# UNIVERSITÉ DE TOURS

***ÉCOLE DOCTORALE : SSBCV***

UMR 1253 Imagerie et Cerveau- Psychiatrie Neurofonctionnelle

# THÈSE

présentée par :

**Georgine ACCROMBESSI**

soutenue le : **02 Décembre 2022**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Tours**
Discipline/ Spécialité : Sciences de la vie et de la santé/ Neurosciences

# Trouble dépressif caractérisé à l'adolescence : profils comportementaux, neuraux et intervention de neuromodulation dans des modèles murins

**THÈSE dirigée par :**

| | |
|---|---|
| **Mme. Catherine Belzung** | Professeur des universités, Université de Tours |

**RAPPORTEURS :**

| | |
|---|---|
| **M. Jean-Luc Martinot** | Directeur de recherche, Pédopsychiatre, INSERM, Université Paris Saclay, Université Paris Descartes |
| **M. Jean-Philippe Guilloux** | Maître de conférences, Université Paris Saclay |

---

**JURY :** ***(directeurs, rapporteurs, examinateurs)***

| | |
|---|---|
| **Mme. Catherine Belzung** | Professeur des universités, Université de Tours |
| **M. Jean-Luc Martinot** | Directeur de recherche, Pédopsychiatre, INSERM, Université Paris Saclay, Université Paris Descartes |
| **M. Jean-Philippe Guilloux** | Maître de conférences, Université Paris Saclay |
| **Mme. Emilie Fiossi Kpadonou** | Professeur Titulaire, Pédopsychiatre, CAMES Université d'Abomey-Calavi (BENIN) |
| **M. Ludovic Calandreau** | Directeur de recherche, INRAE, Universités de Tours |

---

**PRESIDENT DU JURY :**

| | |
|---|---|
| **M. Ludovic Calandreau** | Directeur de recherche, INRAE, Universités de Tours |

# Remerciements

*La rédaction de ce travail commence par ma reconnaissance au Père céleste qui m'a accordé la grâce d'accomplir ce travail sous la tutelle de ma directrice de thèse avec qui mon aventure a commencé en 2014 lors de mon stage de Master 1.*



*J'exprime toute ma gratitude à ma très chère Directrice de thèse, la Professeure Catherine Belzung qui m'a accepté dans son laboratoire et m'a accompagné toutes ces années jusqu'en décembre 2022. « Je te suis énormément reconnaissante pour l'opportunité que tu m'as permis de saisir et un grand merci d'avoir cru en moi. » Merci aussi pour ta disponibilité lors de la planification et la mise en place des expériences. Merci pour tout le temps consacré à lire et corriger mes productions et d'avoir été une véritable boussole pour leurs raffinements. Merci pour ta grande bienveillance tout au long de ces années et pour ta confiance.*



*Un très grand merci au Dr Jean-Luc Martinot et au Dr Jean-Philippe Guilloux qui ont accepté de porter la responsabilité d'être mes rapporteurs de thèse ainsi qu'au Dr Emilie Fiossi Kpadonou et au Dr Ludovic Calandreau qui ont bien voulu être examinateurs dans mon jury de thèse. Merci à tous pour votre lecture de mon travail, votre présence et vos commentaires ainsi que vos questions pour l'amélioration de ce travail.*



*Un très grand merci à tous les membres du laboratoire pour leurs aides sur paillasses lors des expérimentations, leur bonne humeur et leur présence.*

*Les collègues doctorants, post-doctorants et ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche) : Hanaa Malloul, Zahraa Jishi, Anthony Louis, Maxime Liberge, Solal Bloch, Yuki Sakai, Inès Tran, Maëlle Certon, Hoda Elsayed Eliwa, Romain Troubat, Marc Legrand, Flavie Deroin-Tochon. Plus particulièrement, je remercie très affectueusement Noémie Eyraud et Barbara Planchez pour leur amitié et les moments passés à décompresser autour de quelques verres afin de repartir pleine d'énergie.*

