (2011) Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. *Journal of Affective Disorders* 132(1-2) :112–120.

[271] Darcet F, et al. (2016) Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. A Translational Review in Animal Models of the Disease.

Pharmaceuticals 9(1) :9.

[272] Gold PW, Chrousos GP (1999) The Endocrinology of Melancholic and Atypical Depression : Relation to Neurocircuitry and Somatic Consequences. *Proceedings of the Association of American Physicians* 111(1) :22–34.

[273] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic Epidemiology of Major Depression : Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* 157(10) :1552–1562.

[274] Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G (2003) A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter : II. Suicidal behavior.

[275] López-León S, et al. (2008) Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Molecular Psychiatry* 13(8) :772–785.

[276] Fukuo Y, et al. (2010) Serotonin 6 receptor gene and mood disorders : Case-control study and meta-analysis. *Neuroscience Research* 67(3) :250–255.

[277] Clarke H, Flint J, Attwood AS, Munafó MR (2010) Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression : A meta-analysis. *Psychological Medicine* 40(11) :1767–1778.

[278] Jin C, Xu W, Yuan J, Wang G, Cheng Z (2013) Meta-analysis of association between the -1438a/g (rs6311) polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and major depressive disorder.

[279] Zhao X, et al. (2014) Association of HTR2A T102C and A-1438G polymorphisms with susceptibility to major depressive disorder : a meta-analysis. *Neurological Sciences* 35(12) :1857–1866.

[280] Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD (2000) Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics* 96(1) :56–60.

[281] Verhagen M, et al. (2010) Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder : Effects of gender and ethnicity. *Molecular Psychiatry* 15(3) :260–271.

[282] Howard DM, et al. (2019) Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience* 22(3) :343–352.

[283] Levey DF, et al. (2021) Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nature Neuroscience* 24(7) :954–963.

[284] Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999) Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry* 156(6) :837–841.

[285] Hammen C (2005) Stress and Depression. *Annual Review of Clinical Psychology* 1(1) :293–319.

[286] Andersen SL (2015) Exposure to early adversity : Points of cross-species translation that can lead to improved understanding of depression. *Development and Psychopathology* 27(2) :477–491.

[287] Hollis F, Kabbaj M (2014) Social defeat as an animal model for depression. *ILAR Journal* 55(2) :221–232.

[288] Burgado J, et al. (2014) Two weeks of predatory stress induces anxiety-like behavior with co-morbid depressive-like behavior in adult male mice. *Behavioural Brain Research* 275 :120–125.

[289] Goñi-Balentziaga O, Perez-Tejada J, Renteria-Dominguez A, Lebeña A, Labaka A (2018) Social instability in female rodents as a model of stress related disorders : A systematic review.

[290] Wu YP, et al. (2019) Predator stress-induced depression is associated with inhibition of hippocampal neurogenesis in adult male mice. *Neural Regeneration Research* 14(2) :298–305.

[291] Zhao C, Deng W, Gage FH (2008) Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 132(4) :645–660.

[292] Ding H, et al. (2018) Depression-like behaviors induced by chronic corticosterone exposure via drinking water : Time-course analysis. *Neuroscience Letters* 687 :202–206.

[293] Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23(5) :477–501.

[294] Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression : implicatons for therapy. *Journal of Affective Disorders* 62(1–2) :77–91.

[295] Keck ME, Holsboer F (2001) Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides* 22(5) :835–844.

[296] Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C (2013) The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37(10) :2331–2371.

[297] Martinowich K, Manji H, Lu B (2007) New insights into BDNF function in depression and anxiety.

[298] Bocchio-Chiavetto L, et al. (2010) Serum and plasma BDNF levels in major depression : A replication study and meta-analyses. *World Journal of Biological Psychiatry* 11(6) :763–773.

[299] Brunoni AR, Lopes M, Fregni F (2008) A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels : Implications for the role of neuroplasticity in depression.

[300] Björkholm C, Monteggia LM (2016) BDNF - A key transducer of antidepressant effects.

[301] Casarotto PC, et al. (2021) Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell* 184(5) :1299—1313.e19.

[302] Santarelli L, et al. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301(5634) :805–809.

[303] Surget A, et al. (2008) Drug-Dependent Requirement of Hippocampal Neurogenesis in a Model of Depression and of Antidepressant Reversal. *Biological Psychiatry* 64(4) :293–301.

[304] Majd M, Saunders EF, Engeland CG (2019) Inflammation and the dimensions of depression : A review.

[305] Troubat R, et al. (2021) Neuroinflammation and depression : A review. *European Journal of Neuroscience* 53(1) :151–171.

[306] O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG (2007) Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research* 41(3-4) :326–331.

[307] Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E (2008) Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitaloprsam in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32(2) :445–450.

[308] Howren MB, Lamkin DM, Suls J (2009) Associations of depression with c-reactive protein, IL-1, and IL-6 : A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 71(2) :171–186.

[309] Dowlati Y, et al. (2010) A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry* 67(5) :446–457.

[310] Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL (2013) CRP, IL-6 and depression : A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.

[311] Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC (2013) Cytokine targets in the brain : Impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and Anxiety* 30(4) :297–306.

[312] Cuffel BJ, et al. (2003) Remission, residual symptoms, and nonresponse in the usual treatment of major depression in managed clinical practice. *Journal of Clinical Psychiatry* 64(4) :397–402.

[313] Rush AJ, et al. (2006) Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps : A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry* 163(11) :1905–1917.

[314] Cipriani A, Geddes JR, Furukawa TA, Barbui C (2007) Metareview on Short-Term Effectiveness and Safety of Antidepressants for Depression : An Evidence-Based Approach to Inform Clinical Practice. *The Canadian Journal of Psychiatry* 52(9) :553–562.

[315] Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C (2014) Resistance to antidepressant drugs : the case for a more predisposition-based and less hippocampocentric research paradigm. *Behavioural pharmacology* 25(5-6) :352–71.

[316] Willner P, Belzung C (2015) Treatment-resistant depression : are animal models of depression fit for purpose ? *Psychopharmacology* 232(19) :3473–3495.

[317] Murrough JW, et al. (2013) Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry* 74(4) :250–256.

[318] Kadriu B, et al. (2019) Glutamatergic Neurotransmission : Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 22(2) :119–135.

[319] Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller HJ (1993) Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression-a report of two cases. *Human Psychopharmacology : Clinical and Experimental* 8(5) :361–365.

[320] Dandekar MP, Fenoy AJ, Carvalho AF, Soares JC, Quevedo J (2018) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression : an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Molecular Psychiatry* 23(5) :1094–1112.

[321] Kim YK, et al. (2007) Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31(1) :78–85.

[322] Numakawa T, et al. (2018) Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 19(11) :3650.

[323] Matrisciano F, et al. (2009) Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *Journal of Psychiatric Research* 43(3) :247–254.

[324] Wolkowitz OM, et al. (2011) Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35(7) :1623–1630.

[325] Fitzsimons CP, et al. (2016) Circadian and ultradian glucocorticoid rhythmicity : Implications for the effects of glucocorticoids on neural stem cells and adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in Neuroendocrinology* 41 :44–58.

[326] Numakawa T, Odaka H, Adachi N (2017) Actions of brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid stress in neurogenesis.

[327] Chen YH, et al. (2017) ErbB4 signaling in the prelimbic cortex regulates fear expression. *Translational Psychiatry* 7(7) :e1168—e1168.

[328] Drevets WC, et al. (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386(6627) :824–827.

[329] Rajkowska G, et al. (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry* 45(9) :1085–1098.

[330] Lai TJ, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, Krishnan KR (2000) Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biological Psychiatry* 48(10) :971–975.

[331] Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD (2002) Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry* 51(4) :342–344.

[332] Bremner J, et al. (2002) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry* 51(4) :273–279.

[333] Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ (2004) Volumetric Analysis of the Prefrontal Cortex, Amygdala, and Hippocampus in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 29(5) :952–959.

[334] Coryell W, Nopoulos P, Drevets W, Wilson T, Andreasen NC (2005) Subgenual Prefrontal Cortex Volumes in Major Depressive Disorder and Schizophrenia : Diagnostic Specificity and Prognostic Implications. *American Journal of Psychiatry* 162(9) :1706–1712.

[335] Yucel K, et al. (2008) Anterior Cingulate Volumes in Never-Treated Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 33(13) :3157–3163.

[336] Treadway MT, et al. (2015) Illness Progression, Recent Stress, and Morphometry of Hippocampal Subfields and Medial Prefrontal Cortex in Major Depression. *Biological Psychiatry* 77(3) :285–294.

[337] Bludau S, et al. (2016) Medial Prefrontal Aberrations in Major Depressive Disorder Revealed by Cytoarchitectonically Informed

Voxel-Based Morphometry. *American Journal of Psychiatry* 173(3) :291–298.

[338] Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA (2019) The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology.

[339] Mayberg HS, et al. (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood : converging PET findings in depression and normal sadness. *The American journal of psychiatry* 156(5) :675–82.

[340] Furmark T, et al. (2002) Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Archives of general psychiatry* 59(5) :425–33.

[341] Siegle GJ, Carter CS, Thase ME (2006) Use of FMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *The American journal of psychiatry* 163(4) :735–8.

[342] Ressler KJ, Mayberg HS (2007) Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders : from the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience* 10(9) :1116–1124.

[343] Hasler G, et al. (2005) Normal Prefrontal Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Remitted Depressed Subjects Determined by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Biological Psychiatry* 58(12) :969–973.

[344] Hasler G, et al. (2007) Reduced Prefrontal Glutamate/Glutamine and γ-Aminobutyric Acid Levels in Major Depression Determined Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Archives of General Psychiatry* 64(2) :193.

[345] Auer DP, et al. (2000) Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression : An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry* 47(4) :305–313.

[346] Pfleiderer B, et al. (2003) Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Research - Neuroimaging* 122(3) :185–192.

[347] Michael N, et al. (2003) Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychological Medicine* 33(7) :1277–1284.

[348] Luykx JJ, et al. (2012) Region and state specific glutamate downregulation in major depressive disorder : A meta-analysis of 1H-MRS findings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36(1) :198–205.

[349] Arnone D, Mumuni AN, Jauhar S, Condon B, Cavanagh J (2015) Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression : Meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations. *European Neuropsychopharmacology* 25(8) :1109–1117.

[350] Moriguchi S, et al. (2019) Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder : a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies.

[351] Colic L, et al. (2019) Rostral Anterior Cingulate Glutamine/Glutamate Disbalance in Major Depressive Disorder Depends on Symptom Severity. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 4(12) :1049–1058.

[352] Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19(12) :5034–43.

[353] Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC (2003) Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *American Journal of Psychiatry* 160(8) :1516–1518.

[354] Mervaala E, et al. (2000) Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychological medicine* 30(1) :117–25.

[355] Steffens DC, et al. (2000) Hippocampal volume in geriatric depression. *Biological psychiatry* 48(4) :301–9.

[356] Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM (2004) Lower hippocampal volume in patients suffering from depression : a meta-analysis. *The American journal of psychiatry* 161(4) :598–607.

[357] Videbech P, Ravnkilde B (2004) Hippocampal volume and depression : a meta-analysis of MRI studies. *The American journal of psychiatry* 161(11) :1957–66.

[358] Santos MAO, Bezerra LS, Carvalho ARMR, Brainer-Lima AM (2018) Global hippocampal atrophy in major depressive disorder : a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 40(4) :369–378.

[359] Nolan M, et al. (2020) Hippocampal and Amygdalar Volume Changes in Major Depressive Disorder : A Targeted Review and Focus on Stress. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)* 4 :2470547020944553.

[360] Frodl T, et al. (2006) Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 31(5) :316–323.

[361] Maller JJ, et al. (2018) Increased hippocampal tail volume predicts depression status and remission to anti-depressant medications in major depression. *Molecular Psychiatry* 23(8) :1737–1744.

[362] Frodl TS, et al. (2008) Depression-related variation in brain morphology over 3 years : Effects of stress? *Archives of General Psychiatry* 65(10) :1156–1165.

[363] Taylor WD, et al. (2014) Hippocampus atrophy and the longitudinal course of late-life depression. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 22(12) :1504–12.

[364] McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM (2009) A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 34(1) :41–54.

[365] Rajkowska G (2000) Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells in *Biological Psychiatry*. (Elsevier), Vol. 48, pp. 766–777.

[366] Rajkowska G, Miguel-Hidalgo J (2008) Gliogenesis and Glial Pathology in Depression. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*

6(3) :219–233.

[367] Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Archives of General Psychiatry* 57(10) :925.

[368] Schoenfeld TJ, McCausland HC, Morris HD, Padmanaban V, Cameron HA (2017) Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biological Psychiatry* 82(12) :914–923.

[369] Dioli C, et al. (2019) Chronic stress triggers divergent dendritic alterations in immature neurons of the adult hippocampus, depending on their ultimate terminal fields. *Translational Psychiatry* 9(1) :143.

[370] Videbech P, et al. (2001) The Danish PET/depression project : PET findings in patients with major depression. *Psychological medicine* 31(7) :1147–58.

[371] Videbech P, et al. (2002) The Danish PET/depression project : clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica* 106(1) :35–44.

[372] Kennedy SH, et al. (2001) Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *The American journal of psychiatry* 158(6) :899–905.

[373] Mayberg HS, et al. (2002) The functional neuroanatomy of the placebo effect. *The American journal of psychiatry* 159(5) :728–37.

[374] Mathews A, MacLeod C (2005) Cognitive Vulnerability to Emotional Disorders. *Annual Review of Clinical Psychology* 1(1) :167–195.

[375] Gotlib IH, Joormann J (2010) Cognition and Depression : Current Status and Future Directions. *Annual Review of Clinical Psychology* 6(1) :285–312.

[376] Hamilton JP, et al. (2011) Default-Mode and Task-Positive Network Activity in Major Depressive Disorder : Implications for Adaptive and Maladaptive Rumination. *Biological Psychiatry* 70(4) :327–333.

[377] Sheline YI, et al. (2009) The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(6) :1942–1947.

[378] Schaefer SM, et al. (2002) Modulation of amygdalar activity by the conscious regulation of negative emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience* 14(6) :913–921.

[379] Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME (2007) Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression : Related and Independent Features. *Biological Psychiatry* 61(2) :198–209.

[380] Peluso MA, et al. (2009) Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Research - Neuroimaging* 173(2) :158–161.

[381] Victor TA, Furey ML, Fromm SJ, Öhman A, Drevets WC (2010) Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry* 67(11) :1128–1138.

[382] Fu CH, et al. (2007) Neural responses to happy facial expressions in major depression following antidepressant treatment. *American Journal of Psychiatry* 164(4) :599–607.

[383] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V (2008) A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105(34) :12569–12574.

[384] Sliz D, Hayley S (2012) Major depressive disorder and alterations in insular cortical activity : A review of current functional magnetic imaging (fMRI) research.

[385] Kheirbek MAA, et al. (2013) Differential Control of Learning and Anxiety along the Dorsoventral Axis of the Dentate Gyrus. *Neuron* 77(5) :955–968.

[386] Altman J, Das GD (1965) Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *The Journal of Comparative Neurology* 124(3) :319–335.

[387] Eriksson PS, et al. (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 4(11) :1313–1317.

[388] Palmer TD, Takahashi J, Gage FH (1997) The Adult Rat Hippocampus Contains Primordial Neural Stem Cells. *Molecular and Cellular Neuroscience* 8(6) :389–404.

[389] Boldrini M, et al. (2018) Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell* 22(4) :589—-599.e5.

[390] Sorrells SF, et al. (2018) Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 555(7696) :377–381.

[391] Lee H, Thuret S (2018) Adult Human Hippocampal Neurogenesis : Controversy and Evidence.

[392] Kempermann G, et al. (2018) Human Adult Neurogenesis : Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell* 23(1) :25–30.

[393] Lucassen PJ, et al. (2019) Limits to human neurogenesis—really ? *Molecular Psychiatry* p. 1.

[394] Snyder JS (2019) Recalibrating the Relevance of Adult Neurogenesis. *Trends in Neurosciences* 42(3) :164–178.

[395] Moreno-Jiménez EP, et al. (2019) Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease.

[396] Steiner E, Tata M, Frisén J (2019) A fresh look at adult neurogenesis.

[397] Ming Gl, Song H (2005) Adult Neurogenesis in the Mammalian Central Nervous System. *Annual Review of Neuroscience* 28(1) :223–250.

[398] Durante MA, et al. (2020) Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nature Neuroscience* 23(3) :323–326.

[399] Rakic P (2002) Neurogenesis in adult primate neocortex : an evaluation of the evidence. *Nature Reviews Neuroscience* 3(1) :65–71.

[400] Pekcec A, L??scher W, Potschka H (2006) Neurogenesis in the adult rat piriform cortex. *NeuroReport* 17(6) :571–574.

[401] Shapiro LA, et al. (2007) Origin, migration and fate of newly generated neurons in the adult rodent piriform cortex. *Brain Structure*

and Function 212(2) :133–148.

[402] Vessal M, Darian-Smith C (2010) Adult Neurogenesis Occurs in Primate Sensorimotor Cortex following Cervical Dorsal Rhizotomy. *Journal of Neuroscience* 30(25) :8613–8623.

[403] Yang H, et al. (2010) Endogenous neurogenesis replaces oligodendrocytes and astrocytes after primate spinal cord injury. *Journal of Neuroscience* 26(8) :2157–2166.

[404] Fowler CD, Freeman ME, Wang Z (2003) Newly proliferated cells in the adult male amygdala are affected by gonadal steroid hormones. *Journal of Neurobiology* 57(3) :257–269.

[405] Fowler CD, Liu Y, Wang Z (2008) Estrogen and adult neurogenesis in the amygdala and hypothalamus. *Brain Research Reviews* 57(2) :342–351.

[406] Jhaveri DJ, et al. (2018) Evidence for newly generated interneurons in the basolateral amygdala of adult mice. *Molecular Psychiatry* 23(3) :521–532.

[407] Kokoeva MV, Yin H, Flier JS (2005) Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice : potential role in energy balance. *Science (New York, N.Y.)* 310(5748) :679–683.

[408] Yuan TF, Arias-Carrion O (2011) Adult Neurogenesis in the Hypothalamus : Evidence, Functions and Implications. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 10(4) :433–439.

[409] Tashiro A, Sandler VM, Toni N, Zhao C, Gage FH (2006) NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature* 442(7105) :929–933.

[410] Zhang J, Jiao J (2015) Molecular Biomarkers for Embryonic and Adult Neural Stem Cell and Neurogenesis.

[411] Sibbe M, Kulik A (2017) GABAergic Regulation of Adult Hippocampal Neurogenesis. *Molecular Neurobiology* 54(7) :5497–5510.

[412] Bao H, et al. (2017) Long-Range GABAergic Inputs Regulate Neural Stem Cell Quiescence and Control Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Stem Cell* 21(5) :604—617.e5.

[413] Niklison-Chirou MV, Agostini M, Amelio I, Melino G (2020) Regulation of adult neurogenesis in mammalian brain.

[414] Schmidt-Hieber C, Jones P, Bischofberger J, Jonas P, Bischofberger J (2004) Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 429(6988) :184–187.

[415] Mongiat LA, Espósito MS, Lombardi G, Schinder AF (2009) Reliable activation of immature neurons in the adult hippocampus. *PLoS ONE* 4(4) :e5320.

[416] Spampanato J, Sullivan RK, Turpin FR, Bartlett PF, Sah P (2012) Properties of Doublecortin Expressing Neurons in the Adult Mouse Dentate Gyrus. *PLoS ONE* 7(9) :e41029.

[417] Zhao C, et al. (2006) Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26(1) :3–11.

[418] Tuncdemir SN, Lacefield CO, Hen R (2019) Contributions of adult neurogenesis to dentate gyrus network activity and computations.

[419] van Praag H, et al. (1999) Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(23) :13427–13431.

[420] van Praag H, Kempermann G, Gage FH (2000) Neural consequences of enviromental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience* 1(3) :191–198.

[421] Schloesser RJ, Lehmann M, Martinowich K, Manji HK, Herkenham M (2010) Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. *Molecular Psychiatry* 15(12) :1152–1163.

[422] Garthe A, Roeder I, Kempermann G (2016) Mice in an enriched environment learn more flexibly because of adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 26(2) :261–271.

[423] Mirescu C, Gould E (2006) Stress and adult neurogenesis.

[424] Pittenger C, Duman RS (2008) Stress, depression, and neuroplasticity : A convergence of mechanisms.

[425] Aimone JB, et al. (2014) Regulation and Function of Adult Neurogenesis : From Genes to Cognition. *Physiological Reviews* 94(4) :991–1026.

[426] Willner P (2017) The chronic mild stress (CMS) model of depression : History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress* 6 :78–93.

[427] Lucassen PJ, et al. (2015) Regulation of Adult Neurogenesis and Plasticity by (Early) Stress, Glucocorticoids, and Inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 7(9) :a021303.

[428] Lucassen PJ, Korosi A, Krugers HJ, Oomen CA (2016) Early life stress-and sex-dependent effects on hippocampal neurogenesis. *Stress : Neuroendocrinology and Neurobiology : Handbook of Stress Series* 2(70) :135.

[429] Patel D, Kas MJ, Chattarji S, Buwalda B (2019) Rodent models of social stress and neuronal plasticity : Relevance to depressive-like disorders. *Behavioural Brain Research* 369 :111900.

[430] Thomas RM, Urban JH, Peterson DA (2006) Acute exposure to predator odor elicits a robust increase in corticosterone and a decrease in activity without altering proliferation in the adult rat hippocampus. *Experimental Neurology* 201(2) :308–315.

[431] Dagytė G, et al. (2009) Chronic but not acute foot-shock stress leads to temporary suppression of cell proliferation in rat hippocampus. *Neuroscience* 162(4) :904–913.

[432] Hanson ND, Owens MJ, Boss-Williams KA, Weiss JM, Nemeroff CB (2011) Several stressors fail to reduce adult hippocampal neurogenesis. *Psychoneuroendocrinology* 36(10) :1520–1529.

[433] Malberg JE, Duman RS (2003) Cell Proliferation in Adult Hippocampus is Decreased by Inescapable Stress : Reversal by Fluoxetine Treatment. *Neuropsychopharmacology* 28(9) :1562–1571.

[434] Bain MJ, Dwyer SM, Rusak B (2004) Restraint stress affects hippocampal cell proliferation differently in rats and mice. *Neuroscience*

Letters 368(1) :7–10.

[435] Heine VM, Maslam S, Zareno J, Joels M, Lucassen PJ (2004) Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible. *European Journal of Neuroscience* 19(1) :131–144.

[436] Thomas RM, Hotsenpiller G, Peterson DA (2007) Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *Journal of Neuroscience* 27(11) :2734–2743.

[437] Brummelte S, Galea L (2010) Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience* 168(3) :680–690.

[438] Schmitz C, et al. (2002) Depression : Reduced number of granule cells in the hippocampus of female, but not male, rats due to prenatal restraint stress. *Molecular Psychiatry* 7(7) :810–813.

[439] Boldrini M, et al. (2013) Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology* 38(6) :1068–1077.

[440] Boldrini M, et al. (2012) Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biological Psychiatry* 72(7) :562–571.

[441] Dunsmoor JE, Paz R (2015) Fear Generalization and Anxiety : Behavioral and Neural Mechanisms. *Biological Psychiatry* 78(5) :336–343.

[442] O'Reilly RC, Rudy JW (2001) Conjunctive representations in learning and memory : Principles of cortical and hippocampal function. *Psychological Review* 108(2) :311–345.

[443] Schloesser RJ, Manji HK, Martinowich K (2009) Suppression of Adult Neurogenesis Leads to an Increased HPA Axis Response. *Neuroreport* 20(6) :553–557.

[444] Treves A, Rolls ET (1994) Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus* 4(3) :374–391.

[445] Knierim JJ, Neunuebel JP (2016) Tracking the flow of hippocampal computation : Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. *Neurobiology of Learning and Memory* 129 :38–49.

[446] Nakashiba T, et al. (2012) Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell* 149(1) :188–201.

[447] Danielson NBB, et al. (2016) Distinct Contribution of Adult-Born Hippocampal Granule Cells to Context Encoding. *Neuron* 90(1) :101–112.

[448] Piatti VC, Ewell LA, Leutgeb JK (2013) Neurogenesis in the dentate gyrus : carrying the message or dictating the tone. *Frontiers in Neuroscience* 7 :50.

[449] Ikrar T, et al. (2013) Adult neurogenesis modifies excitability of the dentate gyrus. *Frontiers in neural circuits* 7 :204.

[450] Drew LJ, et al. (2016) Activation of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons. *Hippocampus* 26(6) :763–778.

[451] Anacker C, et al. (2018) Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature* 559(7712) :98–102.

[452] Luna VM, et al. (2019) Adult-born hippocampal neurons bidirectionally modulate entorhinal inputs into the dentate gyrus. *Science* 364(6440) :578–583.

[453] Niibori Y, et al. (2012) Suppression of adult neurogenesis impairs population coding of similar contexts in hippocampal CA3 region. *Nature communications* 3 :1253.

[454] Stefanelli T, Bertollini C, Lüscher C, Muller D, Mendez P (2016) Hippocampal Somatostatin Interneurons Control the Size of Neuronal Memory Ensembles. *Neuron* 89(5) :1074–1085.

[455] Ruediger S, et al. (2011) Learning-related feedforward inhibitory connectivity growth required for memory precision. *Nature* 473(7348) :514–518.

[456] Planchez B, Surget A, Belzung C (2020) Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects.

[457] Toni N, et al. (2008) Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nature Neuroscience* 11(8) :901–907.

[458] Toni N, Sultan S (2011) Synapse formation on adult-born hippocampal neurons. *European Journal of Neuroscience* 33(6) :1062–1068.

[459] Akers KG, et al. (2014) Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science* 344(6184) :598–602.

[460] Epp JR, Mera RS, Köhler S, Josselyn SA, Frankland PW (2016) Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference. *Nature Communications* 7(1) :10838.

[461] Burghardt NS, Park EH, Hen R, Fenton AA (2012) Adult-born hippocampal neurons promote cognitive flexibility in mice. *Hippocampus* 22(9) :1795–1808.

[462] Bannerman DM, et al. (2004) Regional dissociations within the hippocampus - Memory and anxiety.

[463] Van Groen T, Wyss JM (1990) Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus : Olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *J. Comp. Neurol.* 302(3) :515–528.

[464] Canteras NS, Swanson LW (1992) Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus : A PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 324(2) :180–194.

[465] Risold PY, Swanson LW (1996) Structural Evidence for Functional Domains in the Rat Hippocampus. *Science* 272(5267) :1484–1486.

[466] Kjelstrup KG, et al. (2002) Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus. *PNAS* 99(16) :10825–10830.

[467] Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA (2011) Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature* 476(7361) :458–461.

[468] Surget A, et al. (2011) Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. *Molecular Psychiatry* 16(12) :1177–1188.

[469] Fuss J, et al. (2010) Voluntary exercise induces anxiety-like behavior in adult C57BL/6J mice correlating with hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 20(3) :364–376.

[470] Zou J, et al. (2015) Conditional Inhibition of Adult Neurogenesis by Inducible and Targeted Deletion of ERK5 MAP Kinase Is Not Associated with Anxiety/Depression-Like Behaviors. *eNeuro* 2(2).

[471] Revest JM, et al. (2009) Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Molecular Psychiatry* 14(10) :959–967.

[472] Tsai CY, Tsai CY, Arnold SJ, Huang GJ (2015) Ablation of hippocampal neurogenesis in mice impairs the response to stress during the dark cycle. *Nature Communications* 6 :8373.

[473] McAvoy KM, et al. (2016) Modulating Neuronal Competition Dynamics in the Dentate Gyrus to Rejuvenate Aging Memory Circuits. *Neuron* 91(6) :1356–1373.

[474] Wang W, et al. (2014) Genetic activation of ERK5 MAP kinase enhances adult neurogenesis and extends hippocampus-dependent long-term memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34(6) :2130–2147.

[475] Tanti A, Rainer Q, Minier F, Surget A, Belzung C (2012) Differential environmental regulation of neurogenesis along the septo-temporal axis of the hippocampus. *Neuropharmacology* 63(3) :374–384.

[476] Tanti A, et al. (2013) Region-dependent and stage-specific effects of stress, environmental enrichment, and antidepressant treatment on hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 23(9) :797–811.

[477] Lagace DC, et al. (2010) Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(9) :4436–4441.

[478] Berdugo-Vega G, et al. (2020) Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life. *Nature Communications* 11(1) :135.

[479] Gu Y, et al. (2012) Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells. *Nature neuroscience* 15(12) :1700–6.

[480] Temprana SGG, et al. (2015) Delayed Coupling to Feedback Inhibition during a Critical Period for the Integration of Adult-Born Granule Cells. *Neuron* 85(1) :116–131.

[481] Mercaldo V, Josselyn SA, Frankland PW, Niibori Y, Restivo L (2015) Development of Adult-Generated Cell Connectivity with Excitatory and Inhibitory Cell Populations in the Hippocampus. *Journal of Neuroscience* 35(29) :10600–10612.

[482] Besnard A, Sahay A (2021) Enhancing adult neurogenesis promotes contextual fear memory discrimination and activation of hippocampal-dorsolateral septal circuits. *Behavioural Brain Research* 399 :112917.

[483] Martínez-Canabal A, et al. (2019) Hippocampal neurogenesis regulates recovery of defensive responses by recruiting threat- and extinction-signalling brain networks. *Scientific Reports* 9(1) :2939.

[484] Sahay A, Drew MR, Hen R (2007) Dentate gyrus neurogenesis and depression. pp. 697–822.

[485] Eisch AJ, Petrik D (2012) Depression and hippocampal neurogenesis : a road to remission? *Science (New York, N.Y.)* 338(6103) :72–75.

[486] Miller BR, Hen R (2015) The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety.

[487] Anacker C, Hen R (2017) Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility-linking memory and mood.

[488] Tang Mm, Lin Wj, Pan Yq, Guan Xt, Li Yc (2016) Hippocampal neurogenesis dysfunction linked to depressive-like behaviors in a neuroinflammation induced model of depression. *Physiology & Behavior* 161 :166–173.

[489] Mouri A, et al. (2018) Juvenile social defeat stress exposure persistently impairs social behaviors and neurogenesis. *Neuropharmacology* 133 :23–37.

[490] Du Preez A, et al. (2021) Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain, Behavior, and Immunity* 91 :24–47.

[491] Saxe MD, et al. (2006) Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(46) :17501–17506.

[492] Jayatissa M, Henningsen K, West M, Wiborg O (2009) Decreased cell proliferation in the dentate gyrus does not associate with development of anhedonic-like symptoms in rats. *Brain Research* 1290 :133–141.

[493] Segi-Nishida E (2017) The Effect of Serotonin-Targeting Antidepressants on Neurogenesis and Neuronal Maturation of the Hippocampus Mediated via 5-HT1A and 5-HT4 Receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11 :142.

[494] Amellem I, Suresh S, Chang CC, Tok SS, Tashiro A (2017) A critical period for antidepressant-induced acceleration of neuronal maturation in adult dentate gyrus. *Translational Psychiatry* 7(9) :e1235.

[495] Micheli L, et al. (2018) Depression and adult neurogenesis : Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise.

[496] Mendez-David I, et al. (2014) Rapid anxiolytic effects of a 5-HT4 receptor agonist are mediated by a neurogenesis-independent mechanism. *Neuropsychopharmacology* 39(6) :1366–1378.

[497] Duman RS, Shinohara R, Fogaça MV, Hare B (2019) Neurobiology of rapid-acting antidepressants : convergent effects on GluA1-synaptic function.

[498] Schloesser RJ, et al. (2015) Antidepressant-like Effects of Electroconvulsive Seizures Require Adult Neurogenesis in a Neuroendo-

crine Model of Depression. *Brain Stimulation* 8(5) :862–867.

[499] Joshi SH, et al. (2016) Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Biological Psychiatry* 79(4) :282–292.

[500] Torres-Sanchez S, Perez-Caballero L, Berrocoso E (2017) Cellular and molecular mechanisms triggered by Deep Brain Stimulation in depression : A preclinical and clinical approach. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 73 :1–10.

[501] Guo F, Lou J, Han X, Deng Y, Huang X (2017) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Ameliorates Cognitive Impairment by Enhancing Neurogenesis and Suppressing Apoptosis in the Hippocampus in Rats with Ischemic Stroke. *Frontiers in Physiology* 8 :559.

[502] Nuninga JO, et al. (2019) Volume increase in the dentate gyrus after electroconvulsive therapy in depressed patients as measured with 7T. *Molecular Psychiatry*.

[503] Boldrini M, et al. (2009) Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 34(11) :2376–2389.

[504] David DJ, et al. (2009) Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Neuron* 62(4) :479–493.

[505] Mendez-David I, et al. (2017) S 47445 produces antidepressant- and anxiolytic-like effects through neurogenesis dependent and independent mechanisms. *Frontiers in Pharmacology* 8(JUL) :462.

[506] Bambico FR, et al. (2015) Neuroplasticity-dependent and -independent mechanisms of chronic deep brain stimulation in stressed rats. *Translational Psychiatry* 5(11) :e674—e674.

[507] Bessa JM, et al. (2009) The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Molecular Psychiatry* 14(8) :764–773.

[508] Soumier A, Carter RM, Schoenfeld TJ, Cameron HA (2016) New Hippocampal Neurons Mature Rapidly in Response to Ketamine But Are Not Required for Its Acute Antidepressant Effects on Neophagia in Rats. *eNeuro* 3(2).

[509] Nollet M, et al. (2012) Neurogenesis-independent antidepressant-like effects on behavior and stress axis response of a dual orexin receptor antagonist in a rodent model of depression. *Neuropsychopharmacology* 37(10) :2210–2221.

[510] Nicolas S, et al. (2015) Neurogenesis-independent antidepressant-like effects of enriched environment is dependent on adiponectin. *Psychoneuroendocrinology* 57 :72–83.

[511] Padilla-Coreano N, et al. (2016) Direct Ventral Hippocampal-Prefrontal Input Is Required for Anxiety-Related Neural Activity and Behavior. *Neuron* 89(4) :857–866.

[512] Jimenez JC, et al. (2018) Anxiety Cells in a Hippocampal-Hypothalamic Circuit. *Neuron* 97(3) :670—683.e6.

[513] Williams ES, et al. (2020) Androgen-Dependent Excitability of Mouse Ventral Hippocampal Afferents to Nucleus Accumbens Underlies Sex-Specific Susceptibility to Stress. *Biological Psychiatry* 87(6) :492–501.

[514] Yang AK, Mendoza JA, Lafferty CK, Lacroix F, Britt JP (2020) Hippocampal Input to the Nucleus Accumbens Shell Enhances Food Palatability. *Biological Psychiatry* 87(7) :597–608.

[515] Gould E, Woolley CS, McEwen BS (1991) The hippocampal formation : Morphological changes induced by thyroid, gonadal and adrenal hormones.

[516] Fujioka A, Fujioka T, Ishida Y, Maekawa T, Nakamura S (2006) Differential effects of prenatal stress on the morphological maturation of hippocampal neurons. *Neuroscience* 141(2) :907–915.

[517] Oomen CA, Mayer JL, De Kloet ER, Joëls M, Lucassen PJ (2007) Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalizes the reduction in neurogenesis after chronic stress. *European Journal of Neuroscience* 26(12) :3395–3401.

[518] Anacker C, et al. (2013) Glucocorticoid-Related Molecular Signaling Pathways Regulating Hippocampal Neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 38(5) :872–883.

[519] Kaouane N, et al. (2012) Glucocorticoids can induce PTSD-like memory impairments in mice. *Science* 335(6075) :1510–1513.

[520] Schoenfeld TJ, et al. (2019) New neurons restore structural and behavioral abnormalities in a rat model of PTSD. *Hippocampus* 29(9) :848–861.

[521] Bavley CC, et al. (2020) Dopamine D1R-neuron cacna1c deficiency : a new model of extinction therapy-resistant post-traumatic stress. *Molecular Psychiatry* pp. 1–13.

[522] Clelland CD, et al. (2009) A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation. *Science* 325(5937) :210–213.

[523] Winters JJ, et al. (2021) Functional deficit in hippocampal activity during fear extinction recall in the single prolonged-stress model of PTSD in male rats. *Behavioural Brain Research* 396 :112902.

[524] Guo W, et al. (2011) Ablation of Fmrp in adult neural stem cells disrupts hippocampus-dependent learning. *Nature Medicine* 17(5) :559–565.

[525] Ko HG, et al. (2009) Effect of ablated hippocampal neurogenesis on the formation and extinction of contextual fear memory. *Molecular Brain* 2(1) :1.

[526] Corcoran KA, Maren S (2001) Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *Journal of Neuroscience* 21(5) :1720–1726.

[527] Corcoran KA, Desmond TJ, Frey KA, Maren S (2005) Hippocampal inactivation disrupts the acquisition and contextual encoding of fear extinction. *Journal of Neuroscience* 25(39) :8978–8987.

[528] Deng W, Saxe MD, Gallina IS, Gage FH (2009) Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate

learning and memory in the brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29(43) :13532–13542.

[529] Wang G, et al. (2019) Switching from Fear to No Fear by Different Neural Ensembles in Mouse Retrosplenial Cortex. *Cerebral Cortex* 29(12) :5085–5097.

[530] Drew MR, Denny CA, Hen R (2010) Arrest of adult hippocampal neurogenesis in mice impairs single- but not multiple-trial contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience* 124(4) :446–454.

[531] Frankland PW, Josselyn SA (2016) Hippocampal Neurogenesis and Memory Clearance. *Neuropsychopharmacology* 41(1) :382–383.

[532] Deisseroth K, et al. (2004) Excitation-Neurogenesis Coupling in Adult Neural Stem/Progenitor Cells. *Neuron* 42(4) :535–552.

[533] Weisz VI, Argibay PF (2012) Neurogenesis interferes with the retrieval of remote memories : Forgetting in neurocomputational terms. *Cognition* 125(1) :13–25.

[534] Toni N, et al. (2007) Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. *Nature Neuroscience* 10(6) :727–734.

[535] Myers KM, Davis M (2002) Behavioral and neural analysis of extinction.

[536] Bouton ME (2004) Context and Behavioral Processes in Extinction. *Learning & Memory* 11(5) :485–494.

[537] Nader K, Schafe GE, Le Doux JE (2000) Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 406(6797) :722–726.

[538] Debiec J, LeDoux JE, Nader K (2002) Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron* 36(3) :527–538.

[539] Suzuki A, et al. (2004) Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *Journal of Neuroscience* 24(20) :4787–4795.

[540] Ishikawa R, Fukushima H, Frankland PW, Kida S (2016) Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. *eLife* 5(September).

[541] Totterdell S, Smith AD (1989) Convergence of hippocampal and dopaminergic input onto identified neurons in the nucleus accumbens of the rat. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2(5) :285–298.

[542] Cenquizca LA, Swanson LW (2006) Analysis of direct hippocampal cortical field CA1 axonal projections to diencephalon in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 497(1) :101–114.

[543] Padilla-Coreano N, et al. (2019) Hippocampal-Prefrontal Theta Transmission Regulates Avoidance Behavior. *Neuron* 104(3) :601–610.e4.

[544] Herry C, et al. (2008) Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature* 454(7204) :600–606.

[545] Xu C, et al. (2016) Distinct Hippocampal Pathways Mediate Dissociable Roles of Context in Memory Retrieval. *Cell* 167(4) :961—-972.e16.

[546] Twining RC, Lepak K, Kirry AJ, Gilmartin MR (2020) Ventral Hippocampal Input to the Prelimbic Cortex Dissociates the Context from the Cue Association in Trace Fear Memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 40(16) :3217–3230.

[547] Knapska E, et al. (2012) Functional anatomy of neural circuits regulating fear and extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109(42) :17093–17098.

[548] Orsini CA, Kim JH, Knapska E, Maren S (2011) Hippocampal and prefrontal projections to the basal amygdala mediate contextual regulation of fear after extinction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31(47) :17269–17277.

[549] Jin J, Maren S (2015) Fear renewal preferentially activates ventral hippocampal neurons projecting to both amygdala and prefrontal cortex in rats. *Scientific Reports* 5(1) :8388.

[550] Marek R, Xu L, Sullivan RKP, Sah P (2018) Excitatory connections between the prelimbic and infralimbic medial prefrontal cortex show a role for the prelimbic cortex in fear extinction. *Nature Neuroscience* 21(5) :654–658.

[551] Besnard A, Miller SM, Sahay A (2020) Distinct Dorsal and Ventral Hippocampal CA3 Outputs Govern Contextual Fear Discrimination. *Cell Reports* 30(7) :2360–2373.e5.

[552] Admon R, et al. (2013) Stress-induced reduction in hippocampal volume and connectivity with the ventromedial prefrontal cortex are related to maladaptive responses to stressful military service. *Human Brain Mapping* 34(11) :2808–2816.

[553] Jin C, et al. (2014) Abnormalities in whole-brain functional connectivity observed in treatment-naive post-traumatic stress disorder patients following an earthquake. *Psychological Medicine* 44(9) :1927–1936.

[554] Adlaf EW, et al. (2017) Adult-born neurons modify excitatory synaptic transmission to existing neurons. *eLife* 6.

[555] Tunc-Ozcan E, et al. (2019) Activating newborn neurons suppresses depression and anxiety-like behaviors. *Nature Communications* 10(1) :3768.

[556] Pawlyk AC, Jha SK, Brennan FX, Morrison AR, Ross RJ (2005) A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder : The role of context after fear conditioning. *Biological Psychiatry* 57(3) :268–277.

[557] Wakizono T, et al. (2007) Stress vulnerabilities in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Physiology and Behavior* 90(4) :687–695.

[558] Philbert J, Belzung C, Griebel G (2015) Long-lasting memory abnormalities following exposure to the mouse defense test battery : An animal model of PTSD. *Physiology & behavior* 146(March 2012) :67–72.

[559] Bowers ME, Ressler KJ (2015) An Overview of Translationally Informed Treatments for Posttraumatic Stress Disorder : Animal Models of Pavlovian Fear Conditioning to Human Clinical Trials. *Biological Psychiatry* 78(5) :E15–E27.

[560] Garza JC, Guo M, Zhang W, Lu XY (2012) Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model

of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3/-catenin signaling. *Molecular Psychiatry* 17(8) :790–808.

[561] Walker AK, et al. (2015) The P7C3 class of neuroprotective compounds exerts antidepressant efficacy in mice by increasing hippocampal neurogenesis. *Molecular Psychiatry* 20(4) :500–508.

[562] Egeland M, Warner-Schmidt J, Greengard P, Svenningsson P (2010) Neurogenic Effects of Fluoxetine Are Attenuated in p11 (S100A10) Knockout Mice. *Biological Psychiatry* 67(11) :1048–1056.

[563] Sun W, et al. (2004) Programmed cell death of adult-generated hippocampal neurons is mediated by the proapoptotic gene bax. *J. Neurosci.* 24(49) :11205–11213.

[564] Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E (2007) Neurogenesis in the Dentate Gyrus of the Adult Tree Shrew Is Regulated by Psychosocial Stress and NMDA Receptor Activation. *Journal of Neuroscience* 17(7) :2492–2498.

[565] Czéh B, et al. (2002) Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation : Effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry* 52(11) :1057–1065.

[566] Naninck EF, et al. (2015) Chronic early life stress alters developmental and adult neurogenesis and impairs cognitive function in mice. *Hippocampus* 25(3) :309–328.

[567] Dioli C, et al. (2017) Tau-dependent suppression of adult neurogenesis in the stressed hippocampus. *Molecular Psychiatry* 22(8) :1110–1118.

[568] McCormick CM, et al. (2012) Social instability stress in adolescent male rats alters hippocampal neurogenesis and produces deficits in spatial location memory in adulthood. *Hippocampus* 22(6) :1300–1312.

[569] Tannenholz L, Jimenez JC, Kheirbek MA (2014) Local and regional heterogeneity underlying hippocampal modulation of cognition and mood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8(MAY) :147.

[570] Wu MV, Hen R (2014) Functional dissociation of adult-born neurons along the dorsoventral axis of the dentate gyrus. *Hippocampus* 24(7) :751–761.

[571] O'Leary OF, et al. (2014) GABAB(1) receptor subunit isoforms differentially regulate stress resilience. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(42) :15232–15237.

[572] Huckleberry KA, et al. (2018) Dorsal and ventral hippocampal adult-born neurons contribute to context fear memory. *Neuropsychopharmacology* 43(12) :2487–2496.

[573] Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI (2014) Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nature Reviews Neuroscience* 15(10) :655–669.

[574] Murphy-Royal C, Gordon GR, Bains JS (2019) Stress-induced structural and functional modifications of astrocytes—Further implicating glia in the central response to stress.

[575] Galea LA, et al. (2013) Sex, hormones and neurogenesis in the hippocampus : Hormonal modulation of neurogenesis and potential functional implications.

[576] Fester L, et al. (2006) Proliferation and apoptosis of hippocampal granule cells require local oestrogen synthesis. *Journal of Neurochemistry* 97(4) :1136–1144.

[577] Rotheneichner P, et al. (2017) Tamoxifen activation of cre-recombinase has no persisting effects on adult neurogenesis or learning and anxiety. *Frontiers in Neuroscience* 11(FEB) :27.

[578] Okuda H, et al. (2009) Environmental enrichment stimulates progenitor cell proliferation in the amygdala. *Journal of Neuroscience Research* 87(16) :3546–3553.

[579] Nunes MC, et al. (2003) Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain. *Nature Medicine* 9(4) :439–447.

[580] Jiang L, et al. (2014) Fluoxetine Pretreatment Promotes Neuronal Survival and Maturation after Auditory Fear Conditioning in the Rat Amygdala. *PLoS ONE* 9(2) :e89147.

[581] Tronson NC, et al. (2009) Segregated populations of hippocampal principal CA1 neurons mediating conditioning and extinction of contextual fear. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29(11) :3387–3394.

[582] Lacagnina AF, et al. (2019) Distinct hippocampal engrams control extinction and relapse of fear memory. *Nature Neuroscience* 22(5) :753–761.

[583] Siddiqui SA, et al. (2017) Enhanced Histone Acetylation in the Infralimbic Prefrontal Cortex is Associated with Fear Extinction. *Cellular and Molecular Neurobiology* 37(7) :1287–1301.

[584] Zhang X, Kim J, Tonegawa S (2020) Amygdala Reward Neurons Form and Store Fear Extinction Memory. *Neuron* 105(6) :1077—-1093.e7.

[585] Bredy TW, et al. (2007) Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. *Learning and Memory* 14(4) :268–276.

[586] Yamamoto S, Morinobu S, Fujita Y, Yamawaki S (2012) Histone acetylation in the hippocampus and fear extinction.

[587] Chen X, et al. (2005) PI3 kinase signaling is required for retrieval and extinction of contextual memory. *Nature Neuroscience* 8(7) :925–931.

[588] Szapiro G, Vianna MR, McGaugh JL, Medina JH, Izquierdo I (2003) The role of NMDA glutamate receptors, PKA, MAPK, and CAMKII in the hippocampus in extinction of conditioned fear.

[589] Lattal KM, Barrett RM, Wood MA (2007) Systemic or Intrahippocampal Delivery of Histone Deacetylase Inhibitors Facilitates Fear Extinction. *Behavioral Neuroscience* 121(5) :1125–1131.

[590] Bouton ME (1993) Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of pavlovian learning. *Psychological Bulletin*

114(1) :80–99.

[591] Bouton ME (2002) Context, ambiguity, and unlearning : Sources of relapse after behavioral extinction.

[592] Cassini LF, Flavell CR, Amaral OB, Lee JLC (2017) On the transition from reconsolidation to extinction of contextual fear memories. *Learning and Memory* 24(9) :392–399.

[593] Hollands C, et al. (2017) Depletion of adult neurogenesis exacerbates cognitive deficits in Alzheimer's disease by compromising hippocampal inhibition. *Molecular Neurodegeneration* 12(1) :64.

[594] Lesuis SL, et al. (2021) Glucocorticoids Promote Fear Generalization by Increasing the Size of a Dentate Gyrus Engram Cell Population. *Biological Psychiatry* 90(7) :494–504.

[595] Soler-Cedeño O, et al. (2019) Plasticity of NMDA receptors at ventral hippocampal synapses in the infralimbic cortex regulates cued fear. *eNeuro* 6(2).

[596] Russo AS, Lee J, Parsons RG (2019) Individual variability in the recall of fear extinction is associated with phosphorylation of mitogen-activated protein kinase in the infralimbic cortex. *Psychopharmacology* 236(7) :2039–2048.

[597] Sohn JMB, et al. (2020) Persistence of the extinction of fear memory requires late-phase cAMP/PKA signaling in the infralimbic cortex. *Neurobiology of Learning and Memory* 172 :107244.

[598] D'Amico D, et al. (2017) Infralimbic Neurotrophin-3 Infusion Rescues Fear Extinction Impairment in a Mouse Model of Pathological Fear. *Neuropsychopharmacology* 42(2) :462–472.

[599] Bukalo O, et al. (2021) Effects of optogenetic photoexcitation of infralimbic cortex inputs to the basolateral amygdala on conditioned fear and extinction. *Behavioural Brain Research* 396 :112913.

[600] Bennett MR, Farnell L, Gibson WG, Lagopoulos J (2019) A model of amygdala function following plastic changes at specific synapses during extinction. *Neurobiology of Stress* 10 :100159.

[601] Wolff SB, et al. (2014) Amygdala interneuron subtypes control fear learning through disinhibition. *Nature* 509(7501) :453–458.

[602] Trouche S, Sasaki JM, Tu T, Reijmers LG (2013) Fear Extinction Causes Target-Specific Remodeling of Perisomatic Inhibitory Synapses. *Neuron* 80(4) :1054–1065.

[603] Krabbe S, Gründemann J, Lüthi A (2018) Amygdala Inhibitory Circuits Regulate Associative Fear Conditioning.

[604] Ressler RL, Maren S (2019) Synaptic encoding of fear memories in the amygdala.

[605] Vogel E, Krabbe S, Gründemann J, Wamsteeker Cusulin JI, Lüthi A (2016) Projection-Specific Dynamic Regulation of Inhibition in Amygdala Micro-Circuits. *Neuron* 91(3) :644–651.

[606] Likhtik E, Popa D, Apergis-Schoute J, Fidacaro GA, Paré D (2008) Amygdala intercalated neurons are required for expression of fear extinction. *Nature* 454(7204) :642–645.

[607] Amano T, Unal CT, Paré D (2010) Synaptic correlates of fear extinction in the amygdala. *Nature Neuroscience* 13(4) :489–494.

[608] Hagihara KM, et al. (2021) Intercalated amygdala clusters orchestrate a switch in fear state. *Nature* 594(7863) :403–407.

[609] Asede D, Bosch D, Lüthi A, Ferraguti F, Ehrlich I (2015) Sensory inputs to intercalated cells provide fear-learning modulated inhibition to the basolateral amygdala. *Neuron* 86(2) :541–554.

[610] Royer S, Paré D (2002) Bidirectional synaptic plasticity in intercalated amygdala neurons and the extinction of conditioned fear responses. *Neuroscience* 115(2) :455–462.

[611] Ciocchi S, et al. (2010) Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature* 468(7321) :277–282.

[612] Fadok JP, et al. (2017) A competitive inhibitory circuit for selection of active and passive fear responses. *Nature* 542(7639) :96–99.

[613] Castillo-Ocampo Y, et al. (2021) Plasticity of GluN1 at Ventral Hippocampal Synapses in the Infralimbic Cortex. *Frontiers in Synaptic Neuroscience* 13 :695964.

[614] Sun W, et al. (2019) Sleep deprivation disrupts acquisition of contextual fear extinction by affecting circadian oscillation of hippocampal-infralimbic proBDNF. *eNeuro* 6(5).

[615] Charney DS, Deutch AY, Krystal JH, Southwick SM, Davis M (1993) Psychobiologic Mechanisms of Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry* 50(4) :294–305.

[616] Toda T, Parylak SL, Linker SB, Gage FH (2019) The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease.

[617] Alberini CM, Milekic MH, Tronel S (2006) Mechanisms of memory stabilization and de-stabilization.

[618] Gräff J, et al. (2014) Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories. *Cell* 156(1-2) :261–276.

[619] Liberzon I, Abelson JL (2016) Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder.

[620] Quadrato G, et al. (2014) Modulation of GABAA receptor signaling increases neurogenesis and suppresses anxiety through NFATc4. *Journal of Neuroscience* 34(25) :8630–8645.

[621] Li Y, et al. (2008) TrkB Regulates Hippocampal Neurogenesis and Governs Sensitivity to Antidepressive Treatment. *Neuron* 59(3) :399–412.

[622] Garrett L, Lie DC, Hrabé de Angelis M, Wurst W, Hölter SM (2012) Voluntary wheel running in mice increases the rate of neurogenesis without affecting anxiety-related behaviour in single tests. *BMC Neuroscience* 13(1) :61.

[623] Garrett L, et al. (2015) Conditional reduction of adult born doublecortin-positive neurons reversibly impairs selective behaviors. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9(NOVEMBER) :302.

[624] Pollak DD, et al. (2008) An Animal Model of a Behavioral Intervention for Depression. *Neuron* 60(1) :149–161.

[625] Dias-Ferreira E, et al. (2009) Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science* 325(5940) :621–625.

[626] Bondi CO, Rodriguez G, Gould GG, Frazer A, Morilak DA (2008) Chronic unpredictable stress induces a cognitive deficit and anxiety-like behavior in rats that is prevented by chronic antidepressant drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 33(2) :320–331.

[627] Arnsten AF (2009) Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function.

[628] Hurtubise JL, Howland JG (2017) Effects of stress on behavioral flexibility in rodents. *Neuroscience* 345 :176–192.

[629] Girotti M, Silva JD, George CM, Morilak DA (2019) Ciliary neurotrophic factor signaling in the rat orbitofrontal cortex ameliorates stress-induced deficits in reversal learning. *Neuropharmacology* 160 :107791.

[630] Wolff M, et al. (2021) Chronic stress, executive functioning, and real-life self-control : An experience sampling study. *Journal of Personality* 89(3) :402–421.

[631] Shields GS, Sazma MA, Yonelinas AP (2016) The effects of acute stress on core executive functions : A meta-analysis and comparison with cortisol.

[632] Polak AR, Witteveen AB, Reitsma JB, Olff M (2012) The role of executive function in posttraumatic stress disorder : A systematic review.

[633] Starcke K, Wiesen C, Trotzke P, Brand M (2016) Effects of acute laboratory stress on executive functions. *Frontiers in Psychology* 7(MAR) :461.

[634] Ambrogini P, et al. (2000) Spatial learning affects immature granule cell survival in adult rat dentate gyrus. *Neuroscience Letters* 286(1) :21–24.

[635] Döbrössy MD, et al. (2003) Differential effects of learning on neurogenesis : learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date. *Molecular Psychiatry* 8(12) :974–982.

[636] Drapeau E, et al. (2003) spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. 100(24).

[637] Garthe A, Behr J, Kempermann G (2009) Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. *PLoS ONE* 4(5) :e5464.

[638] Webler RD, Fulton S, Perera TD, Coplan JD (2019) Maturational phase of hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility. *Neuroscience Letters* 711 :134414.

[639] Snyder JS, Hong NS, McDonald RJ, Wojtowicz JM (2005) A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* 130(4) :843–852.

[640] Drew MR, Huckleberry KA (2017) Modulation of Aversive Memory by Adult Hippocampal Neurogenesis.

[641] Cho KO, et al. (2015) Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nature Communications* 6(1) :6606.

[642] Castilla-Ortega E, Santín LJ (2020) Adult hippocampal neurogenesis as a target for cocaine addiction : a review of recent developments.