*Les techniciens, ingénieurs et secrétaire : Antoine Tharsis, Laurane Pena, Léa Morel, Bruno Brizard, Anne-Marie Le Guisquet, Esteban Moyer, Frédérique Godard.*

*Les chercheurs et enseignants-chercheurs : Samuel Leman, Arnaud Tanti, Mathieu Fonteneau, Pascal Barone, Wissam El-Hage, Boriana Atanasova, Julie Le Merrer, Jérôme Becker. Je tiens à remercier très chaleureusement Alexandre Surget qui m'a accompagné au quotidien et a apporté des réponses à mes questionnements scientifiques. « Merci pour ta disponibilité, ton investissement dans ce projet d'étude, ton écoute et tes conseils scientifiques ».*

*Je suis reconnaissante à Laurent Galineau, Clovis Tauber, Sophie Serrière ainsi que leurs collaborateurs qui ont fourni l'imagerie métabolique cérébrale dans mon travail. Je vous en remercie très sincèrement.*

★★★

*A mon cher et tendre époux, Grégory Berthelot, « il n'y a juste pas de mots pour exprimer toutes les émotions que tu me fais ressentir (affect positif qui me protège d'un trouble dépressif caractérisé) ». Ce travail est notre réussite, nous l'avons vécu et façonné ensemble, il est l'aboutissement de nos nuits blanches et de notre lutte acharnée. Merci pour ton soutien sans faille, ta présence inconditionnelle et plus simplement pour ton amour. Cléo Berthelot, ma belle, quelle joie que nos chemins se soient croisés, c'est un honneur pour moi de te porter comme une mère et tu pourras toujours compter sur moi. Samuel Berthelot, mon grand et beau garçon, ce premier jour où je t'ai porté dans mes bras je n'imaginais pas que nous resterions à jamais liés, j'en suis si heureuse, tu es une fierté pour moi. Noah Berthelot, quel bonheur de t'avoir donné la vie, tu es mon rayon de soleil, mon petit bonhomme pétillant et plein de vie. Tous les trois vous me faites découvrir le bonheur d'être mère au quotidien et je suis si heureuse de la famille aimante que nous formons prêt à tout affronter ensemble peu importe ce que la vie nous réserve. »*

★★★

*A mes chers parents, « Papa (Accrombessi Georges) et Maman (Lantonkpodé Viviane), rien n'aurait été possible sans vous (je n'aurai juste pas été de ce monde) ». Quel magnifique cadeau que vous m'avez fait qu'est la vie ! Merci de m'avoir guidée, consolée, réconfortée et de m'avoir soutenue à chaque étape de ma vie. Papa, « je te suis énormément reconnaissante de m'avoir transmis la motivation pour ce parcours en sciences ». Merci pour votre amour et vos encouragements et merci aussi à mon petit frère (Vivien), mes grandes-sœurs (Carole, Doris, Sonia, Corinne, Gladys) et mon grand-frère (Hervé) pour leur soutien inconditionnel et la fraternité partagée.*

★★★

*A ma meilleure amie, ma sœur de cœur, Marilyne Dakpogan, loin des yeux près du cœur, tu es l'une des personnes les plus importantes de ma vie avec un soutien indéfectible et une disponibilité sans faille, merci d'être toi et d'être dans ma vie.*

★★★

*Merci à toutes les personnes que je n'ai pas citées qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.*

# Résumé en français

L'adolescence est une période sensible, caractérisée par divers bouleversements hormonaux, neurobiologiques et des traits de personnalité spécifiques (indépendance parentale, interactions sociales). Ces caractéristiques physiologiques, émotionnelles et comportementales, peuvent favoriser la vulnérabilité et le développement de troubles dépressifs dès l'adolescence ou à l'âge adulte. Sa survenue dès l'adolescence est en outre associée à un fort risque du taux de récurrence à l'âge adulte et de résistance aux traitements. Ainsi, il convient de mieux explorer les profils à risque afin de caractériser les mécanismes neurobiologiques favorisant à l'adolescence la vulnérabilité et le développement de troubles dépressifs et d'identifier de possibles stratégies d'intervention dès l'adolescence. Notre objectif a été d'observer les changements comportementaux et métaboliques cérébraux dans des modèles murins pouvant favoriser ce trouble à l'adolescence afin de tester une technique de neuromodulation pour prévenir son évolution à l'âge adulte dans ces modèles. Dans ce but, nous avons conçu deux modèles murins, l'un basé sur la caractérisation de divers phénotypes comportementaux spontanés à l'adolescence et l'autre basé sur un stress de privation sociale à l'adolescence.