[643] Noonan MA, Bulin SE, Fuller DC, Eisch AJ (2010) Reduction of adult hippocampal neurogenesis confers vulnerability in an animal model of cocaine addiction. *Journal of Neuroscience* 30(1) :304–315.

[644] Deroche-Gamonet V, et al. (2019) Depleting adult dentate gyrus neurogenesis increases cocaine-seeking behavior. *Molecular Psychiatry* 24(2) :312–320.

Annexes

Annexe 1 | Animal models of major depression - drawbacks and challenges

Barbara Planchez, Alexandre Surget and Catherine Belzung

Journal of Neural Transmission (2019) 126:1383–1408
https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y

PSYCHIATRY AND PRECLINICAL PSYCHIATRIC STUDIES - REVIEW ARTICLE

Animal models of major depression: drawbacks and challenges

Barbara Planchez[1] · Alexandre Surget[1] · Catherine Belzung[1,2]

Received: 25 June 2019 / Accepted: 17 September 2019 / Published online: 4 October 2019
© The Author(s) 2019

Abstract
Major depression is a leading contributor to the global burden of disease. This situation is mainly related to the chronicity and/or recurrence of the disorder, and to poor response to antidepressant therapy. Progress in this area requires valid animal models. Current models are based either on manipulating the environment to which rodents are exposed (during the developmental period or adulthood) or biological underpinnings (i.e. gene deletion or overexpression of candidate genes, targeted lesions of brain areas, optogenetic control of specific neuronal populations, etc.). These manipulations can alter specific behavioural and biological outcomes that can be related to different symptomatic and pathophysiological dimensions of major depression. However, animal models of major depression display substantial shortcomings that contribute to the lack of innovative pharmacological approaches in recent decades and which hamper our capabilities to investigate treatment-resistant depression. Here, we discuss the validity of these models, review putative models of treatment-resistant depression, major depression subtypes and recurrent depression. Furthermore, we identify future challenges regarding new paradigms such as those proposing dimensional rather than categorical approaches to depression.

Keywords Depression · Antidepressant · Treatment-resistant depression · Animal models · Validity

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is one of the main contributors to the global burden of disease (Ledford 2014). Indeed, it is the leading cause of disability as measured by years lived with disability (YLDs) and is currently ranked second in disability adjusted life years (DALY) calculated for all ages.

However, it is not a homogenous pathology and according to symptomatology and associated biological changes, different subtypes of MDD have been described, including melancholic and atypical depression. MDD is a recurrent condition, in which each episode increases the probability of a further episode (Association 2000; Solomon et al. 2000), a condition termed as recurrent depression. Some researchers have proposed a dimensional framework (Cuthbert and Insel 2013), in which the different psychiatric disorders can be described according to different transnosographic domains (the Research Domain Criteria or RDoC). Within this framework, depression is mostly related to two of the RDoC domains: the loss construct and various reward constructs within the domains of Negative Valence Systems and Positive Valence Systems, respectively (Woody and Gibb 2015).

In general, MDD is initially treated with chronic antidepressants (ADs), namely drugs whose main effect is to increase monoaminergic neurotransmission either by blocking the serotoninergic and/or the noradrenergic transporter (selective serotonin or noradrenaline reuptake inhibitors, or tricyclic ADs) or by blocking their degradation by the monoamine oxidase inhibitors. However, after a 2–3-month treatment period, remission rates are low, ranging from 20 to 40% in naturalistic studies (Cuffel et al. 2003; Trivedi et al. 2006; Rush et al. 2006) to 40–60% in randomised trials (Cipriani et al. 2007). Further on, some patients do not show remission after treatments with several ADs: resistance to pharmacotherapy is conventionally referred to as treatment-resistant depression (TRD). However, even TRD does not remain without treatment option as recently, the Food and Drug Administration (FDA) has approved non-monoaminergic drugs such as esketamine (an antagonist of the NMDA

✉ Catherine Belzung
catherine.belzung@univ-tours.fr

[1] UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France

[2] UMR 1253, iBrain, UFR Sciences et Techniques, Parc Grandmont, 37200 Tours, France

receptor) and brexanolone (a positive allosteric modulator of the GABA-A receptors) for postpartum depression.

In recent decades, progress has been made regarding the understanding of the psychological constructs underlying MDD, the description of brain circuits showing abnormal information processing in MDD as well as the characterization of the cellular and molecular alterations associated with this disorder (Willner et al. 2013; Belzung et al. 2015; Willner and Belzung 2015). This progress has been made possible in part through the use of rodent models, which have allowed the roles of candidate neural circuits, neurophysiological systems and molecular targets to be investigated, like, for example, abnormalities in the stress axis or increased neuro-inflammation. However, fewer advances have been achieved regarding innovative treatments, as hardly any novel pharmacological classes have been introduced since the 1990s. This may be related to a poor understanding of the criteria of validity of animal models. For example, an animal model of MDD is considered relevant and valid only if it shows responses to currently used AD therapies, which (1) implies the risk of merely finding molecules with action mechanisms akin to conventional ADs, and (2) hampers the development of animal models of TRD, as a validity criterion of TRD should be that rather than responding to conventional AD treatments, it privileges responses to treatments of TRD such as neurostimulation. The validity of an animal model is usually assessed through several criteria. A classical view proposes three criteria: predictive validity, face validity and construct validity (Willner 1984; Belzung and Lemoine 2011). (1) Predictive validity refers to specific and selective responsiveness to treatments. This means that if a drug is effective in MDD patients under certain conditions, it should act in the same way in the animal model. For example, if an AD is acting only after chronic but not acute treatment in the clinical population, it should also be ineffective after a single injection in the rodent model, but reveal its effectiveness only after chronic administration. The model should also reproduce the treatment resistance: a certain percentage of subjects of the animal population should, thus, exhibit TRD, and this is rarely assessed. Further on, animals exhibiting TRD should respond to esketamine or to neurostimulation, as in the clinical condition. (2) Face validity corresponds to the phenomenological similarities between the animal model and the human condition: comparing the symptomatology between the human condition and alterations of specific behavioural endpoints resulting from experimental manipulations related to the animal model of MDD should enable this aspect to be assessed. For example, many patients with MDD exhibit anhedonia (Buckner et al. 2008); therefore, it is essential to include anhedonia in the behavioural tests carried out on rodents representing an animal model of depression. However, here again the situation is complex, as the symptoms of patients with MDD are very heterogeneous, with a high degree of within-disorder variability, so that patients with the same diagnosis may share few or even no symptoms (Krueger and Bezdjian 2009; Olbert et al. 2014). The model should also recapitulate the biological alterations found in the clinical condition, which are expressed, for example, by changes in some peripheral biomarkers such as levels of cortisol or corticosterone in humans or rodents, respectively. However, these criteria may be difficult to meet, because, as for behavioural symptoms, differences between patients may be great not only in terms of biological systems that are affected but also in the direction of the changes observed in a particular system (e.g. divergent endocrine abnormalities in melancholic and atypical depression: clinical and pathophysiological implications: Gold and Chrousos 2002). (3) Finally, construct validity means that the model has a sound theoretical rationale such as equivalence of the causative or triggering factors of the disease (i.e. vulnerability genes and environmental factors), similarity of psychological constructs associated with MDD, including alterations in self-referential schemas and cognitive bias (Belzung et al. 2015), and of the underlying neurobiological mechanisms including alterations of the processing in prefrontal areas and the cingulate cortex, amygdala, lateral habenula and hippocampus.

In recent years, there has been a lack of meaningful advances in the search for novel therapeutic strategies against MDD; thus, the aim of this review is to: (1) describe current rodent models of MDD and also behavioural endpoints used to assess their effects; (2) discuss the validity of the current rodent models of MDD; and (3) discuss putative models of TRD, subtypes of MDD and recurrent depression, and identify future challenges. These different aspects are epitomised by results from the rodent model literature, using indistinctly findings from rat and mouse model. It is beyond the purpose of this review to underline precisely the differences between rats and mice for each model. However, it is important to remind that there are notable physiological, anatomical, biochemical and pharmacological differences between rats and mice and, hence, a same model or molecule may work differently in both species (Ellenbroek and Youn 2016).

Behavioural endpoints and animal models of MDD

Behavioural endpoints

Symptoms of MDD include core symptoms (anhedonia and depressed mood) as well as additional symptoms (sleep disturbance, changes in weight/appetite and psychomotor alteration) and other associated conditions such as anxiety and social withdrawal (Hasler et al. 2004), that can be

easily assessed in animals: therefore, various tests have been designed to measure these different aspects (Fig. 1). While many behavioural situations exist to assess anhedonia (see below), the situation is more complex regarding sadness. In behavioural terms, depressed mood (or sadness) is generally expressed by social withdrawal, slow gait, and disengagement: although not strictly equivalent, disengagement can correspond to despair behaviour and social withdrawal, while slow gait can correspond to apathy and psychomotor retardation (Levy and Dubois 2006). We have, however, to mention that some symptoms observed in humans, such as feelings of worthlessness or excessive guilt or recurrent thoughts of death, suicidal ideation or a suicide attempt cannot be observed in animals such as rodents, and may, therefore, be absent from the behavioural endpoints that are highlighted. For this reason, the behavioural endpoints only partially reproduce the clinical condition.

Anhedonia

In general, anhedonia is assessed using palatable solutions or food, although more complex measures of anhedonia do exist, for example modification of the threshold of intracranial stimulation (Cryan et al. 2003). Two examples are the sucrose preference test in which animals have the choice between tap water or water containing sucrose/saccharose, and the cookie test in which animals are offered a chocolate cookie instead of regular pellets. Normal animals show a preference for the palatable food/solution, which is significantly reduced in anhedonic animals (Klein 1974). Sexual behaviours can also be used to assess anhedonia, but this is quite complicated: indeed, as female rodents are not proceptive at any time, to measure sexual behaviour in male rodents, it is necessary to use females that have previously undergone surgical ablation of their ovaries and hormone treatment. Finally, intra-cranial self-stimulation can also be used, but this requires surgery to implant stimulation electrodes within hedonic hotspots within the brain.

Despair

Common tests for assessing despair-like behaviours include forced swim and tail suspension tests. Both tests consist in placing a rodent in an uncomfortable situation (a water tank or a position in which the animal is suspended by its tail) from which escape is impossible. At the beginning, animals exhibit active behaviours (swimming or struggling). However, because the situation is inescapable, at some point,

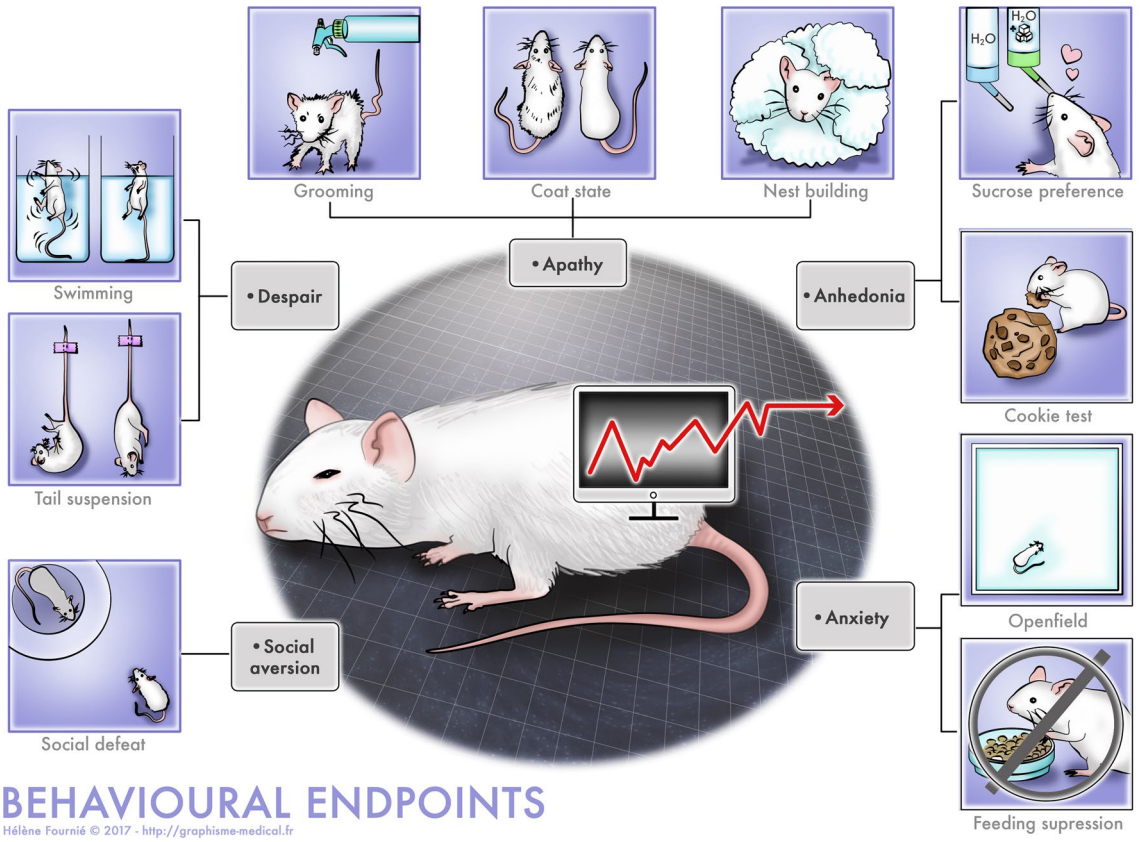


Fig. 1 Behavioural endpoints measuring aspect of the anxio-depressive phenotype in rodents

the animals start displaying bouts of immobility, which then incrementally rise. Early on, it became evident that these protocols were easily implemented and demonstrated that single AD injections or subchronic treatments could reduce immobility in both tests (Porsolt et al. 1977; Steru et al. 1985), and this lead to the rapid spread of their use in laboratories focusing on depression. They have become a gold standard for the early screening of novel molecules with putative AD-like effects. At the same time, immobility started to be commonly qualified as "despair" and considered to reflect depression-like states.

However, such utilizations rely mainly on reverse inferences, with the risk of interpretation bias or fallacy. Indeed, it is not because conventional ADs may promote immobility that either a decrease or an increase in immobility induced by a novel drug, a gene variant or a model can be selectively explained through either depression-like or AD-like effects, respectively. Many alternative explanations can also underlie such effects and are frequently lacking in the literature. Moreover, immobility could actually be interpreted as an adaptive behaviour, as it enables the animal to cope with the situation without spending energy in a useless manner. In fact, some models of depression have been associated with greater struggling in inescapable situations (Tronche et al. 1999; Lu et al. 2008; Surget et al. 2016), suggesting that a greater caution should be taken when interpreting results from these tests and encourage researchers to use more appropriate controls to strengthen the validity of their claims.

Thus, screening potential novel therapeutic strategies or assessing depression-like states of animal models uniquely with such tests is far from being sufficient and requires other symptomatic dimensions of the depressive syndrome to be included.

Hopelessness

A method to observe hopelessness is the learned helplessness paradigm (Seligman 1972). In this procedure, rodents first receive several electric shocks on their feet in a closed chamber. Then, the subjects are placed in another chamber with a grid floor and receive a mild shock with the possibility to escape. Rodents that have not been previously exposed to the unescapable shock are commonly able to escape quickly from the shock, whereas animals previously exposed to the learned helplessness paradigm frequently fail to acquire shock avoidance (Maier and Seligman 2016). Two characteristics are important for the development of hopelessness: the unpredictability and the uncontrollability of the stressors (here the shocks). While frequently confounded, these two concepts can be separated as situations exist in which a subject has few control over a situation that is perfectly predictable (for example a stressor that is applied routinely and from which the subject cannot escape) as well as situations in which a subject has a control over events that he/her cannot predict (he/her can stop the occurrence of the stressor when it occurs, for example, with a lever in a skinner box). It has been shown that controllability or predictability is sufficient to mitigate the development of helplessness (Burger and Arkin 1980).

Apathy

Apathy has been defined as a deficit in goal-directed behaviour (Levy and Dubois 2006). In rodents, five different measurements have been proposed to assess it, including impaired nest building, disturbed self-grooming, reduced maternal care, reduced social interest and reduced interest for novel objects (Cathomas et al. 2015). Two aspects have been measured in the context of animal models of MDD: nest building and grooming, either using coat state deterioration or the splash test. It is necessary to measure spontaneous activity in parallel, as a decline in activity can have nonspecific effects on spontaneous behaviour. In brief, the measure of the coat state deterioration consists in assessing the state of the fur on seven different parts of the body of a mouse: when the animal is stressed, it might show coat state deterioration (ruffled or dirty coat). The splash test consists in splashing a sucrose solution over the coat of the animal and measuring the grooming behaviour that has been induced.

Anxiety

Many devices have been designed to assess anxiety-related behaviours in rodents (Gould et al. 2009). However, in the context of MDD, two situations are mainly used: forced confrontation of a rodent with a new environment (e.g. an open field, an elevated plus maze, a light/dark box or a free exploration test) and placing the animal in a situation with a motivational conflict (e.g. novelty suppression of feeding, NSF, conflict between the drive to eat a food pellet and the avoidance of open space).

Abnormalities in eating behaviour

Most depressive patients exhibit changes in food consumption and weight, either with loss or gain of appetite (Hasler et al. 2004). Many measures can be performed to analyse such abnormalities in rodents; the animals can either be weighed regularly to observe a potential loss/gain, or the relative lack/increase of weight gain in comparison to non-stressed animals can be measured. In addition, food intake can be assessed by providing a palatable diet directly in the rodents' home cage: a precise portion is given and the intake is measured (Ulrich-Lai et al. 2015; de Souza et al. 2018). On the other hand, some tests initially developed to

assess endpoints such as anxiety or anhedonia can provide information concerning eating behaviour. The NSF test consists in measuring the latency to eat in a novel environment, reflecting the level of anxiety; but in this case, once the mice start to eat, they are taken back to their home cage with the pellets and their feed intake is measured for five more minutes. Similarly, in the cookie test initially designed to assess anhedonia, consumption of the cookie can be measured, thus evaluating appetite (Dadomo et al. 2011). While anhedonia translates into a decrease of palatable food consumption, a change in appetite translates into a change in food intake, whatever its palatability.

Sleep disturbance

As in depressive patients, rodents can exhibit disruption of sleep patterns following chronic stress, which can be evaluated during sleep periods either by EEG (slow wave rhythm) or rapid eye movement (REM) sleep. On the other hand, the evaluation of diurnal ambulatory behaviours can reflect the general level of activity which can be affected by changes in sleep rhythm (Vanderheyden et al. 2015; Sickmann et al. 2018; Cui et al. 2018; Ding et al. 2018).

Psychomotor agitation or retardation

The level of general activity can be modified in depression, reflected by agitation or retardation in human patients. Some animal models of depression also exhibit psychomotor abnormalities (Vollmayr and Henn 2003); the evaluation of home cage locomotor activity can give an idea of activity levels without any interference due to anxiety or exploration of a novel environment (Dadomo et al. 2011). In addition, nest building activity can also be used to assess daily-living behaviours. Nevertheless, locomotor activity can be recorded in a novel environment such as an open field, an elevated plus maze or a light–dark box to measure reactivity. Moreover, the forced swim test has also been used to assess retardation reflected by exaggerated immobility (Overstreet and Wegener 2013).

Irritability

Although irritable mood is only considered as a core symptom in children and adolescents, studies have found that irritability is highly prevalent in adult depression (Kovess-Masfety et al. 2013; Judd et al. 2013). Additionally, anger and irritability are one of the key symptoms in the diagnoses of some depression subtypes such as melancholic depression and premenstrual dysphoric disorder in women (American Psychiatric Association 2013; Hantsoo and Epperson 2015). Irritability in human and rodents is partially associated with dysfunctional and aberrant response to threat (Leibenluft 2017). To assess this paradigm in animal models of depression, the resident–intruder test can be used to measure the level of aggressiveness/irritability when confronted to a potential threat, in this case a conspecific placed in the home cage (Ho et al. 2001; Mineur et al. 2003; Schneider and Popik 2007a). The burying marble test has also been proposed to evaluate irritability, although it is usually characterised as a model of anxiety and compulsive behaviours in rodents (Njung'e and Handley 1991; Angoa-Pérez et al. 2013); it could reflect irritability if we consider the exaggerated burying behaviour as an aberrant threat response toward harmless objects (Schneider and Popik 2009). In this paradigm, the animal is placed in a cage with sawdust containing nine marbles: once the animal is removed, the buried marbles are counted and the more marbles are buried, the more the animal exhibits abnormal behaviours. Moreover, this behaviour can be decreased by acute administration of SSRIs (Schneider and Popik 2007b, 2009).

Cognitive impairment

Cognitive dysfunction is a core pathological feature in MDD, although most of the current treatments focus on mood dysregulation. Memory deficits and learning difficulties are often observed in depressive patients as well as deficits in attention and flexibility (McDermott and Ebmeier 2009; Zuckerman et al. 2018). These symptoms are not specific to a depressive state and many behavioural tests can assess their occurrence in animal. Different tests, protocols and settings have been used in the literature to evaluate precisely a myriad of aspects of memory, learning and cognitive impairments. It is beyond the scope of this review to detail these tests, we will just present below some examples of the most common tests to investigate such aspects in animal models of depression.

Non-social and social memory can be assessed with the object recognition test (ORT) (Leger et al. 2013) and the social recognition test (SRT) (Winslow 2003; Lemaire 2004): both tasks are based on the natural drive of rodents to explore more thoroughly new stimuli. In the ORT, the time spent to explore a new object will be measured and in the SRT, interaction time with the newcomers is evaluated. Among the standard paradigms to test for spatial memory and learning, the Morris water maze (MWM) is often used in animal models of depression (Aisa et al. 2007; Do Couto et al. 2012; Darcet et al. 2014); in the MWM, rodents are tasked with finding a platform hidden underneath the water and to learn its location, which assesses hippocampal-dependent memory because it involves learning the spatial location of the platform (Vorhees and Williams 2006). One of the most common tests for working memory is the Y maze, which relies on the natural tendency of rodents to explore new environments, and thus the three arms of

the apparatus (Lalonde 2002; Coburn-Litvak et al. 2003): the percentage of spontaneous alternations is based on the frequency of complete alternations between the three arms. Associative learning can be assessed with fear conditioning: in this case, a neutral stimulus, such as a sound or a specific context, will be associated with an aversive stimulus (e.g. an electrical footshock); following the conditioning, the sole occurrence of the neutral stimulus will elicit fear responses. However, if the animal is exposed several times to the neutral stimulus without the aversive one, a new association will be learnt, i.e. the sound or the context will no longer predict the footshock: this dissociation is referred as fear extinction.

Depressive patients also elicit attentional and executive function deficits (Zuckerman et al. 2018). To evaluate flexibility and attention, reversal learning is often employed, which is based on the discrimination between two stimuli or spatial locations: one stimulus is associated with a reward while the other is not. Once the discrimination is well established, the rules are reversed, which means that the reward-associated stimulus is changed. This paradigm can easily be transposed to other species: originally developed in primates, reversal learning has been adapted to rats and mice (Izquierdo et al. 2017). Otherwise, the MWM can measure spatial flexibility if the hidden platform is moved to a new location. Additionally, other devices exist such as touch-sensitive screens bringing a wider variety of visual stimuli: this particular task relies on stimulus-reward learning with the measure of the frequency of nosepoking the reward-associated stimulus on the screen. Once the discrimination phase is complete, the reversal learning can be assessed by modifying the stimuli associated with the reward. Interestingly, studies on rats and mice highlighted similarities in the neuronal basis of reversal learning and attention with humans: the lesion or the inhibition of the orbitofrontal cortex in rats and mice induces deficits in reversal learning (Birrell et al. 2000; Bissonette and Powell 2012; Graybeal et al. 2014; Izquierdo et al. 2017).

Animal models

The fact that initial episodes of MDD are precipitated by adversity such as stress (Kendler et al. 1999; Kessler 2002) is well documented. Therefore, many animal models of MDD are based on the application of stressors, either during the developmental period or during adulthood. However, some models also recapitulate other possible aetiologies of MDD, and directly target the underlying biological substrates of MDD, such as alterations in the brain circuitry, in the stress axis and, in the immune system. These models are depicted in Fig. 2.

Models based on application of stressors

These models consist either in applying stressors during the developmental period or adulthood, reproducing early life adversity and adverse life events, respectively.

Early life adversity

Rodents such as rats or mice are born at a very immature state of development, and thus, they depend strongly on maternal care. Early maternal separation is, therefore, a stressful event that may shape the behavioural and the biological phenotype of the offspring once adult (for a review, see Andersen 2015). The most popular separation procedure consists of a 3-h daily separation from the second to the 12th day postpartum. The behaviour and biological endpoints are then assessed in the animals once adult. At a behavioural level, this experimental manipulation induces deficits in learning and memory (mostly when applied to mice from the BALB/c strain), depressive-like behaviours (in BALB/c and in C57BL/6 mice) and anxiety-like behaviours (in both strains) (Vetulani 2013; Tractenberg et al. 2016). Similar findings have been demonstrated when this procedure is applied to rats (Garner et al. 2007; Aisa et al. 2007; Marais et al. 2008; Oomen et al. 2010; Bai et al. 2012). However, it is noteworthy that few studies using this protocol have found anhedonic behaviours in rodents that have been subjected to maternal separation, indicating that this model does not recapitulate all aspects of MDD (see Willner and Belzung 2015). At the biological level, these manipulations induce changes (mainly decreases) in neurotrophins such as brain neurotrophic factor: BDNF, an increase in corticosterone levels and a decrease in corticotrophin releasing factor (CRF) signalling pathways (see Holmes et al. 2005; Tractenberg et al. 2016), increased activity of some brain areas involved in stress-processing, for example, increased c-fos in the amygdala (Benner et al. 2014), increased FosB in the paraventricular nucleus (PVN) and in the amygdala (Tsuda and Ogawa 2012) and changes in neurotransmission such as modification in noradrenergic receptors (Coccurello et al. 2014). Similar findings have been obtained in rodents that undergo spontaneous deficits in maternal care, such as the ones that can be found in some strains of mice (Calatayud and Belzung 2001; Calatayud et al. 2004), in the offsprings of rats showing poor licking/grooming (Turecki and Meaney 2016) or in offsprings of rodents whose mothers were subjected to limited bedding and nesting material (Walker et al. 2017). Altogether, these studies support and extend findings from human research indicating that maternal neglect or a history of childhood abuse has devastating long-lasting consequences with, in particular, increased MDD linked to structural, epigenetic and transcriptomic changes (Lutz et al. 2017). Interestingly, few studies have revealed any effect

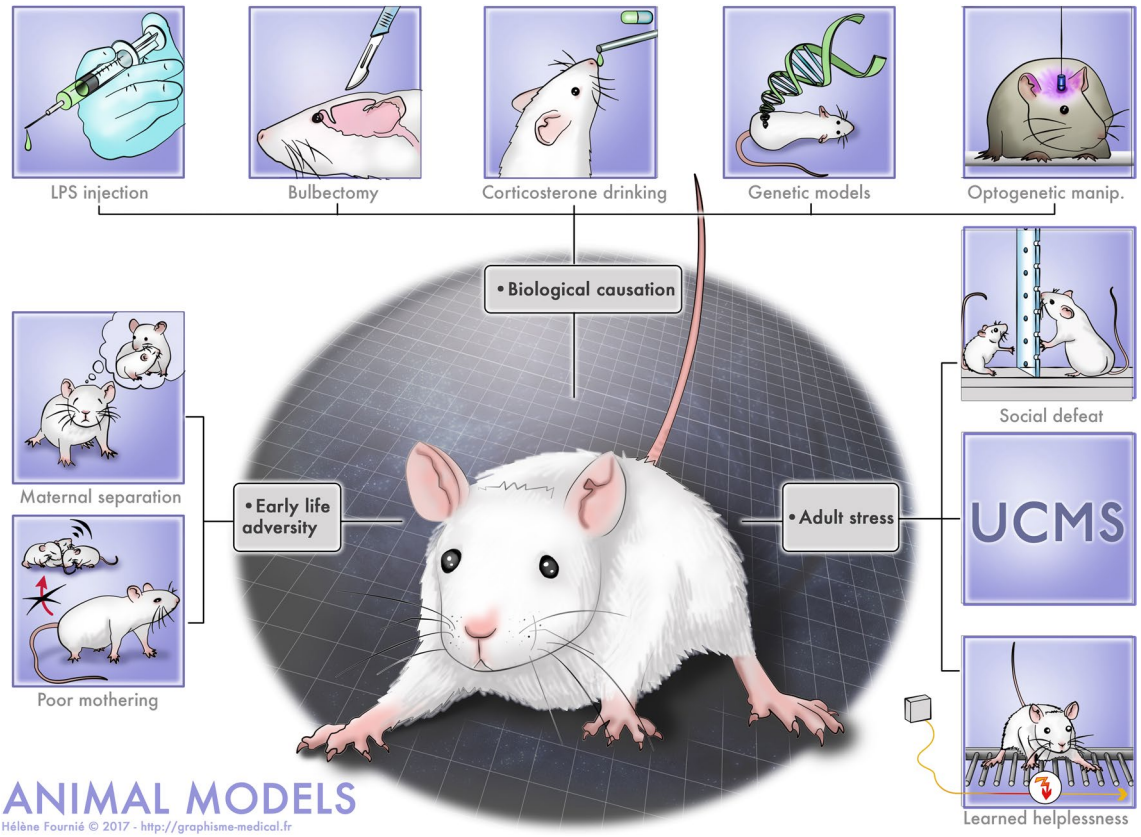


Fig. 2 Animal models of depression. The models are mimicking different causes: early life adversity, biological causation, stress at adulthood

of ADs after early stress adversity, indicating that these paradigms might instead model TRD (Willner and Belzung 2015). However, one limit is that most protocols use newborn pups whose development stage corresponds more to a pre-natal human stage, thus suggesting that the use of juvenile rodents would be more relevant.

Stress applied during adulthood

Different procedures have been proposed which consist in applying uncontrollable and/or unpredictable stressors to rodents. These stressors are usually repeated over several hours (learned helplessness), over days (social defeat) or over weeks (unpredictable chronic mild stress: UCMS) and they can be either mild (as, for example, in UCMS) or more intense (social defeat or learned helplessness).

Learned helplessness Learned helplessness was first described by Martin Seligman at the University of Pennsylvania in 1967 (Overmier and Seligman 1967; Seligman and Maier 1967). He had observed that when dogs received inescapable foot shocks, they later fail to learn to avoid escapable foot shocks, a behaviour that he subsequently termed as learned helplessness (Seligman 1972). Furthermore, they exhibit anhedonia and despair behaviour (for reviews, see Anisman and Merali 2001). Later, these findings were extended to other species, including rodents. However, it is to be noted that not all rodents display helplessness: some are resilient, while other are vulnerable (Kim et al. 2016). The neurobiological underpinnings have been reviewed in Maier and Seligman (Maier and Seligman 2016). In sum, inescapable shock induces a strong activation of the dorsal raphe nucleus 5-HT neurons, leading to (a) an acute release of 5-HT in structures to which it projects such as the amygdala, dorsal periaqueductal grey and nucleus accumbens, (b) a long-lasting desensitisation of 5-HT1A auto-receptors in the dorsal Raphe. This activation of the dorsal Raphe does not occur after escapable shocks, as this feature is detected by the ventromedial prefrontal cortex that inhibits the dorsal Raphe. Other changes have also been detected, including changes in neurotrophins (Song et al. 2006; Shirayama et al. 2015) and increased corticosterone levels (Song et al. 2006). Interestingly, using functional neuroimaging, similar neurobiological alterations have been found in both healthy human subjects placed in uncontrollable situations and in patients with MDD, which highlights the validity of this model. However, the predictive validity of this model is low, as AD treatment elicits rapid "therapeutic-like" effects

(after subchronic treatment), and as some compounds not eliciting remission in patients have shown positive effects in the animal model (reviewed in Ramaker and Dulawa 2017).

Social defeats In this paradigm, the test mouse is placed in the home cage of an aggressive resident mouse 10 min daily. The test animal is, thus, attacked by the resident animal and in some cases injured (Avitsur et al. 2001; Merlot et al. 2003; Becker et al. 2008). Furthermore, the test mouse is forced to live the rest of the day in visual, olfactive and auditive but not physical contact with its aggressor. This sequence is repeated for 10 days, with a novel opponent each day. After 10 days, the animals display a behaviour characterised by social withdrawal and anhedonia. Social defeat produces some neurobiological changes relevant to MDD such as dysregulation of the prefrontal cortex (PFC), which induces increased amygdala activity (Hultman et al. 2016), release of pro-inflammatory cytokines (Reader et al. 2015), hypercortisolemia (Han et al. 2017) and changes in neurotrophins (Berton et al. 2006; Tsankova et al. 2006). Even if this procedure is more relative to male rodents, as it is more difficult to carry out the social defeat procedure in females due to their lower aggressiveness, recent studies have shown that vicarious experiences of social defeat by female mice can elicit depressive-like behaviours. Indeed, these females have decreased sucrose preference, increased immobility in the tail suspension test (TST), and also physiological abnormalities such as increased corticosterone and decreased body weight (Iñiguez et al. 2018). Interestingly, in the social defeat model, two populations of mice can be identified: one showing social avoidance, termed as susceptible mice, and the other not showing this profile, termed as resilient mice. The neural underpinning of resilience involves a wide range of brain areas including the ventral tegmental area (VTA), the prefrontal cortex (PFC), the nucleus accumbens (NAc), the central nucleus of the amygdala, the bed nucleus of the stria terminalis (BNST), the locus coeruleus and the hippocampus (Russo et al. 2012; Russo and Nestler 2013; Isingrini et al. 2016). Finally, the chronic social defeat model is sensitive to chronic SSRIs (Tsankova et al. 2006; Vialou et al. 2010) and acute ketamine treatments (Donahue et al. 2014). More details can be found in Hammels et al. (2015).

Chronic social instability As mentioned, the social defeat model is not efficient to elicit depressive-like behaviours in females except for some paradigms in which the females can witness the aggression (Iñiguez et al. 2018). Indeed, females have lower defensive scores when confronted to their pairs. However, while women are more vulnerable to psychosocial stress and are more prompt to develop depressive-like behaviours (Kessler 2003; Albert 2015; Kuehner 2017), a serious dearth in female-based animal models of depression persists (Beery and Zucker 2011). This caveat has been explored in some studies to develop a relevant social depression model for females: interestingly, chronic social instability in females can elicit depressive-like symptoms in rats (Haller et al. 1999; Herzog et al. 2009; Goñi-Balentziaga et al. 2018) and mice (Tamashiro et al. 2005; Saavedra-Rodríguez and Feig 2013; Goñi-Balentziaga et al. 2018). This paradigm consists of several weeks of social instability such as an alternation of isolation/crowding phases lasting from 1 to 48 h depending on protocols. Such procedures can lead to a decrease in appetite, changes in the circadian cycle, an elevation of adrenal and corticosterone levels and a decrease of sucrose preference which reflects anhedonia (Herzog et al. 2009; Goñi-Balentziaga et al. 2018). Additionally, this paradigm has also been tested on male rats, inducing an alteration of hippocampal neurogenesis and deficits in spatial learning (McCormick et al. 2012). Moreover, a recent study showed that chronic instability during adolescence can induce anxiety-like behaviours in male rats. Nevertheless, chronic social instability shows some contradictory results among studies, probably due to discrepancies between protocols: future research should be careful to design reproducible protocols that can be compared between studies (for review see Goñi-Balentziaga et al. 2018).

Predator stress Similar to the confrontation with an aggressive peer in the social defeat model, a depressive-like phenotype can be induced by exposure to a predator. Indeed, several studies showed that this type of psychological stress can lead to depressive-like behaviours reflected in decreased sucrose preference, anxiety-like behaviours in open field and social interaction tasks and finally alterations in adult neurogenesis (Burgado et al. 2014; Wu et al. 2019). These effects were counteracted by chronic treatments with fluoxetine (Wu et al. 2019). Nevertheless, this model mimics a trauma, and therefore, it should instead be considered as a model of post-traumatic stress disorder, a disorder which also responds to chronic antidepressants. This indicates that response to antidepressants cannot be considered as sufficient to determine that a given model is a model of depression, as it is non-specific.

Unpredictable chronic mild stress (UCMS) UCMS consists in subjecting rodents to a wide variety of socio-environmental stressors which have the following characteristics: (1) they are mild regarding their intensity (i.e. they never induce physical pain or food/water deprivation and none of the stressors can alone have durable repercussions on the mouse phenotype per se; (2) they are chronic, as they are repeated over weeks, while it is assumed that acute administration of such mild stressors would be ineffective; (3) they occur in an unpredictable way regarding the schedule (i.e. different over days/weeks, the duration of each individual stressor, the moment of the day when it is administrated, etc.). An

example showing the type of stressors used is depicted in Fig. 3. After several weeks, this protocol induces deterioration in the coat state, decreased grooming in the splash test, anhedonia in the cookie test or in the sucrose preference test, for example. These changes are reversed after chronic ADs (for review, see: Nollet et al. 2013): usually, the ADs are administered once the first changes are observed, usually after 2 weeks of UCMS. This is done to mimic the clinical condition, in which treatments are administered solely once the symptoms have appeared, as its administration is supposed to induce recovery. This model induces a myriad of neurobiological effects that mirror changes seen in MDD, including a defect in the regulation of the hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) axis, decreased hippocampal neurogenesis, increased microglial activation, reduced 5-HT neurotransmission in the forebrain, reduced AC-cAMP-PKA signalling, mainly in frontal regions, a decrease in neurotrophins such as Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the hippocampus, decreased dendritic branching in the hippocampus and in some frontal regions, and also impaired LTP in the hippocampus–accumbens pathway (Segev et al. 2014) (for a review see Hill et al. 2012). In some cases, the reproducibility of this model has been discussed: an update on the validity and reliability of this model, as well as a comprehensive review of data on its underlying neurobiological basis and on its sensitivity to AD effects can be found in Willner (2017).

Biological causation

In MDD, several neurobiological alterations have been observed (for reviews see Willner et al. 2013; Belzung et al. 2015), such as increased activity in cerebral networks (including the anterior cingulate cortex (ACC) and other parts of the PFC, the amygdala, the hippocampus, the nucleus accumbens and the habenula), neuroinflammation, dysregulation of the HPA axis causing hypercortisolemia, changes in the level of some neurotransmitters such as 5-HT, or polymorphism in some specific genes. However, it is still unclear whether these changes are correlates of MDD, or whether instead they cause MDD. Biological models of MDD are rooted in the rationale that these changes cause MDD and that therefore, by inducing these changes in animal models, it is possible to model the causes of MDD.

Lipopolysaccharide injection

The bacterial endotoxin, a single injection of lipopolysaccharide (LPS) usually from 0.5 to 0.83 mg/kg (O'Connor et al. 2009a; Ohgi et al. 2013; Walker et al. 2013b), is used to create an inflammation-related model of MDD that is expressed by behavioural changes, for example, decreased sucrose preference and increased despair behaviour. This is associated with increased brain expression of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1β and TNF-α (Dantzer et al. 2008) and is reversed by ADs (Ohgi et al. 2013). Interestingly, the neurobiological changes extend beyond neuroinflammation, as decreased BDNF levels in the PFC and hippocampus together with increases in these levels in the NAc have been observed (Zhang et al. 2014), as well as increased corticosterone (Castanon et al. 2003) and changes in monoamines in corticolimbic structures (Sens et al. 2017).

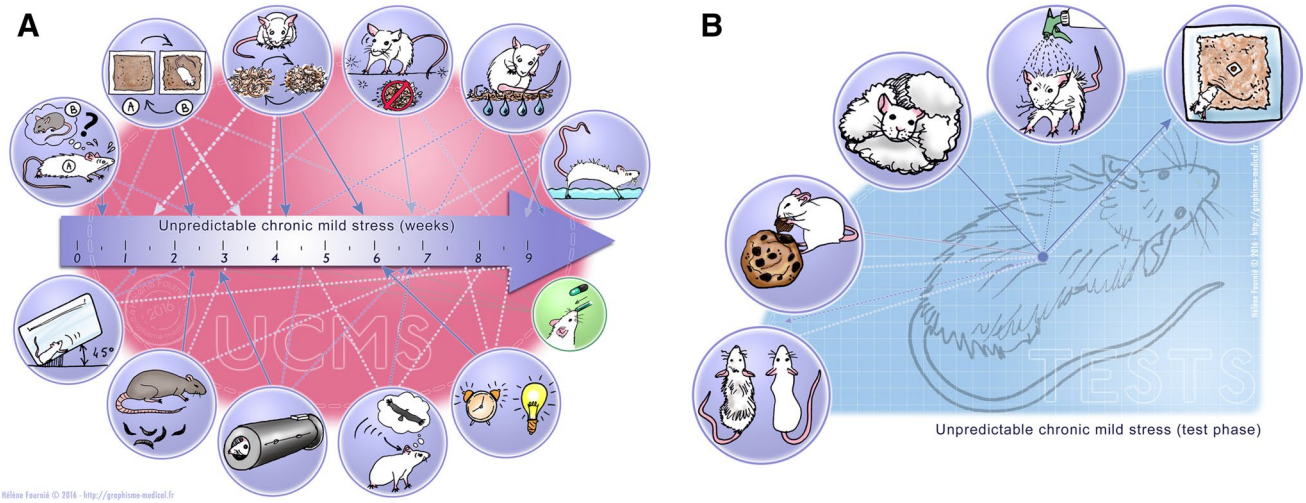


Fig. 3 The unpredictable chronic mild stress (UCMS) model of depression. **a** Different stressors can be sued, including changes in lighting, contention in a small tube, introduction of rats faeces, cage tilting, social stress, cage changes, sawdust changes, no sawdust, humid sawdust, water in the cage. **b** Different endpoints can be measured after UCMS, including coat state, reward maze test, nest building, splash test, novelty suppression of feeding test

Bacille Calmette–Guérin (BCG) administration model

Similar to LPS injection, a single injection of Bacille Calmette–Guérin (BCG) injected at a dose of 10^7 or 10^8 CFU (Moreau et al. 2008; O'Connor et al. 2009b), can induce chronic depressive-like behaviours associated with neuroinflammation. BCG is a pathogen inoculated as a vaccine to tuberculosis. Interestingly, chronic infection in animal models elicits a chronic inflammatory response which lasts until 1 month after administration in mice. This chronic inflammation induces changes in (1) appetite and body weight, (2) despair, reflected by increased immobility time in FST and TST (O'Connor et al. 2009b), (3) a decrease of motor activity and (4) anhedonia, measured with the sucrose preference test (Moreau et al. 2008). Additionally, chronic fluoxetine treatments reverse such depressive-like symptoms (Moreau et al. 2008; Saleh et al. 2014; Rana et al. 2016).

Bulbectomy

The olfactory bulbectomy procedure relies on bilateral surgical ablation of the olfactory bulbs in rodents. Two weeks later, rodents display hyperactive behaviours when placed in a novel environment as well as increased sensitivity to stress, disrupted sleep cycles and weight loss, transient anhedonia and despair, similar to that observed in MDD patients. At a neurobiological level, a progressive neural degeneration within regions of the corticolimbic networks to which the olfactory bulbs project has also been observed. Similarly, inflammation and increased corticosterone levels have been found (Yang et al. 2014) together with changes in serotoninergic neurotransmission (Riad et al. 2017). Chronic (2–4 weeks) but not sub-chronic or acute treatments with classical ADs counteract the behavioural changes (for a review, see Song and Leonard 2005).

Corticosterone administration

Corticosteroids are released after stress-induced HPA axis activation: under normal circumstances, this maintains homeostasis faced with adversity. However, under pathological conditions reflected by greater concentrations of glucocorticoids, brain damage can occur, such as decreased hippocampal neurogenesis, decreased dendritic branching in CA3 (McEwen 2000) and in the PFC (Liston et al. 2006; Popoli et al. 2011). Stress is a critical trigger for depression to develop (Checkley 1996) and MDD patients exhibit hypercortisolemia; therefore, current models consist in exposing animals to high levels of glucocorticoids in their drinking water or by injecting corticosterone to mimic chronic stress. Interestingly, chronic CORT treatment can elicit dysregulation of the HPA axis similar to that observed in MDD patients and behavioural changes such as increased immobility in the forced swim test, decreased grooming in the splash test, deterioration of coat state, anxiety-like behaviours in the NSF tests, open field and light/dark test, and anhedonia illustrated by decreased sucrose preference (Johnson et al. 2006; Gourley et al. 2008; David et al. 2009; Weng et al. 2016). In addition, animals exhibit a blunted hormonal response to stress (Johnson et al. 2006), increased activation of stress-sensitive brain regions, such as the PFC and hippocampus (Kinlein et al. 2015), neuroinflammation (Chabry et al. 2015), a decrease in hippocampal BDNF in some strains (Jacobsen and Mørk 2006) and changes in serotoninergic neurotransmission (Fairchild et al. 2003). It is worth to note, however, that the plasmatic levels of corticosterone observed after exogenous corticosterone administration do not exactly overlap with the corticosterone changes observed after chronic stress. Indeed, mice treated with exogenous corticosterone exhibit changes in the circadian rhythm of circulating corticosterone, with elevated corticosterone levels during the dark phase of the cycle and unchanged levels during the circadian nadir (Kinlein et al. 2015), as these nocturnal animals confine their drinking to the dark phase of the cycle.

Genetic models

Depression has a strong genetic component; many studies have, therefore, tried to modify the expression of genes associated with vulnerability to develop MDD. Many transgenic lines have been created targeting genes implicated in the serotoninergic and noradrenergic systems, and HPA axis regulation. Moreover, genetic models include lines selected according to their sensitivity to stress, such as Wistar Kyoto rats which show increased emotionality and reactivity to stress (Will et al. 2003; Nam et al. 2014) and high reactive mice which are selectively bred according to their sensitivity to restraint stress (i.e. contention) in terms of corticosterone releases (Touma et al. 2008). Indeed, mice exhibiting higher reactivity (HR) are hyperactive compared to intermediate (IR) and low reactive (LR) peers in some behavioural tests mimicking the pysychomotor agitation observed in some depressive patients (Touma et al. 2008). In addition, congenital learned helplessness rats (cLH), which fail to escape even without prior exposure to stress such as electric shocks (Vollmayr et al. 2004), show relevant neuronal changes similar to those found in major depression, with increased activity in the ACC and habenula, along with depressive-like behaviours (Winter et al. 2011; Li et al. 2011a). Another interesting approach is gene mutation using knockout mice (knocking out the 5-HT system: 5-HT transporter, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, P11; of the HPA axis: FKBP1 or CRHR1; other systems: CB1, OCT2, DBH, vGlut, or MIF). An extensive review of these different models is beyond the objective

of this review, as they vary according to the model used and the system targeted. These animals all display some aspects of treatment resistance together with increased sensitivity to stress (for a review see Willner and Belzung 2015). It is to be mentioned, however, that depression is a multigenic disease, in which the effects of genes interact strongly with environmental factors. A recent impressive meta-analysis on 807,553 individuals (246,363 persons affected by MDD and 561,190 controls) identified 102 independent variants, 269 genes, and 15 gene-sets associated with MDD (Howard et al. 2019). Therefore, genetic models bearing single mutations on a given gene cannot recapitulate the genetic causation of MDD. Further on, such genetic manipulations should be associated with exposure to stressful environments to recapitulate the role of stress vulnerability in triggering the clinical conditions.

Optogenetic manipulation

Several optogenetic experiments have been effective in inducing depression-like behaviours, or in exacerbating susceptibility to stress. These approaches included inhibition of the somata of the anteroventral part of the bed nucleus of stria terminalis (Johnson et al. 2016), stimulation of pyramidal neurons from the ACC (Barthas et al. 2015), inhibition of medium spiny neurons from the NAc expressing D1 receptors (Francis et al. 2015) or chronic stimulation of the medial PFC (Ferenczi et al. 2016). Moreover, results have been provided by experiments targeting the VTA: chronic phasic stimulation of the VTA–NAc circuit during chronic social defeats (Wook Koo et al. 2016), inhibition of VTA (Tye et al. 2012), phasic stimulation of VTA in stress-susceptible mice, phasic stimulation of VTA–NAc neurons and inhibition of VTA–medial PFC neurons (Chaudhury et al. 2012) all induced stress-susceptible phenotypes, as well as acute enhancement of ventral hippocampus to the NAc (Zhang et al. 2015). On the other hand, other experiments enabled depressive-like behaviours to be alleviated or resilience in stressful situations to be elicited. This is the case after: activation of VTA (Tye et al. 2012), or of the projections from VTA to mPFC (Friedman et al. 2014), enhancing activity in D1-medium spiny neurons in the NAc (Francis et al. 2015), photostimulation of the projections from the ventromedial PFC to the dorsal raphe nucleus (Challis et al. 2014), attenuation of ventral hippocampus–NAc transmission (Zhang et al. 2015) or after chronically reactivating hippocampal cells associated with a positive memory (MacDonald et al. 2015). In general, these models recapitulate the dysfunction of a specific brain circuit associated with MDD, but not the whole range of MDD-related deficits. It is noteworthy that the effects of ADs have not been assessed in these optogenetic models.

Validity of the classical models of MDD

Table 1 recapitulates the findings described above, answering the following questions: (1) does the model induce behavioural changes analogous to those seen in depressed individuals? Here, we focus on changes corresponding to core symptoms (anhedonia/sadness-related behaviours) as the other depressive-related behaviours are generally non-specific. It is apparent that most models are able to elicit changes evoking a depressive-like symptomatology; (2) does it cause biological alterations identical to those seen in MDD patients? Again, one can see that in most cases, some biomarkers of MDD are present in the animal models. In some cases the biomarkers that have been tested encompass the alterations of several biological systems (for example the HPA axis together with neurotransmission and neurotrophins) and in others, only alterations in one system have been detected/assessed; (3) does the model respond to chronic AD? This has been assessed in most models.

Most current models satisfy all three validity criteria, as they induce some aspects of a depressive-like phenotype accompanied by neuronal changes that are reversed by chronic AD treatment. However, it is possible to highlight some exceptions concerning the models based on neurocircuit manipulations, which focus only on one precise area or a neuronal population altered in depression, but not on the disorder as a whole. Indeed, depression lies on a putative combination of factors and thus, there is no a unique, specific neuronal circuit involved in its pathophysiology, but rather a multiple alteration of intricate networks. This latter reason explains why current animal models based on neuronal manipulations of specific projections/brain areas can only unravel singular abnormalities of the disease, rather than providing a unified explanation of the pathological mechanisms at play in depression. Nevertheless, these kinds of models are useful to help understand the precise neuronal mechanisms involved in more restricted depression-like behaviours and physiological abnormalities, to define specific targets for treatments. The effects of chronic ADs have not been evaluated in these latter models.

Stress-induced models are probably the most commonly used. They have a strong construct validity given that it is well known that stress can trigger the development of this pathology and are, therefore, believed to recapitulate broader symptomatic dimensions and more comprehensive aspects of the depression-related neuropathology than most of the others animal models (Pittenger and Duman 2008). Besides, these models often provide two types of response, with resilient and susceptible animals, which could be of great interest to develop depression-related biological markers and resilience based on active coping mechanisms.

Table 1 Current animal models of depression

Models	Core symptoms	Biological alterations	Antidepressant reversal
Induced by stress			
Early life adversity (Vetulani 2013; Willner and Belzung 2015)	Despair but not anhedonia, sleep disturbances, psychomotor abnormalities	Neurotrophin alteration, hypercorticolemia, inflammation, increased activity in the amygdala, altered noradrenergic neurotransmission	Response to chronic AD
Learned helplessness (Seligman 1972; Vollmayr and Henn 2003; Zazpe et al. 2007; Maier and Seligman 2016)	Anhedonia, despair, social withdrawal, eating behaviours abnormalities	Increased 5-HT neurotransmission and 5-HT1A receptor desensitisation, neurotrophin alterations, hypercortisolemia	Response to chronic AD
Social defeat (Golden et al. 2011)	Social withdrawal and anhedonia, body weight loss, eating behaviour abnormalities, psychomotor abnormalities	Inflammation, hypercortisolemia, corticolimbic alterations, neurotransmission alterations, neurotrophin alterations	Response to chronic AD and to ketamine
UCMS (Willner 2017)	Despair, anhedonia, apathy, sleep disturbance, psychomotor abnormalities, body weight loss	Inflammation, neurotrophins alterations, hypercortisolemia, corticolimbic alterations, neurotransmission alterations	Response to chronic AD and to ketamine
Neuroinflamation			
Lipopolysaccharide injection (O'Connor et al. 2009a; Kubera et al. 2013)	Anhedonia and despair	Inflammation, changes in neurotrophins, increased corticosterone, changes in neurotransmission	Response to chronic AD
Bulbectomy			
(Kelly et al. 1997; Song and Leonard 2005)	Transient anhedonia, despair	Changes in corticolimbic circuits, inflammation, increased corticosterone, changes in neurotransmission	Response to chronic but not acute AD
Drinking corticosterone			
(Gregus et al. 2005; Zhao et al. 2008)	Despair, sleep disturbance	Increased corticosterone, changes in corticolimbic brain areas, inflammation, changes in BDNF, changes in neurotransmission	Response to chronic AD and ketamine
Genetic models			
SERT-KO (Holmes et al. 2003; Lira et al. 2003)	Increased susceptibility, despair	Serotoninergic syndrome (reduced serotonergic cell number and firing rate)	Absence of effects of AD
5-HT receptor-KO			
5-HT1a (Pattij et al. 2002; Santarelli et al. 2003; Carnevali et al. 2012)	Increased anxiety and susceptibility to stress	Increased physiological responses to acute and chronic stress	No response to chronic SSRIs in 5HT1a KO mice but response in 5HT1b KO (Trillat et al. 1998; Mayorga et al. 2001)
5-HT1b (Vinkers et al. 2011)	Despair, anhedonia, increased susceptibility	Increased stress-induced autonomic and locomotor responses	
vGut1 (Garcia–Garcia et al. 2009; Venzala et al. 2012)	Higher sensitivity, despair	Changes in neurotransmission (glutamate, GABA)	Effects of acute and chronic AD are abolished
HPA axis			
FKBP1 KO (Gassen et al. 2014)	Higher sensitivity, despair	Changes in the autophagic pathway	Not tested
CRFR2 (Bale et al. 2000, 2002)	Despair	Increased stress-induced corticosterone levels	Decreased response to chronic AD

Table 1 (continued)

Models	Core symptoms	Biological alterations	Antidepressant reversal
BDNf mutations (Chen et al. 2006; Chourbaji et al. 2011)	Anxiety-related behaviours	Affected serotoninergic and noradrenergic system	No response to chronic AD
Neurocircuit modifications			
BNST inhibition (Johnson et al. 2016) Acc stimulation (Barthas et al. 2015)	Increased susceptibility, anhedonia, decreased motivation	Changes in neuronal activity changes in neurotransmission (dopamine, serotonin)	Not tested
Inhibition of spiny cells in Nac (Francis et al. 2015)			
Chronic stimulation PFC (Ferenczi et al. 2016)			
Stimulation/inhibition VTA (Chaudhury et al. 2012; Tye et al. 2012; Wook Koo et al. 2016)			

This table summarises the most commonly used animal models of depression, focusing on the validity criteria: presence of the core behavioural symptoms of depression, neurobiological changes and response to antidepressant treatments

AD antidepressant drugs

Furthermore, models based on biological causation rely on physiological alterations and genetic mutations observed in humans and involved in susceptibility to depression. These modifications include alterations in factors involved in the HPA axis and the neuroinflammation system, and also in neurotransmission. While treatments with corticosterone and LPS injection induce depression-like behaviours reversed by chronic ADs, genetic mutations alone hardly lead to depressive phenotypes; instead, they promote susceptibility, enabling the study of gene and environment interactions.