La première partie du travail a été réalisée sur un modèle animal de vulnérabilité spontanée au trouble dépressif à l'adolescence avec l'objectif de caractériser les changements métaboliques cérébraux associés aux différents phénotypes obtenus. L'utilisation d'un Z-score composite basée sur les performances comportementales, nous a permis de distinguer trois profils de souris : les souris à risque dépressif élevé, intermédiaire et faible (HDR : High Depression Risk, IDR Intermediate Depression Risk, et LDR : Low Depression Risk). Les souris HDR ont été sélectionnées sur un phénotype de désespoir/faible cognition et forte anhédonie/anxiété) et les souris LDR sur un phénotype opposé. Le profil comportemental HDR a été associé à une suractivation de certaines régions cérébrales en neuroimagerie métabolique grâce à la Tomographie par Émission de Positons (TEP) via l'absorption locale du [18F]-FDG à l'état de repos à J36. Ainsi, nous avons pu révéler des prédicteurs comportementaux et neuronaux d'un modèle animal de vulnérabilité au trouble dépressif à l'adolescence.

La deuxième partie de ce travail a été réalisée sur un modèle animal d'isolement social à l'adolescence. La première étape a permis de révéler une altération du comportement de type anxieux, un déficit du comportement de motivation et de toilettage chez des souris C57BL6/Rj à l'adolescence (J42) après 3 semaines d'isolement. En utilisant la TEP à J36, nous avons observé une activité métabolique significativement élevée de certaines régions cérébrales dont le noyau accumbens chez les souris isolées à l'adolescence. Nous avons continué l'isolement pendant 3 semaines et l'évolution du profil a montré que les altérations comportementales se maintenaient à l'âge adulte avec notamment une anhédonie sociale et alimentaire (J63-J67). Nous avons ensuite développé une approche de neuromodulation du noyau accumbens par chémogénétique. Un récepteur DREADD inhibiteur le hM4Di a été utilisé afin d'inhiber l'activité neuronale dans le noyau accumbens à l'adolescence pour prévenir le développement du phénotype d'anhédonie sociale et de consommation. Nos résultats montrent que l'inhibition du noyau accumbens n'a pas réduit le phénotype anhédonique des souris isolées mais au contraire l'a potentialisé. Nos résultats soulignent les effets de l'isolement à l'adolescence et à l'âge adulte dans l'induction d'un phénotype dépressif et ont montré l'implication du noyau accumbens dans son apparition.

En résumé, nous avons pu valider deux modèles murins : l'un basé sur la variabilité spontanée chez les souris adolescentes et l'autre basé sur l'isolement et nous avons exploré les mécanismes neuronaux qui sont liés à ces modèles.