Another point to mention is that in most models, sex differences can be observed: this is of interest as in human MDD, the prevalence of the disorder is much higher in women. A complete picture of sex differences is beyond the scope of this manuscript, as the picture is rather complex. An extensive review of these findings can be found in Ma et al. (2019). Despite the development of multiple animal models, current research has failed to develop new treatment options for depression since the introduction of SSRIs in the late 1980s. A better understanding of the disorder and an accurate identification of biological markers are necessary. Indeed, more accurate animal models are required to improve research on MDD and its subtypes.

Animal models of depression subtypes

Major depression is not a homogenous disorder, and it is diagnosed when patients display a certain number of symptoms included in a list. Consequently, two depressive patients can share just a few or only one symptom. Regarding this symptomatic heterogeneity, subtypes of depression have been proposed including melancholic depression and atypical depression.

Currently, melancholic depression is defined as the occurrence of a severe and pervasive anhedonia; psychomotor disturbance (agitation or reduction); vegetative disturbance with loss of weight, sleep disturbance (insomnia) and reduced libido; decreased mood reactivity to positive stimuli or conditions; higher cognitive impairment and often psychosis such as a feeling of guilt (Rush and Weissenburger 1994; Swartz et al. 2010; Uher et al. 2011; van Loo et al. 2012; Darcet et al. 2016). Although biological features are not taken into account for diagnosis, we can notice several abnormalities that seem more specific to melancholic depression: higher HPA axis reactivity and hypercortisolemia (Keck and Holsboer 2001; Touma et al. 2008; Swartz et al. 2010), disturbances in sleep architecture (Armitage 2007) and altered psychomotor activity assessed by the CORE scale (Parker and Hadzi-Pavlovic 1996). Regarding the criteria to meet melancholic depression, four putative animal models have been identified. The first involved mice selectively bred based on their corticosterone release to restraint stress (i.e. contention), hyper- and hypo-reactive

mice were separated: mice exhibiting high corticosterone response were considered high reactive (HR) compared to mice showing intermediate or low corticosterone response, identified as intermediate and low reactive animals (IR and LR, respectively) (Touma et al. 2008). Compared to IR and LR, HR mice display lower body weight, disturbed sleep architecture, cognitive deficits, increased emotional reactivity, hyperactive coping-style and agitation. Such alterations recapitulate many characteristics of the melancholic subtype of depression. Interestingly, chronic antidepressant treatments result in an improvement of the 'melancholic-like' features of HR mice (Surget et al. 2016).The second model is based on the same idea: rats were bred for a trait related to emotionality in a stressful context, measured using locomotor activity in a novel environment to observe their emotional reactivity (Stedenfeld et al. 2011). Rats bred for their lower emotional reactivity (bLR) present much more severe anhedonia behaviours in a sucrose preference test after a UCMS protocol; this behaviour could be compared to the extreme anhedonia observed in melancholic depression. Moreover, it has been hypothesised that patients suffering from melancholic depression show reduced reward processing (Martin-Soelch 2009), which could explain severe anhedonia and psychomotor disturbance. Similarly, bLR rats show reduced dopaminergic transmissions in the NAc and decreased self-administration of cocaine (Davis et al. 2008). Other rat strains have been described as putative models of depression, like the Flinder Sensitive Line, which exhibits sleep disturbance, reduced appetite and psychomotor dysfunctions (Abildgaard et al. 2011; Overstreet and Wegener 2013), symptoms that are quite similar in melancholic patients. Moreover, after a UCMS protocol, these rats display anhedonia (Pucilowski et al. 1993), a key symptom of depression, and also a greater response to ADs in the FST (Overstreet and Wegener 2013), reflecting the potential relevance of this model for melancholic depression. Finally, a model has been developed which is based on abnormalities in GABAergic neurotransmissions involved in stress response and altered in depressed patients (Luscher et al. 2011). Thus, mice with deficits in γ-aminobutyric acid receptors show higher anxiety, depressive-like behaviours and HPA axis hyperactivity (Shen et al. 2010), similar to melancholic patients (Gold and Chrousos 1999). Moreover, this model meets criteria of predictive validity because chronic treatments with ADs, like desipramine can reverse depressive-like symptoms and normalise HPA axis activity (Shen et al. 2010). Taken together, these putative models could improve the comprehension of melancholic depression markers and help in the development of new targeted therapeutic strategies.

Atypical depression, another frequent subtype of depression, is diagnosed in approximatively 15–25% of the depressed population, whereas 20–30% exhibit melancholic symptoms (Gold and Chrousos 2002). Patients with atypical subtypes exhibit anhedonia and depressed mood. However, in contrast to melancholic subtypes, they show hypersomnia, a gain of weight, hyper-appetite, lethargy and higher reactivity to the environment (Gold and Chrousos 1999). Biological measurements in patients highlight a reduced HPA axis activity and CRH concentration, suggesting abnormal stress adaptation (Gold and Chrousos 1999, 2002). A relevant model for this subtype of depression should exhibit the same depressive phenotype and if possible the same biological abnormalities illustrated by reduced HPA axis reactivity. A putative model for atypical depression is the selected line of LR mice. As mentioned above, LR mice were selectively bred according to their reactivity to restrain stress; while the HR line has been proposed to model the melancholic subtype, the LR mice may meet some validity criteria for atypical depression. Indeed, LR mice show passive coping behaviours in a stressful environment, weight gain and reduced HPA axis activity (Touma et al. 2008), mimicking some symptoms associated with atypical depression. However, few animal models have been identified or developed for atypical depression. It could explain the lack of insight into biological markers of such depression subtypes. Further studies focusing on mechanistic aspects could improve our understanding of the pathophysiological and symptomatic characteristics underlying each subtype, to adapt patient treatment according to their specific diagnosis.

Animal models of "Premenstrual dysphoric disorder"

Most described animal models are based on the use of males to avoid variability depending on the hormonal cycle. However, specific conditions actually rely on hormonal fluctuations, such as the premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in females. Indeed, PMDD is a depressive disorder associated with the female premenstrual cycle. First classified in Annex B of the DSM IV—"criteria stets and axes provided for further study"—it was later included into the depressive disorder section of the DSM. PMDD is diagnosed when at least five symptoms from the following are present: mood swing, depression or sadness, anger or irritability, anxiety, anhedonia, difficulties in concentration, lethargy, abnormal appetite, changes in sleep, feeling overwhelmed or out of control and physical symptoms (tension, joint or muscle pain). These symptoms are recurring monthly after the ovulation phase and decrease in a few days after the onset of the menses. PMDD affects between 3 and 8% of women and causes severe daily-life functioning difficulties. Currently, most interventions are based on SSRIs and hormonal treatments, with the therapeutic distinction that SSRIs are not required on a daily basis but can be administered only during the luteal phase of the cycle. Because most of the animal

models of depression are developed and studied with males, only few studies have explored PMDD and the precise mechanisms underlying the appearance of symptoms remain poorly understood. Nevertheless, some studies focus on the hormonal fluctuations and their consequences on behaviours of female rats, and found that approximatively 40% of the female Wistar rats exhibit higher aggressiveness when exposed to an unknown intruder during the non-receptive phase (metestrus and diestrus) compared to receptive phases (proestrus and estrus) (Ho et al. 2001; Schneider and Popik 2007a). The ovariectomy reduces such behaviours, which could be restored by the administration of steroid hormones such as estradiol and progesterone that are released during a functional estrus cycle. These hormonal fluctuations induce aggressive behaviours toward an intruder and could reflect irritability observed in women with PDDM. Moreover, females exhibiting aggressiveness also show depressive-like symptoms in the FST with increased immobility times (Schneider and Popik 2007a). Interestingly, the administration of fluoxetine reduces the aggressiveness, meeting the predictive validity criteria for this rodent model of "premenstrual irritability" in the resident–intruder test (Ho et al. 2001). Similarly, a fraction of cycling female Wistar rats (30%) exhibit enhanced burying behaviours during the metestrus phase, mimicking cycle-dependent irritability (Schneider and Popik 2007b, 2009). Additionally, a second rodent model has been developed, based on progesterone fluctuations: indeed, progesterone withdrawal is a model in which long-term administration of exogenous steroids is abruptly stopped (Li et al. 2012, 2013; Islas-Preciado et al. 2016). Progesterone withdrawal in female rats can elicit robust and reproducible depression-like behaviours such as increased despair and anhedonia, reversed by tricyclic antidepressant amitriptyline and vortioxetine (Li et al. 2012, 2013).

Animal models of treatment-resistant depression and recurrent depression

Treatment-resistant depression

The current standard care for MDD is pharmacological treatment with the administration of ADs such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), selective norepinephrine or dopamine reuptake inhibitors. However, these treatments have some limitations as they do not induce complete remission in all patients, with only one-third of patients achieving remission after a treatment with a standard SSRI (Trivedi et al. 2006). Moreover, some patients are resistant to these compounds. This inadequate response to pharmacological treatments, referred to as treatment-resistant depression (TRD), is diagnosed when there is a failure to respond to two or more courses of ADs (Souery et al. 2006).

While current animal models are good tools to understand the underlying mechanisms of conventional ADs, the discovery of new targets would benefit patients suffering from TRD. To that purpose, treatments acting on different mechanisms than those involved in current AD drugs are needed. However, as animal models of MDD are also based on predictive validity, that is to say on response to conventional ADs, they cannot be used as models of TRD, and alternative models are required. For example, as heightened vulnerability to depression is associated with resistance to AD treatments (Willner et al. 2013, 2014), relevant models for TRD may be based on increased vulnerability rather than on stress-induced depression (Willner and Belzung 2015). Moreover, a relevant model of TRD should be resistant to current ADs but not to non-conventional treatments like DBS, TMS or ketamine, as these treatments have been demonstrated to display higher effectiveness in human patients suffering from TRD than conventional ADs (Höflich et al. 1993; George et al. 2000; Mayberg et al. 2005; aan het Rot et al. 2010; Janicak et al. 2010; Murrough et al. 2013). Based on these criteria, several animal models have been proposed to study resistance to treatments in depression, including separation into responders and non-responders to ADs, administration of treatments that render the animals resistant, and identification of genetic models that show antidepressant resistance.

Indeed, in UCMS, one of the most commonly used depression models, different responses to antidepressant treatments have been observed, with some rodents undergoing antidepressant-induced recovery, while others being refractory to the treatment. One study demonstrated that after chronic stress procedures, approximatively 30% of rodents were resilient, and in the other 70% of susceptible rodents, only half were sensitive to drugs, while the other half were resistant (Bisgaard et al. 2007; Javanbakht et al. 2011; Christensen et al. 2011). In another study, animals that were on a high-fat diet during multiple UCMS procedures became resistant to a SSRI (fluoxetine) treatment (Isingrini et al. 2010). Although this model does not validate the criteria of vulnerability to depression without stress exposure, it gives us a relevant tool to analyse the mechanism underlying TRD when compared to depressive-like rodents sensitive to ADs. Furthermore, studies have shown similarities in gene expression between resilient and depressive-like rodents which respond to AD and between non-responders and anhedonic rodents, suggesting that antidepressant mechanisms of action emulate endogenous stress-coping strategies (Christensen et al. 2011).

Social defeat and chronic corticosterone administration models have also been used in the same manner to separate responder and non-responder individuals. Here, the brain reward threshold (the current intensity inducing a response), using the intracranial self-stimulation

procedure, is elevated after social defeat, and ADs decrease this threshold in only 50% of rodents (Der-Avakian et al. 2014). The same pattern was observed in a chronic corticosterone model, which increases latency in the novelty-suppressed feeding test, induces anhedonia and increases immobility in the forced swim test (Murray et al. 2008; David et al. 2009). However, in response to fluoxetine, a bimodal distribution was observed with responders and non-responders (David et al. 2009). Furthermore, as mentioned above, a relevant TRD model should respond to non-classical antidepressant treatments. Indeed, treatment with a glutamatergic regulator such as ketamine and a modulator of AMPA receptors, induced antidepressant-like effects in rodents after chronic stress (Li et al. 2011b), chronic corticosterone administration (Mendez-David et al. 2017) and social defeats (Donahue et al. 2014; Yang et al. 2016; Dong et al. 2016). Similarly, deep brain stimulation showed efficacy (Dandekar et al. 2018) in a chronic stress model (Hamani et al. 2012; Bambico et al. 2015), more specifically in treatment-resistant mice (Dournes et al. 2013), as well as in a social defeat model (Veerakumar et al. 2014).

Other models have tried to induce resistance with treatments of interleukine 6 (Sukoff Rizzo et al. 2012) or chronic adrenocorticotropic hormone (ACTH) (Kitamura et al. 2002; Walker et al. 2013a). Associating chronic mild stress and an injection of lipopolysaccharide (Wang et al. 2011) or a high fat diet (Isingrini et al. 2010) can also be relevant. Furthermore, models using genetically modified animals or those selected for heightened vulnerability could be fit for purpose. Among many examples, mutation of genes implicated in depression induce depression-like phenotypes and resistance to ADs: serotonin transporter 5HTT knockout mice exhibit depression-like behaviours in FST which can or cannot be reversed by fluoxetine (Holmes et al. 2003), serotonin receptor 5HT1a KO mice do not respond to SSRIs (Santarelli et al. 2003), p11 knockout mice show reduced sensitivity to fluoxetine in NSF (Egeland et al. 2010) and finally mutation of adrenergic receptor alpha2A (Schramm et al. 2001) and dopamine beta-hydroxylase knockout mice (Cryan et al. 2001, 2004) are less sensitive to conventional drugs in FST. Moreover, many selected lines show heightened vulnerability to stress, although at an insufficient level to meet the criteria for a TRD model, such as the HAB rats (insensitive to three ADs) and Flinders Sensitive rats, which are resistant to escitalopram in FST after depression-like states induced by maternal separation (for a review see Caldarone et al. 2015). However, each of these models, particularly those with targeted mutations, might only be a relevant model for a specific cause of TRD: for example, the resistance shown by the 5HTT mutant might be an adequate model for resistance related to a polymorphism of the 5HTT, but not for other forms of TRD.

Recurrent depression

A remarkable characteristic of MDD is its recurrence, with almost half of depressive patients having at least two episodes of depression and with a gradually increasing susceptibility to recurrence after successive episodes. Indeed, after a second episode, approximatively 80% of the patients will develop new episodes (Maj et al. 1992; Post 1992; Mueller et al. 1999). Recurrent depression is defined as the occurrence of another episode after recovery and it must be differentiated from relapse, which is the appearance of a novel episode during remission and before recovery (Frank et al. 1991).

Few animal models specific to recurrent depression have been proposed. Some studies have shown that an initial experience of chronic stress in rats induce susceptibility and faster onset of depressive-like behaviours when re-exposed to stress (Remus et al. 2013; Alves et al. 2017). Moreover, in this model, rats are re-exposed to stress to trigger another depressive episode after a recovery phase, during which the increase of sucrose consumption backs down to baseline, meeting the criteria for recurrent depression.

Interestingly, when associated with a high-fat diet, two consecutive episodes of UCMS induced a phenotype that was resistant to antidepressants, as in human recurrent depression (Isingrini et al. 2010). However, these models are not optimal as in the human condition, recurrent episodes become independent of a stress-related aetiology (Willner and Belzung 2015), while rodent models do not present recurrence of depressive-like symptoms unless they are submitted to new stress.

Modelling high risk of depression: resilience and susceptibility

Modelling high risk of depression could enable the effectiveness of prevention strategies to be assessed. In fact, after a stressful event most of the population does not develop a pathological state such as post-traumatic stress disorder or depression, and this is related to resilience. Some factors like cognitive flexibility (Yehuda et al. 2006) might play a protective role. Moreover, research on genetic and environmental interactions suggests that positive social support could promote resilience in children with higher vulnerability induced by abuse during infancy (Kaufman et al. 2004, 2006), and in the same way, rodent models have shown that enrichment of the environment can prevent the appearance of depressive-like episodes (van Praag et al. 2000; Mohammed et al. 2002; Francis et al. 2002; Hattori et al. 2007; Laviola et al. 2008; Schloesser et al. 2010; Hendriksen et al. 2012; Branchi et al. 2013). However, biological features underlying resilience are poorly known. Thus, instead of

treating the consequences of the pathological state, signs, and symptoms, a better understanding of the aetiology could be more relevant to treat the causes. To that purpose, new animal models need to be developed to study biological biomarkers involved in vulnerability and resilience to depression to help counter the potential occurrence of depressive episodes and further promote its prevention. One possibility in current animal models is to segregate individuals which do not develop a depression-like phenotype following stress: in UCMS (Strekalova et al. 2004; Bergström et al. 2007, 2008), social defeat (Krishnan et al. 2007; Tse et al. 2014) or LH. Indeed, variability in sensitivity to the UCMS protocol can be observed between strains (Castro et al. 2012; Ducottet et al. 2004; Ducottet and Belzung 2005), or in relation to emotionality in rats (Stedenfeld et al. 2011), and submissiveness in mice (Strekalova et al. 2004). Furthermore, UCMS induces depressive-like behaviours in only 70% of rodents, with the remaining approximatively 30% of the population considered as resilient (Bergström et al. 2008; Delgado y Palacios et al. 2011; Russo et al. 2012). These resilient mice showed no decrease in hippocampal volume or alteration in glutamate metabolism after chronic stress (Delgado y Palacios et al. 2011). Moreover, activity in the amygdala, habenula or infralimbic was increased selectively in susceptible mice (Febbraro et al. 2017) and this could lead to identify potential biomarkers. Similarly, research showed that almost half of the experimental animals did not respond to chronic social defeat and thus were resilient to stress: these mice showed an increase in hippocampal volume and a higher NMDA receptor function in this region compared to susceptible mice (Tse et al. 2014, 2019). It also appears that some changes in gene expression and chromatin structure were present only in resilient mice (Krishnan et al. 2007; Wilkinson et al. 2009; Mallei et al. 2018). Until recently, most studies on resilience focused on the absence of biomarkers of depression rather than on active mechanisms promoting resilience. However, the characterization of these protective factors would be beneficial to enhance knowledge of the neuronal basis of the disorder and how to treat it. Thus, a comparison between resilient and susceptible animals in classical models could further determine biomarkers of resilience and susceptibility to depression, which could then be measured and targeted to improve current treatments and facilitate prevention when possible.

Future challenges

Recently, new approaches to psychiatric pathologies have come to light. Historically and since the introduction of the DSM III, psychiatric disorders have been classified according to the disease categories (depression, schizophrenia, etc.) and animal models rely on this approach. However, one of the issues of the current classification is the high prevalence of comorbidities, and hence the difficulty to maintain strict boundaries between disorders. Furthermore, a debate remains regarding the validity of this approach because it does not reflect the complexity and intensity of symptoms in patients. Around 10 years ago, the National Institute of Mental Health of the United States launched the Research domain criteria (RDoC), a framework to classify patients according to specific dimensions, including behavioural/cognitive aspects as well as impaired brain systems (Casey et al. 2013). This approach seeks to identify the altered dimensions and focuses on the identification of neuronal correlates. Five dimensions corresponding to the main cognitive/affective systems which are altered have been proposed: negative valence system; positive valence system; cognitive system; arousal/regulatory system and finally social process system. Each dimension also corresponds to a neural system (Insel et al. 2010). Indeed, the RDoC assumes the idea that psychiatric disorders are based on neurobiological alterations that can be measured. Although the RDoC approach is still nascent, this framework will encourage researchers to identify new biological markers that could help the development of new treatments. The use and development of animal models enabling the corresponding RDoC to be assessed will be one of the main challenges in the future. The definition and use of clear biological measures could lead to a more accurate definition and characterization of depressive disorders and animal models could be one of the keys to understanding the neuro-mechanisms of the disease. However, this approach has also its pitfalls as RDoC frame assumes the idea that the symptoms observed in a transnosographic way do really overlap, which is not the case. For example, the anhedonia displayed by depressive patients does not overlap with the anhedonia exhibited by schizophrenic patients (Culig and Belzung 2016).

Another important point to mention here is that in some case, the animal models are not the sole to blame for the lack of innovation in AD research. Indeed, in some case, failure is also related to a poor design of the clinical trials, which do not appropriately back-translate the findings from the animal models (see Belzung 2014) or to the lack of innovation of the Food and Drug Administration guidelines for approving new antidepressants (guidelines have remained unchanged for the past 30 years) (Hanrahan and New 2014).

Conclusion

In conclusion, in this review, we have shown that the majority of the animal models of depression respect validity criteria, as defined by construct, face and predictive validity. Indeed, they mimic depressive phenotypes and induce neuronal changes similar to those observed in humans, reversed

by classical ADs. However, to date, this approach has failed to lead to the development of new treatments and the biological mechanisms of depression are still poorly understood. Thus, future research should focus not only on the presence or absence of depressive symptoms but also on the biological features underlying the clinical signs. More importantly, animal models should respect human heterogeneity, to improve treatments by defining accurate targets.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW et al (2010) Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 67:139–145. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.038

Abildgaard A, Solskov L, Volke V et al (2011) A high-fat diet exacerbates depressive-like behavior in the flinders sensitive line (FSL) rat, a genetic model of depression. Psychoneuroendocrinology 36:623–633. https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2010.09.004

Aisa B, Tordera R, Lasheras B et al (2007) Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. Psychoneuroendocrinology 32:256–266. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.12.013

Albert PR (2015) Why is depression more prevalent in women? J Psychiatry Neurosci 40:219–221

Alves ND, Correia JS, Patrício P et al (2017) Adult hippocampal neuroplasticity triggers susceptibility to recurrent depression. Transl Psychiatry 7:e1058. https://doi.org/10.1038/tp.2017.29

American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association, Philadelphia

Andersen SL (2015) Exposure to early adversity: points of cross-species translation that can lead to improved understanding of depression. Dev Psychopathol 27:477–491. https://doi.org/10.1017/S0954579415000103

Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DI et al (2013) Marble burying and nestlet shredding as tests of repetitive, compulsive-like behaviors in mice. J Vis Exp. https://doi.org/10.3791/50978

Anisman H, Merali Z (2001) Rodent models of depression: learned helplessness induced in mice. In: Current protocols in neuroscience. Wiley, Hoboken, NJ

Armitage R (2007) Sleep and circadian rhythms in mood disorders. Acta Psychiatr Scand 115:104–115. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00968.x

Association AP (2000) Diagnostic criteria from dsm-iv-tr. American Psychiatric Publishing, Washington, DC

Avitsur R, Stark JL, Sheridan JF (2001) Social stress induces glucocorticoid resistance in subordinate animals. Horm Behav 39:247–257. https://doi.org/10.1006/HBEH.2001.1653

Bai M, Zhu X, Zhang Y et al (2012) Abnormal hippocampal BDNF and miR-16 expression is associated with depression-like behaviors induced by stress during early life. PLoS One 7:e46921. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046921

Bale TL, Contarino A, Smith GW et al (2000) Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. Nat Genet 24:410–414. https://doi.org/10.1038/74263

Bale TL, Picetti R, Contarino A et al (2002) Mice deficient for both corticotropin-releasing factor receptor 1 (CRFR1) and CRFR2 have an impaired stress response and display sexually dichotomous anxiety-like behavior. J Neurosci 22:193–199. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-01-00193.2002

Bambico FR, Bregman T, Diwan M et al (2015) Neuroplasticity-dependent and -independent mechanisms of chronic deep brain stimulation in stressed rats. Transl Psychiatry 5:e674. https://doi.org/10.1038/tp.2015.166

Barthas F, Sellmeijer J, Hugel S et al (2015) The anterior cingulate cortex is a critical hub for pain-induced depression. Biol Psychiatry 77:236–245. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2014.08.004

Becker C, Zeau B, Rivat C et al (2008) Repeated social defeat-induced depression-like behavioral and biological alterations in rats: involvement of cholecystokinin. Mol Psychiatry 13:1079–1092. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002097

Beery AK, Zucker I (2011) Sex bias in neuroscience and biomedical research. Neurosci Biobehav Rev 35:565–572. https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2010.07.002

Belzung C (2014) Innovative drugs to treat depression: did animal models fail to be predictive or did clinical trials fail to detect effects. Neuropsychopharmacology 39:1041–1051

Belzung C, Lemoine M (2011) Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. Biol Mood Anxiety Disord 1:9. https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-9

Belzung C, Willner P, Philippot P (2015) Depression: from psychopathology to pathophysiology. Curr Opin Neurobiol 30:24–30

Benner S, Endo T, Endo N et al (2014) Early deprivation induces competitive subordinance in C57BL/6 male mice. Physiol Behav 137:42–52. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.06.018

Bergström A, Jayatissa MN, Thykjær T, Wiborg O (2007) Molecular pathways associated with stress resilience and drug resistance in the chronic mild stress rat model of depression—a gene expression study. J Mol Neurosci 33:201–215. https://doi.org/10.1007/s12031-007-0065-9

Bergström A, Jayatissa MN, Mørk A, Wiborg O (2008) Stress sensitivity and resilience in the chronic mild stress rat model of depression; an in situ hybridization study. Brain Res 1196:41–52. https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2007.12.025

Berton O, McClung CA, DiLeone RJ et al (2006) Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. Science (80-) 311:864–868. https://doi.org/10.1126/science.1120972

Birrell JM, Brown VJ, Goldwater DS et al (2000) Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. J Neurosci 20:4320–4324. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1184-06.2006

Bisgaard CF, Jayatissa MN, Enghild JJ et al (2007) Proteomic investigation of the ventral rat hippocampus links DRP-2 to escitalopram treatment resistance and SNAP to stress resilience in the chronic mild stress model of depression. J Mol Neurosci 32:132–144. https://doi.org/10.1007/s12031-007-0025-4

Bissonette GB, Powell EM (2012) Reversal learning and attentional set-shifting in mice. Neuropharmacology 62:1168–1174

Branchi I, Santarelli S, Capoccia S et al (2013) Antidepressant treatment outcome depends on the quality of the living environment: a pre-clinical investigation in mice. PLoS One 8:e62226. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062226

Buckner JD, Joiner TE, Pettit JW et al (2008) Implications of the DSM's emphasis on sadness and anhedonia in major depressive

disorder. Psychiatry Res 159:25–30. https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2007.05.010

Burgado J, Harrell CS, Eacret D et al (2014) Two weeks of predatory stress induces anxiety-like behavior with co-morbid depressive-like behavior in adult male mice. Behav Brain Res 275:120–125. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.060

Burger JM, Arkin RM (1980) Prediction, control, and learned helplessness. J Pers Soc Psychol 38:482–491. https://doi.org/10.1037/0022-3514.38.3.482

Calatayud F, Belzung C (2001) Emotional reactivity in mice, a case of nongenetic heredity? Physiol Behav 74:355–362. https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00566-2

Calatayud F, Coubard S, Belzung C (2004) Emotional reactivity in mice may not be inherited but influenced by parents. Physiol Behav 80:465–474. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2003.10.001

Caldarone BJ, Zachariou V, King SL (2015) Rodent models of treatment-resistant depression. Eur J Pharmacol 753:51–65. https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2014.10.063

Carnevali L, Mastorci F, Audero E et al (2012) Stress-induced susceptibility to sudden cardiac death in mice with altered serotonin homeostasis. PLoS One 7:e41184. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041184

Casey BJ, Craddock N, Cuthbert BN et al (2013) DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? Nat Rev Neurosci 14:810–814. https://doi.org/10.1038/nrn3621

Castanon N, Konsman JP, Médina C et al (2003) Chronic treatment with the antidepressant tianeptine attenuates lipopolysaccharide-induced Fos expression in the rat paraventricular nucleus and HPA axis activation. Psychoneuroendocrinology 28:19–34. https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00005-7

Castro J, Diessler S, Varea E et al (2012) Personality traits in rats predict vulnerability and resilience to developing stress-induced depression-like behaviors. HPA axis hyper-reactivity and brain changes in, Elsevier, Amsterdam

Cathomas F, Hartmann MN, Seifritz E et al (2015) The translational study of apathy—an ecological approach. Front Behav Neurosci 9:241. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00241

Chabry J, Nicolas S, Cazareth J et al (2015) Enriched environment decreases microglia and brain macrophages inflammatory phenotypes through adiponectin-dependent mechanisms: relevance to depressive-like behavior. Brain Behav Immun 50:275–287. https://doi.org/10.1016/J.BBI.2015.07.018

Challis C, Beck SG, Berton O (2014) Optogenetic modulation of descending prefrontocortical inputs to the dorsal raphe bidirectionally bias socioaffective choices after social defeat. Front Behav Neurosci 8:43. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00043

Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK et al (2012) Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. Nature 493:532–536. https://doi.org/10.1038/nature11713

Checkley S (1996) The neuroendocrinology of depression and chronic stress. Br Med Bull 52:597–617. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011570

Chen Z-Y, Jing D, Bath KG et al (2006) Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. Science 314:140–143. https://doi.org/10.1126/science.1129663

Chourbaji S, Brandwein C, Gass P (2011) Altering BDNF expression by genetics and/or environment: impact for emotional and depression-like behaviour in laboratory mice. Neurosci Biobehav Rev 35:599–611. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.003

Christensen T, Bisgaard CF, Wiborg O (2011) Biomarkers of anhedonic-like behavior, antidepressant drug refraction, and stress resilience in a rat model of depression. Neuroscience 196:66–79. https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2011.08.024

Cipriani A, Geddes JR, Furukawa TA, Barbui C (2007) Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: an evidence-based approach to inform clinical practice. Can J Psychiatry 52:553–562. https://doi.org/10.1177/070674370705200903

Coburn-Litvak PS, Pothakos K, Tata DA et al (2003) Chronic administration of corticosterone impairs spatial reference memory before spatial working memory in rats. Neurobiol Learn Mem. https://doi.org/10.1016/S1074-7427(03)00019-4

Coccurello R, Bielawski A, Zelek-Molik A et al (2014) Brief maternal separation affects brain α1-adrenoceptors and apoptotic signaling in adult mice. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry 48:161–169. https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2013.10.004

Cryan JF, Dalvi A, Jin SH et al (2001) Use of dopamine-beta-hydroxylase-deficient mice to determine the role of norepinephrine in the mechanism of action of antidepressant drugs. J Pharmacol Exp Ther 298:651–657

Cryan JF, Hoyer D, Markou A (2003) Withdrawal from chronic amphetamine induces depressive-like behavioral effects in rodents. Biol Psychiatry 54:49–58. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01730-4

Cryan JF, O'Leary OF, Jin S-H et al (2004) Norepinephrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors. Proc Natl Acad Sci 101:8186–8191. https://doi.org/10.1073/pnas.0401080101

Cuffel BJ, Azocar F, Tomlin M et al (2003) Remission, residual symptoms, and nonresponse in the usual treatment of major depression in managed clinical practice. J Clin Psychiatry 64:397–402

Cui X-Y, Yang G, Cui S-Y et al (2018) Sleep patterns deteriorate over time in chronic corticosterone-treated rats. Neurosci Lett 682:74–78. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.017

Culig L, Belzung C (2016) Modeling affective symptoms of schizophrenia. In: Handbook of behavioral neuroscience. Elsevier, pp 85–102

Cuthbert BN, Insel TR (2013) Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. BMC Med 11:126. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126

Dadomo H, Sanghez V, Di Cristo L et al (2011) Vulnerability to chronic subordination stress-induced depression-like disorders in adult 129SvEv male mice. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry 35:1461–1471. https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2010.11.016

Dandekar MP, Fenoy AJ, Carvalho AF et al (2018) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. Mol Psychiatry 23:1094–1112. https://doi.org/10.1038/mp.2018.2

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 9:46–56. https://doi.org/10.1038/nrn2297

Darcet F, Mendez-David I, Tritschler L et al (2014) Learning and memory impairments in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. Front Behav Neurosci. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00136

Darcet F, Gardier A, Gaillard R et al (2016) Cognitive dysfunction in major depressive disorder. A translational review in animal models of the disease. Pharmaceuticals 9:9. https://doi.org/10.3390/ph9010009

David DJ, Samuels BA, Rainer Q et al (2009) Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. Neuron 62:479–493. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.017

Davis BA, Clinton SM, Akil H, Becker JB (2008) The effects of novelty-seeking phenotypes and sex differences on acquisition of cocaine self-administration in selectively bred high-responder and low-responder rats. Pharmacol Biochem Behav 90:331–338. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.03.008

de Souza JA, da Silva MC, de Matos RJB et al (2018) Pre-weaning maternal separation increases eating later in life in male and female offspring, but increases brainstem dopamine receptor 1a and 2a only in males. Appetite 123:114–119. https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.12.004

Delgado y Palacios R, Campo A, Henningsen K et al (2011) Magnetic resonance imaging and spectroscopy reveal differential hippocampal changes in anhedonic and resilient subtypes of the chronic mild stress rat model. Biol Psychiatry 70:449–457. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2011.05.014

Der-Avakian A, Mazei-Robison MS, Kesby JP et al (2014) Enduring deficits in brain reward function after chronic social defeat in rats: susceptibility, resilience, and antidepressant response. Biol Psychiatry 76:542–549. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2014.01.013

Ding H, Cui XY, Cui SY et al (2018) Depression-like behaviors induced by chronic corticosterone exposure via drinking water: time-course analysis. Neurosci Lett 687:202–206. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.059

Do Couto FS, Batalha VL, Valadas JS et al (2012) Escitalopram improves memory deficits induced by maternal separation in the rat. Eur J Pharmacol. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.08.020

Donahue RJ, Muschamp JW, Russo SJ et al (2014) Effects of striatal ΔFosB over expression and ketamine on social defeat stress-induced anhedonia in mice. Biol Psychiatry 76:550–558. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.014

Dong C, Zhang J, Yao W et al (2016) Rapid and sustained antidepressant action of the mGlu2/3 receptor antagonist MGS0039 in the social defeat stress model: comparison with ketamine. Int J Neuropsychopharmacol 20:pyw089. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw089

Dournes C, Beeské S, Belzung C, Griebel G (2013) Deep brain stimulation in treatment-resistant depression in mice: comparison with the CRF1 antagonist, SSR125543. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry 40:213–220. https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2012.07.019

Ducottet C, Belzung C (2005) Correlations between behaviours in the elevated plus-maze and sensitivity to unpredictable subchronic mild stress: evidence from inbred strains of mice. Behav Brain Res 156:153–162. https://doi.org/10.1016/J.BBR.2004.05.018

Ducottet C, Aubert A, Belzung C (2004) Susceptibility to subchronic unpredictable stress is related to individual reactivity to threat stimuli in mice. Behav Brain Res 155:291–299. https://doi.org/10.1016/J.BBR.2004.04.020

Egeland M, Warner-Schmidt J, Greengard P, Svenningsson P (2010) Neurogenic effects of fluoxetine are attenuated in p11 (S100A10) knockout mice. Biol Psychiatry 67:1048–1056. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2010.01.024

Ellenbroek B, Youn J (2016) Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? Dis Model Mech 9:1079–1087. https://doi.org/10.1242/dmm.026120

Fairchild G, Leitch MM, Ingram CD (2003) Acute and chronic effects of corticosterone on 5-HT1Areceptor-mediated autoinhibition in the rat dorsal raphe nucleus. Neuropharmacology 45:925–934. https://doi.org/10.1016/S0028-3908(03)00269-7

Febbraro F, Svenningsen K, Tran TP, Wiborg O (2017) Neuronal substrates underlying stress resilience and susceptibility in rats. PLoS One 12:e0179434. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179434

Ferenczi EA, Zalocusky KA, Liston C et al (2016) Prefrontal cortical regulation of brainwide circuit dynamics and reward-related behavior. Science 351:aac9698. https://doi.org/10.1126/science.aac9698

Francis DD, Diorio J, Plotsky PM, Meaney MJ (2002) Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. J Neurosci 22:7840–7843. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-18-07840.2002

Francis TC, Chandra R, Friend DM et al (2015) Nucleus accumbens medium spiny neuron subtypes mediate depression-related outcomes to social defeat stress. Biol Psychiatry 77:212–222. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2014.07.021

Frank E, Prien RF, Jarrett RB et al (1991) Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry 48:851. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011

Friedman AK, Walsh JJ, Juarez B et al (2014) Enhancing depression mechanisms in midbrain dopamine neurons achieves homeostatic resilience. Science (80-) 344:313–319. https://doi.org/10.1126/science.1249240

Garcia-Garcia AL, Elizalde N, Matrov D et al (2009) Increased vulnerability to depressive-like behavior of mice with decreased expression of VGLUT1. Biol Psychiatry 66:275–282. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2009.02.027

Garner B, Wood SJ, Pantelis C, van den Buuse M (2007) Early maternal deprivation reduces prepulse inhibition and impairs spatial learning ability in adulthood: no further effect of post-pubertal chronic corticosterone treatment. Behav Brain Res 176:323–332. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.10.020

Gassen NC, Hartmann J, Zschocke J et al (2014) Association of FKBP51 with priming of autophagy pathways and mediation of antidepressant treatment response: evidence in cells, mice, and humans. PLoS Med 11:e1001755. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001755

George MS, Nahas Z, Molloy M et al (2000) A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. Biol Psychiatry 48:962–970. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01048-9

Gold PW, Chrousos GP (1999) The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. Proc Assoc Am Physicians 111:22–34. https://doi.org/10.1046/j.1525-1381.1999.09423.x

Gold PW, Chrousos GP (2002) Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. Mol Psychiatry 7:254–275. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001032

Golden SA, Covington HE, Berton O, Russo SJ (2011) A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. Nat Protoc 6:1183–1191. https://doi.org/10.1038/nprot.2011.361

Goñi-Balentziaga O, Perez-Tejada J, Renteria-Dominguez A et al (2018) Social instability in female rodents as a model of stress related disorders: a systematic review. Physiol, Behav

Gould TD, Dao DT, Kovacsics CE (2009) Mood and anxiety related phenotypes in mice. Neuromethods 42:1–20. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-303-9

Gourley SL, Wu FJ, Taylor JR (2008) Corticosterone regulates pERK1/2 map kinase in a chronic depression model. Ann N Y Acad Sci 1148:509–514. https://doi.org/10.1196/annals.1410.076

Graybeal C, Bachu M, Mozhui K et al (2014) Strains and stressors: an analysis of touchscreen learning in genetically diverse mouse strains. PLoS One. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087745

Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, Kalynchuk LE (2005) Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. Behav Brain Res 156:105–114. https://doi.org/10.1016/J.BBR.2004.05.013

Haller J, Fuchs E, Halász J, Makara GB (1999) Defeat is a major stressor in males while social instability is stressful mainly in females: towards the development of a social stress model in female rats. Brain Res Bull 50:33–39. https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00087-8

Hamani C, Machado DC, Hipólide DC et al (2012) Deep brain stimulation reverses anhedonic-like behavior in a chronic model of

depression: role of serotonin and brain derived neurotrophic factor. Biol Psychiatry 71:30–35. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2011.08.025

Hammels C, Pishva E, De Vry J et al (2015) Defeat stress in rodents: from behavior to molecules. Neurosci Biobehav Rev 59:111–140. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.006

Han QQ, Yang L, Huang HJ et al (2017) Differential GR expression and translocation in the hippocampus mediates susceptibility vs. resilience to chronic social defeat stress. Front Neurosci 11:287. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00287

Hanrahan C, New JP (2014) Antidepressant medications: the FDA-approval process and the need for updates. Ment Heal Clin. https://doi.org/10.9740/mhc.n186950

Hantsoo L, Epperson CN (2015) Premenstrual dysphoric disorder: epidemiology and treatment. Curr Psychiatry Rep 17:87

Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS (2004) Discovering endophenotypes for major depression. Neuropsychopharmacology 29:1765–1781. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300506

Hattori S, Hashimoto R, Miyakawa T et al (2007) Enriched environments influence depression-related behavior in adult mice and the survival of newborn cells in their hippocampi. Behav Brain Res 180:69–76. https://doi.org/10.1016/J.BBR.2007.02.036

Hendriksen H, Meulendijks D, Douma TN et al (2012) Environmental enrichment has antidepressant-like action without improving learning and memory deficits in olfactory bulbectomized rats. Neuropharmacology 62:270–277. https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2011.07.018

Herzog CJ, Czéh B, Corbach S et al (2009) Chronic social instability stress in female rats: a potential animal model for female depression. Neuroscience. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.01.059

Hill MN, Hellemans KGC, Verma P et al (2012) Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. Neurosci Biobehav Rev 36:2085–2117. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001

Ho HP, Olsson M, Westberg L et al (2001) The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: an animal model of premenstrual irritability? Neuropsychopharmacology. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00219-0

Höflich G, Kasper S, Hufnagel A et al (1993) Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression—a report of two cases. Hum Psychopharmacol Clin Exp 8:361–365. https://doi.org/10.1002/hup.470080510

Holmes A, Murphy DL, Crawley JN (2003) Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: parallels with human anxiety and depression. Biol Psychiatry 54:953–959. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2003.09.003

Holmes A, Le Guisquet AM, Vogel E et al (2005) Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. In: Neuroscience and biobehavioral reviews. Pergamon, Elsevier, pp 1335–1346

Howard DM, Adams MJ, Clarke T-K et al (2019) Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. Nat Neurosci 22:343–352. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7

Hultman R, Mague SD, Li Q et al (2016) Dysregulation of prefrontal cortex-mediated slow-evolving limbic dynamics drives stress-induced emotional pathology. Neuron 91:439–452. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.038

Iñiguez SD, Flores-Ramirez FJ, Riggs LM et al (2018) Vicarious social defeat stress induces depression-related outcomes in female mice. Biol Psychiatry 83:9–17. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2017.07.014

Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al (2010) Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. Am J Psychiatry 167:748–751. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379

Isingrini E, Camus V, Le Guisquet A-M et al (2010) Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. PLoS One 5:e10404. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010404

Isingrini E, Perret L, Rainer Q et al (2016) Resilience to chronic stress is mediated by noradrenergic regulation of dopamine neurons. Nat Neurosci 19:560–563. https://doi.org/10.1038/nn.4245

Islas-Preciado D, López-Rubalcava C, González-Olvera J et al (2016) Environmental enrichment prevents anxiety-like behavior induced by progesterone withdrawal in two strains of rats. Neuroscience 336:123–132. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.08.050

Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK et al (2017) The neural basis of reversal learning: an updated perspective. Neuroscience 345:12–26

Jacobsen JPR, Mørk A (2006) Chronic corticosterone decreases brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein in the hippocampus, but not in the frontal cortex, of the rat. Brain Res 1110:221–225. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.077

Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH et al (2010) Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. Brain Stimul 3:187–199. https://doi.org/10.1016/J.BRS.2010.07.003

Javanbakht A, Liberzon I, Amirsadri A et al (2011) Event-related potential studies of post-traumatic stress disorder: a critical review and synthesis. Biol Mood Anxiety Disord 1:5. https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-5

Johnson SA, Fournier NM, Kalynchuk LE (2006) Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. Behav Brain Res 168:280–288. https://doi.org/10.1016/J.BBR.2005.11.019

Johnson SB, Emmons EB, Anderson RM et al (2016) A basal forebrain site coordinates the modulation of endocrine and behavioral stress responses via divergent neural pathways. J Neurosci 36:8687–8699. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1185-16.2016

Judd LL, Schettler PJ, Coryell W et al (2013) Overt irritability/anger in unipolar major depressive episodes. JAMA Psychiatry 70:1171. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1957

Kaufman J, Yang B-Z, Douglas-Palumberi H et al (2004) Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. Proc Natl Acad Sci USA 101:17316–17321. https://doi.org/10.1073/pnas.0404376101

Kaufman J, Yang B-Z, Douglas-Palumberi H et al (2006) Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. Biol Psychiatry 59:673–680. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2005.10.026

Keck ME, Holsboer F (2001) Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. Peptides 22:835–844

Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE (1997) The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. Pharmacol Ther 74:299–316. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(97)00004-1

Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999) Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. Am J Psychiatry 156:837–841. https://doi.org/10.1176/ajp.156.6.837

Kessler RC (2002) The effects of stressful life events on depression. Annu Rev Psychol 48:191–214. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191
Kessler RC (2003) Epidemiology of women and depression. J Affect Disord 74:5–13
Kim Y, Perova Z, Mirrione MM et al (2016) Whole-brain mapping of neuronal activity in the learned helplessness model of depression. Front Neural Circuits 10:3. https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00003
Kinlein SA, Wilson CD, Karatsoreos IN (2015) Dysregulated hypothalamic–pituitary–adrenal axis function contributes to altered endocrine and neurobehavioral responses to acute stress. Front Psychiatry 6:31. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00031
Kitamura Y, Araki H, Gomita Y (2002) Influence of ACTH on the effects of imipramine, desipramine and lithium on duration of immobility of rats in the forced swim test. Pharmacol Biochem Behav 71:63–69. https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00625-6
Klein DF (1974) Endogenomorphic depression. Arch Gen Psychiatry 31:447. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1974.01760160005001
Kovess-Masfety V, Alonso J, Angermeyer M et al (2013) Irritable mood in adult major depressive disorder: results from the world mental health surveys. Depress Anxiety 30:395–406. https://doi.org/10.1002/da.22033
Krishnan V, Han M-H, Graham DL et al (2007) Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. Cell 131:391–404. https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.09.018
Krueger RF, Bezdjian S (2009) Enhancing research and treatment of mental disorders with dimensional concepts: toward DSM-V and ICD-11. World Psychiatry 8:3–6. https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2009.tb00197.x
Kubera M, Curzytek K, Duda W et al (2013) A new animal model of (chronic) depression induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration for 4months. Brain Behav Immun 31:96–104. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.01.001
Kuehner C (2017) Why is depression more common among women than among men? The Lancet Psychiatry 4:146–158
Lalonde R (2002) The neurobiological basis of spontaneous alternation. Neurosci Biobehav Rev 26:91–104
Laviola G, Hannan AJ, Macrì S et al (2008) Effects of enriched environment on animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. Neurobiol Dis 31:159–168. https://doi.org/10.1016/J.NBD.2008.05.001
Ledford H (2014) Medical research: if depression were cancer. Nature 515:182–184. https://doi.org/10.1038/515182a
Leger M, Quiedeville A, Bouet V et al (2013) Object recognition test in mice. Nat Protoc. https://doi.org/10.1038/nprot.2013.155
Leibenluft E (2017) Pediatric irritability: a systems neuroscience approach. Trends Cogn Sci 21:277–289
Lemaire M (2003) Social Recognition Task in the Rat. In: Current protocols in pharmacology. Wiley, Hoboken, NJ, pp 5.30.1–5.30.11
Levy R, Dubois B (2006) Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. Cereb Cortex 16:916–928. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043
Li B, Piriz J, Mirrione M et al (2011a) Synaptic potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression. Nature 470:535–539. https://doi.org/10.1038/nature09742
Li N, Liu R-J, Dwyer JM et al (2011b) Glutamate *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. Biol Psychiatry 69:754–761. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2010.12.015
Li Y, Pehrson AL, Budac DP et al (2012) A rodent model of premenstrual dysphoria: progesterone withdrawal induces depression-like behavior that is differentially sensitive to classes of antidepressants. Behav Brain Res. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.06.034
Li Y, Raaby KF, Sánchez C, Gulinello M (2013) Serotonergic receptor mechanisms underlying antidepressant-like action in the progesterone withdrawal model of hormonally induced depression in rats. Behav Brain Res 256:520–528. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.09.002
Lira A, Zhou M, Castanon N et al (2003) Altered depression-related behaviors and functional changes in the dorsal raphe nucleus of serotonin transporter-deficient mice. Biol Psychiatry 54:960–971. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00696-6
Liston C, Miller MM, Goldwater DS et al (2006) Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. J Neurosci 26:7870–7874. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006
Lu A, Steiner MA, Whittle N et al (2008) Conditional mouse mutants highlight mechanisms of corticotropin-releasing hormone effects on stress-coping behavior. Mol Psychiatry 13:1028–1042. https://doi.org/10.1038/mp.2008.51
Luscher B, Shen Q, Sahir N (2011) The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. Mol Psychiatry 16:383–406. https://doi.org/10.1038/mp.2010.120
Lutz PE, Mechawar N, Turecki G (2017) Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. Mol. Psychiatry 22:1–18
Ma L, Xu Y, Wang G, Li R (2019) What do we know about sex differences in depression: a review of animal models and potential mechanisms. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry 89:48–56. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.026
MacDonald CJ, Moffa A, Ramirez S et al (2015) Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour. Nature 522:335–339. https://doi.org/10.1038/nature14514
Maier SF, Seligman MEP (2016) Learned helplessness at fifty: insights from neuroscience. Psychol Rev 123:1–19. https://doi.org/10.1037/rev0000033
Maj M, Veltro F, Pirozzi R et al (1992) Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. Am J Psychiatry 149:795–800. https://doi.org/10.1176/ajp.149.6.795
Mallei A, Ieraci A, Popoli M (2018) Chronic social defeat stress differentially regulates the expression of *BDNF* transcripts and epigenetic modifying enzymes in susceptible and resilient mice. World J Biol Psychiatry. https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1500029
Marais L, van Rensburg SJ, van Zyl JM et al (2008) Maternal separation of rat pups increases the risk of developing depressive-like behavior after subsequent chronic stress by altering corticosterone and neurotrophin levels in the hippocampus. Neurosci Res 61:106–112. https://doi.org/10.1016/J.NEURES.2008.01.011
Martin-Soelch C (2009) Is depression associated with dysfunction of the central reward system? Biochem Soc Trans 37:313–317. https://doi.org/10.1042/BST0370313
Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 45:651–660. https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2005.02.014
Mayorga AJ, Dalvi A, Page ME et al (2001) Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine1A and 5-hydroxytryptamine1B receptor mutant mice. J Pharmacol Exp Ther 298:1101–1107
McCormick CM, Thomas CM, Sheridan CS et al (2012) Social instability stress in adolescent male rats alters hippocampal neurogenesis and produces deficits in spatial location memory in adulthood. Hippocampus. https://doi.org/10.1002/hipo.20966
McDermott LM, Ebmeier KP (2009) A meta-analysis of depression severity and cognitive function. J Affect Disord 119:1–8. https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.022

McEwen BS (2000) Allostasis, allostatic load, and the aging nervous system: role of excitatory amino acids and excitotoxicity. Neurochem Res 25:1219–1231
Mendez-David I, Guilloux JP, Papp M et al (2017) S 47445 produces antidepressant- and anxiolytic-like effects through neurogenesis dependent and independent mechanisms. Front Pharmacol 8:462. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00462
Merlot E, Moze E, Dantzer R, Neveu PJ (2003) Importance of fighting in the immune effects of social defeat. Physiol Behav 80:351–357. https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2003.08.005
Mineur YS, Prasol DJ, Belzung C, Crusio WE (2003) Agonistic behavior and unpredictable chronic mild stress in mice. Behav Genet 33:513–519. https://doi.org/10.1023/A:1025770616068
Mohammed AH, Zhu SW, Darmopil S et al (2002) Environmental enrichment and the brain. Prog Brain Res 138:109–133. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)38074-9
Moreau M, André C, O'Connor JC et al (2008) Inoculation of Bacillus Calmette–Guerin to mice induces an acute episode of sickness behavior followed by chronic depressive-like behavior. Brain Behav Immun 22:1087–1095. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.04.001
Mueller TI, Leon AC, Keller MB et al (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. Am J Psychiatry 156:1000–1006. https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1000
Murray F, Smith DW, Hutson PH (2008) Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviours in mice. Eur J Pharmacol 583:115–127. https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2008.01.014
Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC et al (2013) Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. Am J Psychiatry 170:1134–1142. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392
Nam H, Clinton SM, Jackson NL, Kerman IA (2014) Learned helplessness and social avoidance in the Wistar–Kyoto rat. Front Behav Neurosci 8:109. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00109
Njung'e K, Handley SL (1991) Evaluation of marble-burying behavior as a model of anxiety. Pharmacol Biochem Behav 38:63–67. https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90590-X
Nollet M, Guisquet A-ML, Belzung C (2013) Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. Curr Protoc Pharmacol 61:5.65.1–5.65.17. https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0565s61
O'Connor JC, Lawson MA, André C et al (2009a) Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. Mol Psychiatry 14:511–522. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002148
O'Connor JC, Lawson MA, André C et al (2009b) Induction of IDO by Bacille Calmette–Guérin is responsible for development of murine depressive-like behavior. J Immunol. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802722
Ohgi Y, Futamura T, Kikuchi T, Hashimoto K (2013) Effects of antidepressants on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. Pharmacol Biochem Behav 103:853–859. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.12.003
Olbert CM, Gala GJ, Tupler LA (2014) Quantifying heterogeneity attributable to polythetic diagnostic criteria: theoretical framework and empirical application. J Abnorm Psychol 123:452–462. https://doi.org/10.1037/a0036068
Oomen CA, Soeters H, Audureau N et al (2010) Severe early life stress hampers spatial learning and neurogenesis, but improves hippocampal synaptic plasticity and emotional learning under high-stress conditions in adulthood. J Neurosci 30:6635–6645. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0247-10.2010
Overmier JB, Seligman ME (1967) Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. J Comp Physiol Psychol 63:28–33. https://doi.org/10.1037/h0024166
Overstreet DH, Wegener G (2013) The flinders sensitive line rat model of depression—25 years and still producing. Pharmacol Rev 65:143–155. https://doi.org/10.1124/pr.111.005397
Parker G, Hadzi-Pavlovic D (1996) Melancholia : a disorder of movement and mood : a phenomenological and neurobiological review. Cambridge University Press, Cambridge
Pattij T, Groenink L, Hijzen TH et al (2002) Autonomic changes associated with enhanced anxiety in 5-HT1A receptor knockout mice. Neuropsychopharmacology 27:380–390. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00317-2
Pittenger C, Duman RS (2008) Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. Neuropsychopharmacology 33:88–109. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574
Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G (2011) The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. Nat Rev Neurosci 13:22
Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments [27]. Nature 266:730–732
Post RM (1992) Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. Am J Psychiatry 149:999–1010. https://doi.org/10.1176/ajp.149.8.999
Pucilowski O, Overstreet DH, Rezvani AH, Janowsky DS (1993) Chronic mild stress-induced anhedonia: greater effect in a genetic rat model of depression. Physiol Behav 54:1215–1220. https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90351-F
Ramaker MJ, Dulawa SC (2017) Identifying fast-onset antidepressants using rodent models. Mol Psychiatry 22:656–665. https://doi.org/10.1038/mp.2017.36
Rana P, Sharma AK, Jain S et al (2016) Comparison of fluoxetine and 1-methyl-L-tryptophan in treatment of depression-like illness in Bacillus Calmette–Guerin-induced inflammatory model of depression in mice. J Basic Clin Physiol Pharmacol. https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0120
Reader BF, Jarrett BL, McKim DB et al (2015) Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. Neuroscience 289:429–442. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.001
Remus JL, Jamison D, Johnson JD (2013) 14. An animal model of recurrent depression: sensitized depression-like behavior when rats are re-exposed to chronic mild stress. Brain Behav Immun 32:e4–e5. https://doi.org/10.1016/J.BBI.2013.07.026
Riad M, Kobert A, Descarries L et al (2017) Chronic fluoxetine rescues changes in plasma membrane density of 5-HT1A autoreceptors and serotonin transporters in the olfactory bulbectomy rodent model of depression. Neuroscience 356:78–88. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.05.021
Rush AJ, Weissenburger JE (1994) Melancholic symptom features and DSM-IV. Am J Psychiatry 151:489–498. https://doi.org/10.1176/ajp.151.4.489
Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163:1905–1917. https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905
Russo SJ, Nestler EJ (2013) The brain reward circuitry in mood disorders. Nat Rev Neurosci 14:609–625. https://doi.org/10.1038/nrn3381
Russo SJ, Murrough JW, Han M-H et al (2012) Neurobiology of resilience. Nat Neurosci 15:1475
Saavedra-Rodríguez L, Feig LA (2013) Chronic social instability induces anxiety and defective social interactions across

generations. Biol Psychiatry. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.035
Saleh LA, Hamza M, El Gayar NH et al (2014) Ibuprofen suppresses depressive like behavior induced by BCG inoculation in mice: role of nitric oxide and prostaglandin. Pharmacol Biochem Behav. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.07.013
Santarelli L, Saxe M, Gross C et al (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science 301:805–809. https://doi.org/10.1126/science.1083328
Schloesser RJ, Lehmann M, Martinowich K et al (2010) Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. Mol Psychiatry 15:1152–1163. https://doi.org/10.1038/mp.2010.34
Schneider T, Popik P (2007a) Increased depressive-like traits in an animal model of premenstrual irritability. Horm Behav. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.09.006
Schneider T, Popik P (2007b) Attenuation of estrous cycle-dependent marble burying in female rats by acute treatment with progesterone and antidepressants. Psychoneuroendocrinology 32:651–659. https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2007.04.003
Schneider T, Popik P (2009) An animal model of premenstrual dysphoric disorder sensitive to antidepressants. Curr Protoc Neurosci. https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0931s46
Schramm NL, McDonald MP, Limbird LE (2001) The alpha(2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. J Neurosci 21:4875–4882. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-13-04875.2001
Segev A, Rubin AS, Abush H et al (2014) Cannabinoid receptor activation prevents the effects of chronic mild stress on emotional learning and LTP in a rat model of depression. Neuropsychopharmacology 39:919–933. https://doi.org/10.1038/npp.2013.292
Seligman MEP (1972) Learned helplessness. Annu Rev Med 23:407–412. https://doi.org/10.1146/annurev.me.23.020172.002203
Seligman ME, Maier SF (1967) Failure to escape traumatic shock. J Exp Psychol 74:1–9
Sens J, Schneider E, Mauch J et al (2017) Lipopolysaccharide administration induces sex-dependent behavioural and serotonergic neurochemical signatures in mice. Pharmacol Biochem Behav 153:168–181. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.12.016
Shen Q, Lal R, Luellen BA et al (2010) γ-aminobutyric acid-type A receptor deficits cause hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity and antidepressant drug sensitivity reminiscent of melancholic forms of depression. Biol Psychiatry 68:512–520. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.024
Shirayama Y, Yang C, Zhang J et al (2015) Alterations in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in the brain regions of a learned helplessness rat model and the antidepressant effects of a TrkB agonist and antagonist. Eur Neuropsychopharmacol 25:2449–2458. https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2015.09.002
Sickmann HM, Skoven C, Bastlund JF et al (2018) Sleep patterning changes in a prenatal stress model of depression. J Dev Orig Health Dis 9:102–111. https://doi.org/10.1017/S2040174417000642
Solomon DA, Keller MB, Leon AC et al (2000) Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry 157:229–233. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.229
Song C, Leonard BE (2005) The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. Neurosci Biobehav Rev 29:627–647. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.010
Song L, Che W, Min-wei W et al (2006) Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. Pharmacol Biochem Behav 83:186–193. https://doi.org/10.1016/J.PBB.2006.01.004
Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH (2006) Treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 67(Suppl 6):16–22
Stedenfeld KA, Clinton SM, Kerman IA et al (2011) Novelty-seeking behavior predicts vulnerability in a rodent model of depression. Physiol Behav 103:210–216. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.001
Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985) The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacology 85:367–370. https://doi.org/10.1007/BF00428203
Strekalova T, Spanagel R, Bartsch D et al (2004) Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration. Neuropsychopharmacology 29:2007–2017. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300532
Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA et al (2012) Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. Transl Psychiatry 2:e199. https://doi.org/10.1038/tp.2012.120
Surget A, Van Nieuwenhuijzen PS, Heinzmann J-M et al (2016) Antidepressant treatment differentially affects the phenotype of high and low stress reactive mice. Neuropharmacology 110:37–47. https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2016.07.007
Swartz C, Shorter E, Parker G et al (2010) Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. Am J Psychiatry 167:745–747. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101525
Tamashiro KLK, Nguyen MMN, Sakai RR (2005) Social stress: from rodents to primates. Front Neuroendocrinol. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.03.001
Touma C, Bunck M, Glasl L et al (2008) Mice selected for high versus low stress reactivity: a new animal model for affective disorders. Psychoneuroendocrinology 33:839–862. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.013
Tractenberg SG, Levandowski ML, de Azeredo LA et al (2016) An overview of maternal separation effects on behavioural outcomes in mice: evidence from a four-stage methodological systematic review. Neurosci Biobehav Rev 68:489–503
Trillat AC, Malagié I, Bourin M et al (1998) Homozygote mice deficient in serotonin 5-HT1B receptor and antidepressant effect of selective serotonin reuptake inhibitors. C R Seances Soc Biol Fil 192:1139–1147
Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry 163:28–40. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28
Tronche F, Kellendonk C, Kretz O et al (1999) Disruption of the glucocorticoid receptor gene in the nervous system results in reduced anxiety. Nat Genet 23:99–103. https://doi.org/10.1038/12703
Tsankova NM, Berton O, Renthal W et al (2006) Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. Nat Neurosci 9:519–525. https://doi.org/10.1038/nn1659
Tse YC, Montoya I, Wong AS et al (2014) A longitudinal study of stress-induced hippocampal volume changes in mice that are susceptible or resilient to chronic social defeat. Hippocampus 24:1120–1128. https://doi.org/10.1002/hipo.22296
Tse YC, Lopez J, Moquin A et al (2019) The susceptibility to chronic social defeat stress is related to low hippocampal extrasynaptic NMDA receptor function. Neuropsychopharmacology. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0325-8
Tsuda MC, Ogawa S (2012) Long-lasting consequences of neonatal maternal separation on social behaviors in ovariectomized female mice. PLoS One 7:e33028. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033028

Turecki G, Meaney MJ (2016) Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. Biol Psychiatry 79:87–96

Tye KM, Mirzabekov JJ, Warden MR et al (2012) Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. Nature 493:537–541. https://doi.org/10.1038/nature11740

Uher R, Dernovsek MZ, Mors O et al (2011) Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. J Affect Disord 132:112–120. https://doi.org/10.1016/J.JAD.2011.02.014

Ulrich-Lai YM, Fulton S, Wilson M et al (2015) Stress exposure, food intake and emotional state. Stress 18:381–399. https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1062981

van Loo HM, de Jonge P, Romeijn J-W et al (2012) Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. BMC Med 10:156. https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-156

van Praag H, Kempermann G, Gage FH (2000) Neural consequences of enviromental enrichment. Nat Rev Neurosci 1:191–198. https://doi.org/10.1038/35044558

Vanderheyden WM, George SA, Urpa L et al (2015) Sleep alterations following exposure to stress predict fear-associated memory impairments in a rodent model of PTSD. Exp Brain Res 233:2335–2346. https://doi.org/10.1007/s00221-015-4302-0

Veerakumar A, Challis C, Gupta P et al (2014) Antidepressant-like effects of cortical deep brain stimulation coincide with pro-neuroplastic adaptations of serotonin systems. Biol Psychiatry 76:203–212. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2013.12.009

Venzala E, García-García AL, Elizalde N et al (2012) Chronic social defeat stress model: behavioral features, antidepressant action, and interaction with biological risk factors. Psychopharmacology 224:313–325. https://doi.org/10.1007/s00213-012-2754-5

Vetulani J (2013) Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. Pharmacol Reports 65:1451–1461. https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71505-6

Vialou V, Robison AJ, Laplant QC et al (2010) ΔfosB in brain reward circuits mediates resilience to stress and antidepressant responses. Nat Neurosci 13:745–752. https://doi.org/10.1038/nn.2551

Vinkers CH, Groenink L, Pattij T et al (2011) 5-HT1A receptor sensitivity in 5-HT1B receptor KO mice is unaffected by chronic fluvoxamine treatment. Eur J Pharmacol 667:250–257. https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2011.06.018

Vollmayr B, Henn FA (2003) Stress models of depression. Clin Neurosci Res 3:245–251

Vollmayr B, Bachteler D, Vengeliene V et al (2004) Rats with congenital learned helplessness respond less to sucrose but show no deficits in activity or learning. Behav Brain Res 150:217–221. https://doi.org/10.1016/S0166-4328(03)00259-6

Vorhees CV, Williams MT (2006) Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. Nat Protoc. https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116

Walker AJ, Burnett SA, Hasebe K et al (2013a) Chronic adrenocorticotrophic hormone treatment alters tricyclic antidepressant efficacy and prefrontal monoamine tissue levels. Behav Brain Res 242:76–83. https://doi.org/10.1016/J.BBR.2012.12.033

Walker AK, Budac DP, Bisulco S et al (2013b) NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. Neuropsychopharmacology 38:1609–1616. https://doi.org/10.1038/npp.2013.71

Walker C-D, Bath KG, Joels M et al (2017) Chronic early life stress induced by limited bedding and nesting (LBN) material in rodents: critical considerations of methodology, outcomes and translational potential. Stress 20:421–448. https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1343296

Wang Y, Cui X-L, Liu Y-F et al (2011) LPS inhibits the effects of fluoxetine on depression-like behavior and hippocampal neurogenesis in rats. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry 35:1831–1835. https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2011.07.004

Weng L, Guo X, Li Y et al (2016) Apigenin reverses depression-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice. Eur J Pharmacol 774:50–54. https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2016.01.015

Wilkinson MB, Xiao G, Kumar A et al (2009) Imipramine treatment and resiliency exhibit similar chromatin regulation in the mouse nucleus accumbens in depression models. J Neurosci 29:7820–7832. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0932-09.2009

Will CC, Aird F, Redei EE (2003) Selectively bred Wistar–Kyoto rats: an animal model of depression and hyper-responsiveness to antidepressants. Mol Psychiatry 8:925–932. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001345

Willner P (1984) The validity of animal models of depression. Psychopharmacology 83:1–16

Willner P (2017) The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage. Neurobiol Stress 6:78–93. https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2016.08.002

Willner P, Belzung C (2015) Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? Psychopharmacology 232:3473–3495. https://doi.org/10.1007/s00213-015-4034-7

Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C (2013) The neurobiology of depression and antidepressant action. Neurosci Biobehav Rev 37:2331–2371. https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2012.12.007

Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C (2014) Resistance to antidepressant drugs: the case for a more predisposition-based and less hippocampocentric research paradigm. Behav Pharmacol 25:352–371. https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000066

Winslow JT (2003) Mouse social recognition and preference. Curr Protoc Neurosci. https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0816s22

Winter C, Vollmayr B, Djodari-Irani A et al (2011) Pharmacological inhibition of the lateral habenula improves depressive-like behavior in an animal model of treatment resistant depression. Behav Brain Res 216:463–465. https://doi.org/10.1016/J.BBR.2010.07.034

Woody ML, Gibb BE (2015) Integrating NIMH research domain criteria (RDoC) into depression research. Curr Opin Psychol 4:6–12. https://doi.org/10.1016/J.COPSYC.2015.01.004

Wook Koo J, Labonté B, Engmann O et al (2016) Essential role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in chronic social stress-induced depressive behaviors. Biol Psychiatry 80:469–478. https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2015.12.009

Wu Y-P, Gao H-Y, Ouyang S-H et al (2019) Predator stress-induced depression is associated with inhibition of hippocampal neurogenesis in adult male mice. Neural Regen Res 14:298. https://doi.org/10.4103/1673-5374.244792

Yang SJ, Yu HY, Kang DY et al (2014) Antidepressant-like effects of salidroside on olfactory bulbectomy-induced pro-inflammatory cytokine production and hyperactivity of HPA axis in rats. Pharmacol Biochem Behav 124:451–457. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.07.015

Yang B, Zhang J, Han M et al (2016) Comparison of R-ketamine and rapastinel antidepressant effects in the social defeat stress model of depression. Psychopharmacology 233:3647–3657. https://doi.org/10.1007/s00213-016-4399-2

Yehuda R, Flory JD, Southwick S, Charney DS (2006) Developing an agenda for translational studies of resilience and vulnerability following trauma exposure. Ann N Y Acad Sci 1071:379–396. https://doi.org/10.1196/annals.1364.028

Zazpe A, Artaiz I, Labeaga L et al (2007) Reversal of learned helplessness by selective serotonin reuptake inhibitors in rats is not

dependent on 5-HT availability. Neuropharmacology 52:975–984. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.10.014

Zhang J, Wu J, Fujita Y et al (2014) Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation. Int J Neuropsychopharmacol. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu077

Zhang H-X, Persaud B, Maze I et al (2015) Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. Nat Commun 6:7062. https://doi.org/10.1038/ncomms8062

Zhao C, Deng W, Gage FH (2008) Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell 132:645–660. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.033

Zuckerman H, Pan Z, Park C et al (2018) Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. Front Psychiatry 9:655. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00655

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Annexe 2 | Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects

Barbara Planchez, Alexandre Surget and Catherine Belzung

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in Pharmacology

Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects

Barbara Planchez[1], Alexandre Surget[1] and Catherine Belzung[1,2]

The hippocampus is particularly involved in cognitive processes and is a key regulator of stress responses and emotions. Therefore, the role of adult-born neurons in this region has become a crucial field of research in order to understand mood and stress disorders, such as major depression. Many studies have characterized the role of these neurons in cognition, mood regulation and antidepressant actions. Nevertheless, the precise mechanisms underpinning these antidepressant effects remain unclear. In this review, we first discuss the effects of stress and antidepressant treatments on adult-born neurons, and subsequently, the role and mechanisms of neurogenesis in antidepressant action. Some studies have shown that adult-born neurons could affect overall hippocampal activity, thus normalizing the latter which could restore neuronal pathways underlying antidepressant effects.

Addresses
[1] UMR 1253 iBrain, Inserm, Université de Tours, Tours, France
[2] UMR 1253 iBrain, Faculté des Sciences et Techniques, Parc de Grandmont, F 37200 Tours, France

Corresponding author: Belzung, Catherine (Catherine)

Current Opinion in Pharmacology 2020, **50**:88–95

This review comes from a themed issue on **Neurosciences: neurogenesis**

Edited by **Annalisa Buffo** and **Stefania Ceruti**

For a complete overview see the Issue and the Editorial

Available online 31st January 2020

https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.11.009

1471-4892/© 2019 Published by Elsevier Ltd.

Introduction

The capacity of adult mammals to continuously generate adult-born neurons from neural stem cells in the subgranular zone of the dentate gyrus (DG) of the hippocampus is well established: it is a life-long process termed as neurogenesis [1]. Hippocampal proliferating cells undergo several stages of maturation and differentiation to become fully functional and completely integrated into the hippocampal circuitry [2••]. While adult hippocampal neurogenesis (AHN) was first and foremost characterized in rodents and other mammals, recent postmortem studies have revealed contradictory results in humans and a consensus is yet to be made. Indeed, many studies highlighted the lack of neurogenesis in human patients, questioning the presence of AHN in humans [3,4], while other recent data showed that immature neurons were abundantly present in the hippocampus in healthy brains [4,5,6••]. Therefore, it appears that such discrepancies are likely due to different postmortem methodologies which rely partly on the quality of the preserved brain tissue [4,7].

The important role of the hippocampus in cognitive processes and as a key regulator of stress responses and emotions has led to research focusing on AHN functions. Many factors act dynamically on AHN. For example, stress generally downregulates all developmental stages from neuronal stem cells to mature neurons [8], whereas physical activities, environmental enrichment or antidepressant treatments upregulate proliferation, differentiation and maturation of adult-born neurons [9]. These findings have resulted in a neurogenic hypothesis regarding psychiatric disorders, whereby stress-induced AHN changes could play a critical role in the etiology of mood disorders such as major depression (MDD). Interestingly, recent studies have highlighted a more specific role of adult-born neurons as key regulators of overall hippocampal activity by altering the ensemble activity of mature granule cells (GCs) [10•,11••,12••]; through this action, AHN would be involved in neuronal networks underlying mood regulation, cognition and antidepressant effects [11••,12••,13••,14].

This review focuses on recent evidence suggesting that the downregulation of AHN participates in the development and maintenance of MDD. In addition, it reviews recent studies showing that treatments ranging from conventional monoaminergic-acting pharmacotherapies to more innovative antidepressant drugs and brain stimulation therapies attenuate depressive symptoms while stimulating AHN. Taken together, these observations suggest a correlation between AHN and alleviation of MDD. Finally, we will explain how AHN could participate in antidepressant effects through regulating the overall activity of the hippocampus.

Stress and neurogenesis

The hippocampus is a brain area particularly susceptible to stress. Many aspects of its molecular and cell biology as well as its morphology are affected by stress. For instance, loss in hippocampal volume has been observed after chronic or acute stress in rodents [15••,16•]. A similar

decrease is observed in humans who have experienced stressful events and in patients with MDD [16•], lower hippocampal synaptic density being associated with the severity of depressive symptoms [17••]. Neuroimaging studies have revealed that the DG is particularly vulnerable to high stress levels [18] and chronic stress in rodents induces a cytoskeletal and structural remodeling of mature and immature GCs in the DG [19••].

A main cause of such neuro-atrophy is the excessive release of stress hormones such as glucocorticoids, which have been shown to downregulate the proliferation and maturation of neuronal stem cells. In addition to their direct effects on neural stem cells [20], glucocorticoids also have indirect effects. Indeed, glucocorticoids can act on the expression of pro-inflammatory genes and downregulate the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNf), a key regulator of neuronal growth, survival and plasticity [21] in neural stem cells and adult-born neurons [22,23]. Moreover, exogenous administration of glucocorticoids can decrease the proliferation and survival of adult-born neurons, while adrenalectomy or inhibition of glucocorticoid receptors promotes neurogenesis [8]. Importantly, the hippocampus has a pivotal role in the stress response by providing a negative feedback on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (i.e. the neuroendocrine system that culminates with glucocorticoid release), a function in which AHN seems to be involved [24,25]. Thus, a chronic stress-induced decrease in AHN can lead to the hippocampus having less control over the HPA axis, exacerbating the release of stress hormones and dysregulating stress responses. Since stress is often a trigger of MDD, these findings suggest that stress-induced changes in AHN could contribute to the etiology of depression.

AHN changes in depression

The hypothesis that AHN is involved in depression and anxiety disorders is partly supported by the decrease in AHN and loss of hippocampal volume found in postmortem brains of depressive patients, although the decrease in AHN alone is not sufficient to explain hippocampal volume loss [15••]. Similarly, a decrease in neurogenesis is often observed in stress-induced animal models of depression such as unpredictable chronic mild stress, social stress and early life adversity (reviewed in Refs. [26–28]); predator-exposure [29]; as well as corticosterone [30] or lipopolysaccharide administration [31]. Similarly, Wistar Kyoto rats, a frequently used rat model of depression, have a lower native level of neurogenesis that correlates with the depressive-like phenotype [32].

Nevertheless, abolition or inhibition of AHN does not seem to induce depressive-like symptoms *per se* in animal models but could rather promote a susceptibility to develop MDD. Indeed, most studies have not reported any effects on depression or anxiety behaviors after neurogenesis impairment in naive animals [15••,24,25,33•,34,35] or on sensitivity to stress [15••,35]; only a few studies have shown that abolition of AHN can elicit depressive-like symptoms in mice following acute [24] and chronic [36] stress. Furthermore, temozolomide-induced decrease in neurogenesis leads to behavioral changes relevant for modelling MDD [37•]. Thus, impairment of neurogenesis would not be sufficient to induce a clear depression phenotype but might be a risk factor leading to MDD when concomitant with a stressful experience.

Antidepressant treatments and neurogenesis

Nowadays, antidepressant treatments are based mainly on pharmacotherapies, although non-classical therapies based on brain stimulation have shown their effectiveness. Classic antidepressant drugs inhibit the reuptake or metabolism of monoaminergic neurotransmitters such as serotonin, dopamine or noradrenalin. However, their beneficial effects appear only after weeks of treatment, indicating these effects might not only be due to the regulation of neurotransmitters but would rather derive from downstream mechanisms. In brief, an increase in AHN along with antidepressant effects have been demonstrated, leading to the hypothesis that antidepressants may require neurogenesis to be enhanced in order to induce their therapeutic effects. Moreover, the delay of several weeks necessary to elicit beneficial effects could correspond to the time needed for adult-born neurons to mature and integrate into the hippocampal circuitry; additional findings, however, have shown that antidepressant treatments could influence synapse turnover and dendrite remodeling which underlie rapid-acting antidepressant effects [38,39].

The neurotransmission of serotonin can be increased either by exercise and/or environmental enrichment, or by the administration of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), which in turn promote AHN [9] and accelerate maturation of adult-born neurons during a critical period [40•]. There is a growing body of evidence suggesting that SSRIs enhance AHN and mediate antidepressant/anxiolytic effects via $5HT_{1A}$ and $5HT_4$ receptors that are found abundantly in the DG [38]. Interestingly, it seems that the neurogenic and behavioral effects of SSRIs are mediated by the activation of $5HT_{1A}$ receptors on mature GCs in the DG, because their direct activation is sufficient to induce antidepressant effects of fluoxetine [41], suggesting that both mature and immature GCs are involved in the antidepressant effects of SSRIs.

Furthermore, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) also mediate the proliferation and maturation of adult-born hippocampal neurons and reverse the depressive-like phenotype induced by prenatal stress while increasing AHN [42].

Non-classic approaches are also able to modify AHN, for example, a single injection of the glutamatergic regulator ketamine induces rapid antidepressant effects in depressed patients and rodent models of depression, and further stimulates neuronal proliferation in the DG [39]. Moreover, modulating glutamatergic neurotransmission can decrease despair and anhedonia in rodents while promoting AHN [39,43].

Neurostimulation techniques, such as electroconvulsive therapy (ECT), have shown their effectiveness in the treatment of refractory depression. ECT conducted on rodents could increase hippocampal volume [44] and promote AHN along with antidepressant effects [45]. In line with these results, a recent study demonstrated that ECT increased DG volume in depressed patients, an effect linked to a decrease in depression scores [46].

Repetitive transcranial magnetic stimulation is another technique that can modify brain activity; the stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex has been shown to induce antidepressant effects and otherwise promotes the proliferation and development of adult-born neurons in the hippocampus of rodents [47,48].

Finally, deep brain stimulation (DBS) has proved its effectiveness in treatment-resistant depression when targeting specific areas like the habenula or the nucleus accumbens [49]. Interestingly, behavioral changes elicited by DBS of the vmPFC in a rodent model of depression were accompanied by an increase in hippocampal neurogenesis [50]. Overall, these findings suggest a solid relationship between AHN and antidepressant effects, and support the idea that AHN could be a key factor in the treatment of MDD.

Importantly, the increase in AHN would not only be concomitant with antidepressant effects but rather a causal event, because abolition of neurogenesis either using ionizing X-rays, genetic ablation or pharmacological inhibition can (1) block the effects of fluoxetine in naive or stressed mice [25], (2) block the effects of imipramine in some but not all studies [35,51], (3) reverse the anxiolytic effects of DBS [50], (4) reverse some antidepressant effects of a glutamatergic regulator [43] and (5) reverse ECT-induced antidepressant effects in a neuroendocrine model of depression [45]. However, fluoxetine can also cause neurogenesis-independent effects in naive mice, suggesting that AHN would only be necessary in mice with depressive-like behavior [52]. Moreover, in rodent models of depression, neurogenesis is crucial in some but not all behavioral paradigms modified by antidepressants such as fluoxetine [53], glutamatergic modulators [43] and environmental enrichment [54].

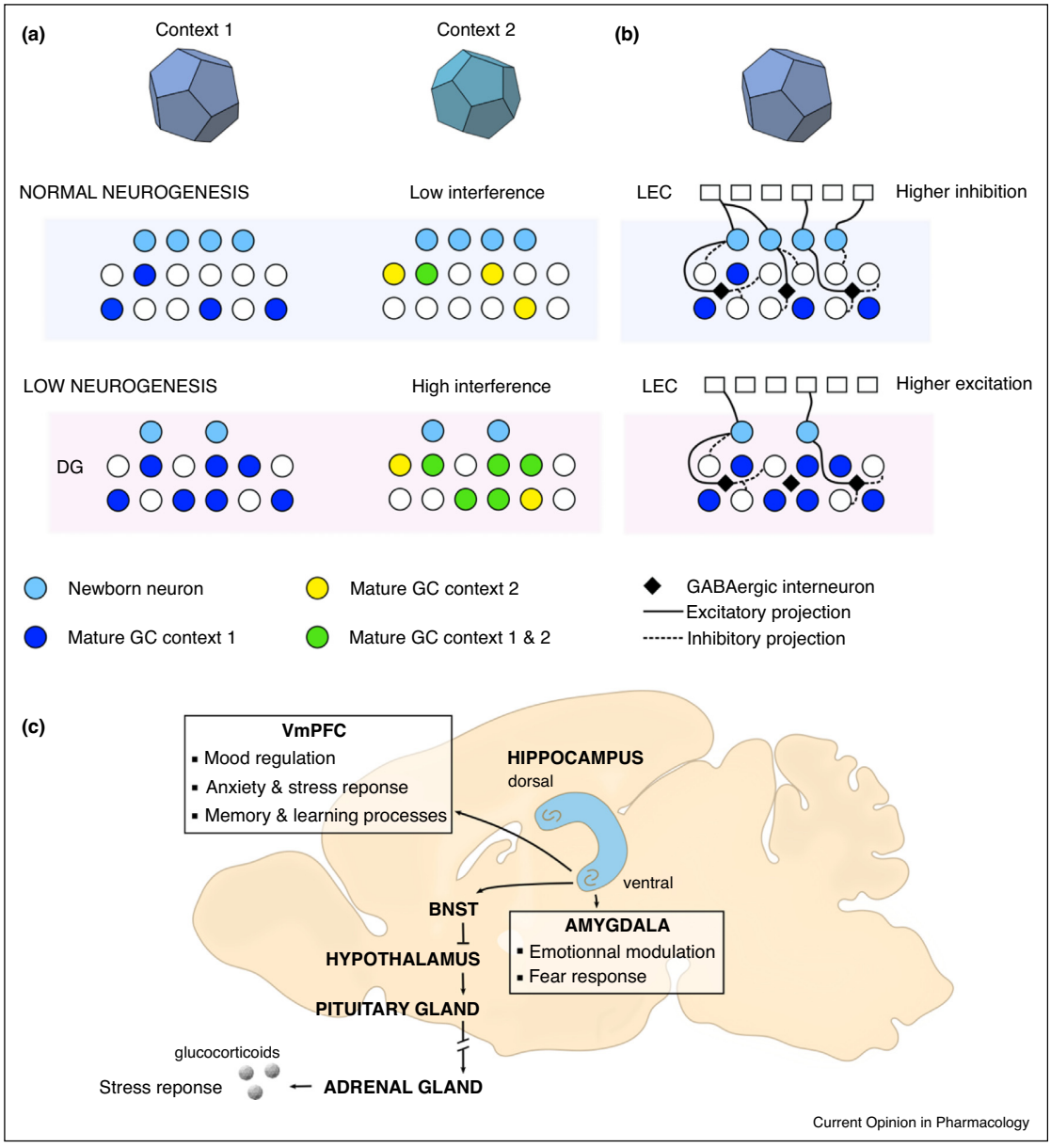
While ablation of neurogenesis is not sufficient to induce depressive phenotypes, a selective increase in hippocampal adult-born neurons can lead to antidepressant effects in mouse models of depression [12••,55,56], interestingly here, ventral adult-born neurons were responsible for stress resilience [12••]. Altogether, these data suggest a correlation between AHN levels and antidepressant effects; however, the full picture of the role of AHN remains incomplete.

How AHN contributes to antidepressant effects

The hippocampus is part of the limbic system and is mostly involved in cognition, emotions and stress response. Yet, the hippocampus is segregated functionally along its longitudinal axis: from dorsal to ventral parts in rodents and from posterior to anterior parts in humans. It is generally accepted that the dorsal part in rodents (posterior in humans) is preferentially involved in cognitive processes such as spatial navigation, learning, memory and flexibility, while the ventral part in rodents (anterior in humans) is involved more in mood regulation and anxiety-related behavior [57]. This functional differentiation also exists in the DG: dorsal GCs act on contextual memory, whereas ventral GCs are required to suppress innate anxiety. Interestingly, this dissociation is also reflected in patterns of gene expression [58••]. These findings have led to the hypothesis that adult-born neurons from the dorsal and ventral parts could be differentially involved in hippocampal functions. Indeed, a selective ablation of neurogenesis along the longitudinal axis of the DG showed that adult-born GCs in the dorsal part preferentially affected contextual discrimination, while ventral adult-born GCs preferentially regulated anxiety, HPA axis activity and notably fluoxetine-induced antidepressant effects [59]. Acting either on dorsal or ventral adult-born neurons, antidepressants could thus improve cognitive abnormalities or depressed mood.

Considering the above idea, promoting proliferation and maturation of ventral adult-born neurons could restore the negative feedback role of the hippocampus on the HPA axis and thus restore the fitness of the neuroendocrine response to stress. Recent findings have shown that chemogenetic inhibition of ventral adult-born neurons in mice could promote their susceptibility to chronic stress, while stimulating these neurons could elicit resilience by silencing ventral mature GCs [12••], advocating ventral neurogenesis as a key factor in stress response. Moreover, the ventral hippocampus projects directly into limbic regions involved in regulation of anxiety, stress response and cognition, such as the amygdala, the bed nucleus of stria terminalis and the ventromedial prefrontal cortex (Figure 1c). Enhancing ventral AHN could thus act indirectly on glutamatergic projections stemming from the ventral hippocampus toward downstream regions which regulate anxiety and mood.

Figure 1



Mechanisms through which adult-born neurons regulate global hippocampal activity. **(a)** Simplified mechanism of pattern separation showing increased interference with lower neurogenesis; neurons encoding for context 1 are shown in blue and for context 2 in yellow, and neurons encoding indiscriminately for both contexts are shown in green; **(b)** Adult-born neurons regulate dentate gyrus activity in response to entorhinal cortex inputs, showing less inhibition with low levels of neurogenesis; **(c)** Brain-wide view of ventral hippocampal projections toward downstream regions. vmPFC: ventro-medial prefrontal cortex; LEC: lateral entorhinal cortex; DG: dentate gyrus ; GC: granule cell; BNST: bed nucleus of stria terminalis.

Furthermore, one of the functions of the AHN which has been studied the most is its role in contextual discrimination. A sparse neural activity of the hippocampus appears important in the ability to distinguish between similar contextual representations, or 'pattern separation'. Sparse coding favors global remapping, a process through which similar inputs will be encoded by more distinct neuronal ensembles promoting the formation of non-overlapping representations of memories despite their high degree of similarity (Figure 1a). Interestingly, the addition of adult-born neurons could promote sparse coding by increasing the number of novel encoding units and thus reduce the risk of interference between assemblies of neurons coding for similar but different events. However, current research

suggests that adult-born neurons project to GABAergic interneurons to evoke strong inhibitory inputs to mature GCs in the DG [10•]. Moreover, inhibition of adult-born neurons increases the overall activity of the DG, while their activation lowers mature GC activity [10•,12••], hence supporting the idea that adult-born neurons could foster sparse coding by acting as key regulators of the global inhibitory circuit within the DG (Figure 1a–b). Recent findings have shown that adult-born neurons can either inhibit or excite mature GCs in the DG according to inputs to the lateral or medial entorhinal cortex, respectively [11••]. In addition, stimulation of the entorhinal cortex-DG circuit enhances AHN and induces antidepressant-like effects [13••]. The entorhinal cortex is a parahippocampal area that acts as a convergent site for cortical, multimodal information input to the hippocampus itself. In this way, subcortical and cortical regions could drive the AHN activity depending on the environment in order to promote contextual discrimination and therefore reduce memory interference and regulate stress response. Indeed, it has been hypothesized that overgeneralization in depressed patients could be due to a lack of contextual discrimination stemming from impaired AHN [14]. Furthermore, adult-born neurons could gate the activity of mature GCs involved in older memories in order to encode new ones, and thus enhance cognitive flexibility via reversal learning [14,60]. Cognitive dysfunction is a core pathological feature of MDD [61•], but most antidepressant treatments focus on mood dysregulation and their neurogenic effects are more pronounced in the ventral DG. Nevertheless, some pharmacological and brain stimulation-based therapies have shown efficacy in decreasing cognitive alterations [61•]. Thus, stimulating the dorsal and ventral AHN equally could restore cognitive functions as well as improve mood.

Many antidepressant treatments enhance AHN by increasing the secretion of neurotrophic factors such as BDNF, mediating the promotion and maturation of adult-born neurons. Such adult-born neurons can either activate interneurons in the DG, and therefore increase local inhibitory control on mature GCs in the DG, or directly regulate mature GC activity depending on the input from upstream regions. Thus, the promotion of neurogenesis could participate in restoring normal hippocampal activity in depressive patients, and consequently restore its brain-wide network-dependent functions, leading to an attenuation of depressive symptoms and cognitive impairment. Moreover, the hippocampus is part of a complex neuronal circuitry: regulating the overall hippocampal activity could modify the strength of ventral hippocampal projections to downstream brain regions involved in mood regulation and stress (Figure 1c).

Conclusion

AHN is involved in cognitive functions and also in mood and stress regulation, important factors in understanding psychiatric disorders. However, while AHN often appears to be correlated with antidepressant effects, depression is not a homogenous disorder, and according to the different subtypes described, we can assume that the optimal treatment varies between patients according to the different etiologies. Nowadays, less than half of the patients treated achieve remission after treatment with conventional antidepressants that promote neurogenesis. Thus when regarding depression subtypes, increasing neurogenesis might not always benefit patients, particularly when symptoms do not correlate with modifications of hippocampal activity. Nonetheless, a deeper understanding of the mechanisms whereby AHN induces putative antidepressant effects is needed to develop relevant and effective innovative treatments in the future.

Conflict of interest statement

Nothing declared.

References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the period of review, have been highlighted as:

- • of special interest
- •• of outstanding interest

1. Ehninger D, Kempermann G: **Neurogenesis in the adult hippocampus**. *Cell Tissue Res* 2008, **331**:243-250.

2. •• Pilz GA, Bottes S, Betizeau M, Jörg DJ, Carta S, Simons BD, Helmchen F, Jessberger S: **Live imaging of neurogenesis in the adult mouse hippocampus**. *Science (80-)* 2018, **359**:658-662.
Using *in vivo* AHN imaging the authors showed precisely the different stages through which dividing NSPCs go to become newborn neurons integrated into the hippocampus circuitry, from division, proliferation, migration, to maturation. Neuronal stem cells and progenitors (NSPCs) were specifically and chronically labeled for two months enabling this analysis.

3. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Auguste KI *et al.*: **Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults**. *Nature* 2018, **555**:377-381.

4. Duque A, Spector R: **A balanced evaluation of the evidence for adult neurogenesis in humans: implication for neuropsychiatric disorders**. *Brain Struct Funct* 2019, **224**: 2281-2295.

5. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AJ *et al.*: **Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging**. *Cell Stem Cell* 2018, **22**:589-599.e5.

6. •• Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Terreros-Roncal J, Rábano A, Cafini F, Pallas-Bazarra N, Ávila J, Llorens-Martín M: **Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease**. *Nat Med* 2019, **25**:554-560.
Moreno-Jiménez *et al.* improved the immunohistochemistry protocol, from tissue fixation to immunolabeling, in order to optimize the visualization of newborn neurons, enabling the observation of the different maturation stages. Moreover, they used very recent postmortem brains whereby they reduced the risk of tissue deterioration. They observed abundant AHN in healthy patients, in accordance with recent findings from Boldrini *et al.* [5].

7. Steiner E, Tata M, Frisén J: **A fresh look at adult neurogenesis**. *Nat Med* 2019, **25**:542-543.

8. Briones BA, Gould E: **Adult neurogenesis and stress**. *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology*. Academic Press; 2019:79-92.

9. Micheli L, Ceccarelli M, D'Andrea G, Tirone F: **Depression and adult neurogenesis: positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise**. *Brain Res Bull* 2018, **143**:181-193.

10. • Drew LJ, Kheirbek MA, Luna VM, Denny CA, Cloidt MA, Wu MV, Jain S, Scharfman HE, Hen R: **Activation of local inhibitory circuits in the dentate gyrus by adult-born neurons**. *Hippocampus* 2016, **26**:763-778.
In this study, the authors noted the effects of increased AHN on the global activity of the hippocampal network. Interestingly, newborn neurons project to local GABAergic interneurons to evoke strong inhibitory inputs and thus regulate the mature granule cells activity.

11. •• Luna VM, Anacker C, Burghardt NS, Khandaker H, Andreu V, Millette A, Leary P, Ravenelle R, Jimenez JC, Mastrodonato A *et al.*: **Adult-born hippocampal neurons bidirectionally modulate entorhinal inputs into the dentate gyrus**. *Science (80-)* 2019, **364**:578-583.
This very recent study showed that newborn neurons can either directly activate or inhibit mature granule cells depending on the inputs stemming from the medial or entorhinal cortex respectively. Therefore, newborn neurons can regulate the overall dentate gyrus activity. Through the circuit EC-newborn neurons, cortical and subcortical regions can modulate the hippocampal activity in order to adapt to the environment.

12. •• Anacker C, Luna VM, Stevens GS, Millette A, Shores R, Jimenez JC, Chen B, Hen R: **Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus**. *Nature* 2018, **559**:98-102.
This study showed that resilience to stress can be modulated by the activity of newborn neurons. The authors showed that inhibition of AHN elicits susceptibility to stress while increasing AHN induces resilience. Newborn neurons can decrease the activity of ventral mature granule cells preferentially activated during stress whereby they promote resilience to chronic stress.

13. •• Yun S, Reynolds RP, Petrof I, White A, Rivera PD, Segev A, Gibson AD, Suarez M, Desalle MJ, Ito N *et al.*: **Stimulation of entorhinal cortex-dentate gyrus circuitry is antidepressive**. *Nat Med* 2018, **24**:658-666.
Yun *et al.* found that stimulation of the entorhinal cortex reverses depressive-like behaviors in mice, which depends on the integrity of AHN. This study gives us new insights into the mechanisms and circuits underlying neurogenesis-dependent antidepressant effects, and emphasizes the potential of brain stimulation-based therapies to treat major depression.

14. Anacker C, Hen R: **Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility-linking memory and mood**. *Nat Rev Neurosci* 2017, **18**:335-346.

15. •• Schoenfeld TJ, McCausland HC, Morris HD, Padmanaban V, Cameron HA: **Stress and loss of adult neurogenesis differentially reduce hippocampal volume**. *Biol Psychiatry* 2017, **82**:914-923.
It is usually acquired that stress induces a loss of hippocampal volume and a reduction of AHN. However, whether this volume loss is the direct consequence of AHN loss was not well characterized. In this study, they showed that stress-induced hippocampal volume loss was present in all regions, while ablated AHN-induced volume loss affects the dentate gyrus only. Then, it seems that overall hippocampal volume loss, observed for example, in depressive patients, is not entirely due to decreased AHN.

16. • Belleau EL, Treadway MT, Pizzagalli DA: **The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology**. *Biol Psychiatry* 2019, **85**:443-453.
Hippocampal and medial prefrontal cortex volume loss are among the most documented abnormalities observed in depressive patients. This review lists the more recent advances in this field of research, underpinning the correlation between stress, major depression and brain morphology, and more specifically the potent interaction between chronic stress and major depression on the brain structural decline.

17. •• Holmes SE, Scheinost D, Finnema SJ, Naganawa M, Davis MT, DellaGioia N, Nabulsi N, Matuskey D, Angarita GA, Pietrzak RH *et al.*: **Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations**. *Nat Commun* 2019, **10**:1529.
It is generally believed that major depression is associated with loss of volume, decreased plasticity and impairment in connectivity in brain regions such as the prefrontal cortex and the hippocampus. Nonetheless, until now, no study has proven *in vivo* that depression severity was associated with impairments in neuronal plasticity. This study provides first evidence suggesting that lower synaptic plasticity is positively correlated with symptom severity, using PET imaging with the synaptic vesicle glycoprotein 2A as a radioligand to estimate the number of nerve terminals.

18. Zimmerman ME, Ezzati A, Katz MJ, Lipton ML, Brickman AM, Sliwinski MJ, Lipton RB: **Perceived stress is differentially related to hippocampal subfield volumes among older adults**. *PLoS One* 2016, **11**:e0154530.

19. •• Dioli C, Patrício P, Sousa N, Kokras N, Dalla C, Guerreiro S, Santos-Silva MA, Rego AC, Pinto L, Ferreiro E *et al.*: **Chronic stress triggers divergent dendritic alterations in immature neurons of the adult hippocampus, depending on their ultimate terminal fields**. *Transl Psychiatry* 2019, **9**:143.
Dioli *et al.* found that under stress condition, newborn neurons are not affected similarly depending on their maturation stage. Chronic stress induces reduction of immature neurons, whose dendritic trees reach the inner molecular layer, while it increases their dendritic complexity. On the contrary, stress does not affect the density of immature neurons whose dendritic trees reach the outer molecular layer, but decreases their dendritic complexity.

20. Fitzsimons CP, Herbert J, Schouten M, Meijer OC, Lucassen PJ, Lightman S: **Circadian and ultradian glucocorticoid rhythmicity: implications for the effects of glucocorticoids on neural stem cells and adult hippocampal neurogenesis**. *Front Neuroendocrinol* 2016, **41**:44-58.

21. Numakawa T, Odaka H, Adachi N, Numakawa T, Odaka H, Adachi N: **Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function, and its involvement in the pathophysiology of brain diseases**. *Int J Mol Sci* 2018, **19**:3650.

22. Numakawa T, Odaka H, Adachi N, Numakawa T, Odaka H, Adachi N: **Actions of brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid stress in neurogenesis**. *Int J Mol Sci* 2017, **18**:2312.

23. Chen H, Lombès M, Le Menuet D: **Glucocorticoid receptor represses brain-derived neurotrophic factor expression in neuron-like cells**. *Mol Brain* 2017, **10**:12.

24. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA: **Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour**. *Nature* 2011, **476**:458-461.

25. Surget A, Tanti A, Leonardo ED, Laugeray A, Rainer Q, Touma C, Palme R, Griebel G, Ibarguen-Vargas Y, Hen R *et al.*: **Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation**. *Mol Psychiatry* 2011, **16**:1177-1188.

26. Willner P: **The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage**. *Neurobiol Stress* 2017, **6**:78-93.

27. Patel D, Kas MJ, Chattarji S, Buwalda B: **Rodent models of social stress and neuronal plasticity: relevance to depressive-like disorders**. *Behav Brain Res* 2019, **369**:111900.

28. Lucassen PJ, Korosi A, Krugers HJ, Oomen CA: **Early life stress- and sex-dependent effects on hippocampal neurogenesis**. *Stress Neuroendocrinol Neurobiol Handb Stress Ser* 2016, **2**:135.

29. Wu Y-P, Gao H-Y, Ouyang S-H, Kurihara H, He R-R, Li Y-F: **Predator stress-induced depression is associated with inhibition of hippocampal neurogenesis in adult male mice**. *Neural Regen Res* 2019, **14**:298.

30. Brummelte S, Galea LAM: **Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats**. *Neuroscience* 2010, **168**:680-690.

31. Tang M, Lin W, Pan Y, Guan X, Li Y: **Hippocampal neurogenesis dysfunction linked to depressive-like behaviors in a neuroinflammation induced model of depression**. *Physiol Behav* 2016, **161**:166-173.

32. Kin K, Yasuhara T, Kameda M, Agari T, Sasaki T, Morimoto J, Okazaki M, Umakoshi M, Kuwahara K, Kin I *et al.*: **Hippocampal neurogenesis of Wistar Kyoto rats is congenitally impaired and correlated with stress resistance**. *Behav Brain Res* 2017, **329**:148-156.

33. • Mateus-Pinheiro A, Alves ND, Patrício P, Machado-Santos AR, Loureiro-Campos E, Silva JM, Sardinha VM, Reis J, Schorle H, Oliveira JF *et al.*: **AP2γ 3 controls adult hippocampal**

neurogenesis and modulates cognitive, but not anxiety or depressive-like behavior. *Mol Psychiatry* 2017, **22**:1725-1734.
This study highlights the existence of a subpopulation of newborn neurons expressing AP2y, a regulator of the cell fate-determinant Tbr2 and NeuroD promoting differentiation of glutamatergic granular neurons. Ablation of AP2y in newborn neurons reduces AHN and impairs neuronal coherence between the hippocampus and the prefrontal cortex, inducing cognitive deficits. This results lead to the assumption that this subpopulation of new neurons could participate in the development of hippocampal-dependent cognitive alterations.

34. Mineyeva OA, Barykina NV, Bezriadnov DV, Latushkin ST, Ryazanov AI, Unezhev VN, Shuvaev SA, Usova SV, Lazutkin AA: **Suppressed neurogenesis without cognitive deficits**. *Neuroreport* 2019, **30**:538-543.

35. Surget A, Saxe M, Leman S, Ibarguen-Vargas Y, Chalon S, Griebel G, Hen R, Belzung C: **Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal**. *Biol Psychiatry* 2008, **64**:293-301.

36. Mateus-Pinheiro A, Pinto L, Bessa JM, Morais M, Alves ND, Monteiro S, Patrício P, Almeida OFX, Sousa N: **Sustained remission from depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis**. *Transl Psychiatry* 2013, **3** e210-e210.

37. • Egeland M, Guinaudie C, Du Preez A, Musaelyan K, Zunszain PA, Fernandes C, Pariante CM, Thuret S: **Depletion of adult neurogenesis using the chemotherapy drug temozolomide in mice induces behavioural and biological changes relevant to depression**. *Transl Psychiatry* 2017, **7**:e1101.
Many studies have tried to characterize the link between AHN and susceptibility to depression; however, most of them did not find a causal relation between inhibition of newborn neurons and the development of depressive symptoms. Interestingly, this study showed that administration of TMZ, an antimitotic drug which decreases neurogenesis, could induce the appearance of behavioral abnormalities related to depression in an animal model. Moreover, ventral neurogenesis was correlated with corticosterone response, highlighting a possible biological mechanism whereby AHN could be involved in depression.

38. Segi-Nishida E: **The effect of serotonin-targeting antidepressants on neurogenesis and neuronal maturation of the hippocampus mediated via 5-HT1A and 5-HT4 receptors**. *Front Cell Neurosci* 2017, **11**:142.

39. Duman RS, Shinohara R, Fogaça MV, Hare B: **Neurobiology of rapid-acting antidepressants: convergent effects on GluA1-synaptic function**. *Mol Psychiatry* 2019, **24**:1816-1832 http://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0400-x.

40. • Amellem I, Suresh S, Chang CC, Tok SSL, Tashiro A: **A critical period for antidepressant-induced acceleration of neuronal maturation in adult dentate gyrus**. *Transl Psychiatry* 2017, **7**:e1235.
It is now well known that antidepressant drugs such as SSRIs increase hippocampal neurogenesis and more particularly affect dendritic growth whereby accelerating the maturation stages through which newborn neurons become fully mature and integrate in the hippocampal circuitry. Interestingly, this study showed that chronic and even subchronic administration of fluoxetine accelerates maturation when specifically given during the second week of neuronal birth. This suggests the existence of a critical period for fluoxetine-induced maturation of newborn neurons and possibly for the antidepressant effects based on neurogenesis.

41. Samuels BA, Anacker C, Hu A, Levinstein MR, Pickenhagen A, Tsetsenis T, Madroñal N, Donaldson ZR, Drew LJ, Dranovsky A *et al.*: **5-HT1A receptors on mature dentate gyrus granule cells are critical for the antidepressant response**. *Nat Neurosci* 2015, **18**:1606-1616.

42. Conti M, Spulber S, Raciti M, Ceccatelli S: **Depressive-like phenotype induced by prenatal dexamethasone in mice is reversed by desipramine**. *Neuropharmacology* 2017, **126**:242-249.

43. Mendez-David I, Guilloux JP, Papp M, Tritschler L, Mocaer E, Gardier AM, Bretin S, David DJ: **S 47445 produces antidepressant- and anxiolytic-like effects through neurogenesis dependent and independent mechanisms**. *Front Pharmacol* 2017, **8**:462.

44. Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, Shi J, Wang Y, Ayers B, Leaver A, Woods RP, Narr KL: **Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression**. *Biol Psychiatry* 2016, **79**:282-292.

45. Schloesser RJ, Orvoen S, Jimenez DV, Hardy NF, Maynard KR, Sukumar M, Manji HK, Gardier AM, David DJ, Martinowich K: **Antidepressant-like effects of electroconvulsive seizures require adult neurogenesis in a neuroendocrine model of depression**. *Brain Stimul* 2015, **8**:862-867.

46. Nuninga JO, Mandl RCW, Boks MP, Bakker S, Somers M, Heringa SM, Nieuwdorp W, Hoogduin H, Kahn RS, Luijten P *et al.*: **Volume increase in the dentate gyrus after electroconvulsive therapy in depressed patients as measured with 7T**. *Mol Psychiatry* 2019 http://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0392-6.

47. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li X-B, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC: **A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression**. *Biol Psychiatry* 2000, **48**:962-970.

48. Guo F, Lou J, Han X, Deng Y, Huang X: **Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive impairment by enhancing neurogenesis and suppressing apoptosis in the hippocampus in rats with ischemic stroke**. *Front Physiol* 2017, **8**:559.

49. Torres-Sanchez S, Perez-Caballero L, Berrocoso E: **Cellular and molecular mechanisms triggered by deep brain stimulation in depression: a preclinical and clinical approach**. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2017, **73**:1-10.

50. Bambico FR, Bregman T, Diwan M, Li J, Darvish-Ghane S, Li Z, Laver B, Amorim BO, Covolan L, Nobrega JN *et al.*: **Neuroplasticity-dependent and -independent mechanisms of chronic deep brain stimulation in stressed rats**. *Transl Psychiatry* 2015, **5** e674–e674.

51. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O *et al.*: **Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants**. *Science (80-)* 2003, **301**:805-809.

52. Holick KA, Lee DC, Hen R, Dulawa SC: **Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor**. *Neuropsychopharmacology* 2008, **33**:406-417.

53. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW, Marsteller D, Mendez I, Drew M, Craig DA, Guiard BP, Guilloux JP *et al.*: **Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression**. *Neuron* 2009, **62**:479-493.

54. Nicolas S, Veyssière J, Gandin C, Zsürger N, Pietri M, Heurteaux C, Glaichenhaus N, Petit-Paitel A, Chabry J: **Neurogenesis-independent antidepressant-like effects of enriched environment is dependent on adiponectin**. *Psychoneuroendocrinology* 2015, **57**:72-83.

55. Hill AS, Sahay A, Hen R: **Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors**. *Neuropsychopharmacology* 2015, **40**:2368-2378.

56. Culig L, Surget A, Bourdey M, Khemissi W, Le Guisquet A-M, Vogel E, Sahay A, Hen R, Belzung C: **Increasing adult hippocampal neurogenesis in mice after exposure to unpredictable chronic mild stress may counteract some of the effects of stress**. *Neuropharmacology* 2017, **126**:179-189.

57. Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI: **Functional organization of the hippocampal longitudinal axis**. *Nat Rev Neurosci* 2014, **15**:655-669.

58. •• Zhang TY, Keown CL, Wen X, Li J, Vousden DA, Anacker C, Bhattacharyya U, Ryan R, Diorio J, O'toole N *et al.*: **Environmental enrichment increases transcriptional and epigenetic differentiation between mouse dorsal and ventral dentate gyrus**. *Nat Commun* 2018, **9**:298.
The dentate gyrus is functionally segregated along its longitudinal axis, from dorsal to ventral, mostly involved in cognition or in mood regulation respectively. Zhang *et al.* showed that in addition to functional and anatomical segregation, differences in patterns of gene expressed either in dorsal or ventral DG exist. Moreover, environmental enrichment affects differentially DNA methylation in the dorsal and ventral part, with an interesting effect on the transcription factor NeuroD1, involved in the regulation of neurogenesis.

59. Tanti A, Belzung C: **Neurogenesis along the septo-temporal axis of the hippocampus: are depression and the action of antidepressants region-specific?** *Neuroscience* 2013, **252**: 234-252.

60. Garthe A, Roeder I, Kempermann G: **Mice in an enriched environment learn more flexibly because of adult hippocampal neurogenesis**. *Hippocampus* 2016, **26**:261-271.

61. • Zuckerman H, Pan Z, Park C, Brietzke E, Musial N, Shariq AS, Iacobucci M, Yim SJ, Lui LMW, Rong C *et al.*: **Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder**. *Front Psychiatry* 2018, **9**:655.
Cognitive impairment is a core symptom of major depression, however, most antidepressant treatments focus on mood dysregulation, which could partially explain why most patients do not reach total remission after treatment. This review lays out the cognitive dysfunctions observed in depression and lists the effects of antidepressants as well as brain stimulation therapies on cognition. It highlights the importance and relevance of cognitive dysfunction as a symptomatic target for prevention and treatment in the phenomenology of major depression.

Barbara Planchez

Rôle de la neurogenèse hippocampique adulte dans la résilience au stress :

étude dans deux modèles murins de stress aigu et chronique

Résumé

La neurogenèse hippocampique adulte (NHA) est cruciale dans la réponse au stress, l'apprentissage et la mémoire contextuelle, notamment à travers son rôle dans la régulation globale de l'activité de l'hippocampe (HPC). Dans des pathologies psychiatriques liées au stress telles que le trouble de stress post traumatique (TSPT) et la dépression majeure (MD), il existe une altération de l'HPC qui pourrait sous tendre les déficits cognitifs et les troubles de l'humeur. Notre hypothèse est qu'une stimulation de la NHA avant un stress aigu ou chronique dans des modèles murins de TSPT et de MD permettrait d'améliorer la fonction hippocampique, favorisant ainsi la résilience au stress. Nos résultats suggèrent qu'une stimulation de la NHA dans un modèle de stress chronique diminue les symptômes dépressifs et réduit les déficits cognitifs. Dans le cadre d'un stress aigu, en plus de la diminution des symptômes anxieux, nous observons une diminution des réponses de peur sous-tendue par une augmentation de l'activité des projections de l'HPC vers le cortex préfrontal ventromédian. En conclusion, nos données mettent en évidence un rôle de la NHA dans la résilience au stress et offrent pour la première fois une idée des mécanismes sous-jacents.

Mots-clés trouble de stress post traumatique | dépression majeure | neurogenèse hippocampique adulte | réponse de peur | cortex préfrontal ventromédian | résilience

Abstract

Adult hippocampal neurogenesis (AHN) is crucial for stress response, learning and contextual memory, mainly through its role in the overall regulation of the hippocampal (HPC) activity. In stress-related, psychiatric illnesses such as posttraumatic stress disorder (PTSD) and major depression (MD), an alteration of the HPC is often observed and could underlie cognitive deficits and mood disorders. Our hypothesis is that a stimulation of AHN before acute or chronic stress in mouse models of PTSD and MD could improve hippocampal functions, thus promoting resilience to stress. Our results suggest that a stimulation of AHN in a chronic stress model decreases depressive-like symptoms and reduces cognitive deficits. In the acute stress model, in addition to the decrease in anxiety, we observed diminished fear responses underpinned by an increase in the activity of the projections from the HPC to the ventromedial prefrontal cortex. In conclusion, our results highlight the role of AHN in stress resilience and offer for the first time an insight on the underlying mechanisms.

Keywords post traumatic stress disorder | major depression | adult hippocampal neurogenesis | fear response | ventromedial prefrontal cortex | resilience