# Summary in English

Adolescence is a sensitive period, characterized by strong hormonal, neurobiological changes, as well as specific personality traits (parental independence, social interactions, risk-taking behavior, search for novelty). These modifications can promote vulnerability and development of depressive disorder at adolescence or adulthood. Its onset in adolescence is also associated with a high risk of recurrence rate in adulthood and of resistance to treatment. So, it is critical to determine the risk profiles in adolescence in order to characterize at this age the neurobiological mechanisms that may underlie the vulnerability and development of depressive disorders and then to identify intervention and preventive strategies at adolescence. Our objective was therefore to study the behavioral and metabolic changes in the brain at adolescence in mouse models displaying vulnerability or development of this disorder and to test whether a neuromodulation approach may prevent its development at adulthood. For this purpose, we designed two animal models, the first based on the characterization of spontaneous behavioral phenotypes at adolescence and the second based on social deprivation stress during adolescence. The first part of our work was carried out on an animal model of spontaneous vulnerability to depression-related phenotypes in adolescence with the aim to characterize the cerebral metabolic changes associated with the different phenotypes. The use of a composite Z-score based on behavioral performance, allowed us to distinguish three profiles: mice with high, intermediate, and low risk of depression (HDR: high depression risk, IDR: intermediate depression risk and LDR: low depression risk). The HDR mice were selected on phenotypes associated with despair/weak cognition and strong anhedonia/anxiety and the LDR mice on an opposite phenotype. The HDR behavioral profile was associated with hyperactivation of some brain regions with positron emission tomography (PET) at resting state, using [18F]-FDG PET imaging at Post Natal Day (PND) 36. We revealed behavioral and neural markers in an animal model at adolescence. The second part of our work was carried out on an animal model of social isolation in adolescence. The first step revealed an alteration in anxiety-like behaviors, a deficit in self-care and motivation in C57BL6/Rj mice at adolescence (PND42) after 3 weeks of isolation. Using 18F]-FDG PET at PND36, we observed a metabolic hyperactivity of some brain regions, including the nucleus accumbens, in mice isolated in adolescence. Social isolation was pursued over 3 more weeks and then behavioral tests were performed. Behavioral alterations were maintained in adulthood emphasizing social and food anhedonia (PND63-PND67). Thus, in a second experiment, we developed a neuromodulation approach targeting the nucleus accumbens by chemogenetics. An inhibitory DREADD receptor hM4Di was used to inhibit neuronal activity in the nucleus accumbens at adolescence with the aim to prevent the development of social and food anhedonia. However, rather than reducing the anhedonic phenotype of socially isolated mice, the inhibition of the nucleus accumbens increased the phenotype. These results underlined the effects of social isolation in adolescence and adulthood to promote a depressive phenotype and showed the involvement of the nucleus accumbens. In summary, we validated two mouse models, the first one based on spontaneous variability in adolescent mice and the second one based on social isolation, and we explored the metabolic activity that are linked to these models.

# Liste des publications

**Article**

Georgine Accrombessi, Laurent Galineau, Anne-Marie Le Guisquet, Alexandre Surget, Clovis Tauber, Sophie Serrière, Esteban Moyer, Bruno Brizard and Catherine Belzung (2022). An ecologicalanimal model of subthreshold depression in adolescence: behavioral and resting state 18F-FDG PET imaging characterization. *Translational Psychiatry*, 12(1), 356. https://doi.org/10.1038/s41398-022-02119-1

**Poster**

Georgine Accrombessi, Laurent Galineau, Clovis Tauber, Sophie Serrière, Esteban Moyer, Bruno Brizard, Anne-Marie Le Guisquet, Alexandre Surget, and Catherine Belzung. Brain alterations associated to adolescent depressive-like phenotypes in mice. NEURON Call 2018 Mid-term Symposium “Mental Disorders” (virtuel) ; 26-27 Janvier 2021.

**Présentation orale**

Georgine Accrombessi, Laurent Galineau, Clovis Tauber, Sophie Serrière, Esteban Moyer, Bruno Brizard, Anne-Marie Le Guisquet, Alexandre Surget, and Catherine Belzung. Targeting the nucleus accumbens at adolescence to prevent major depressive disorder: evidence from a mouse model. 19$^{th}$ International congress of ESCAP MAASTRICHT “Networks in Child and Adolescent Psychiatry”; 19-21 Juin 2022.

# Table des matières

*REMERCIEMENTS* ... 3

RESUME EN FRANÇAIS ... 5

SUMMARY IN ENGLISH ... 7

LISTE DES PUBLICATIONS ... 9

TABLE DES MATIERES ... 11

LISTE DES ABRÉVIATIONS ... 13

LISTE DES FIGURES ... 15

**INTRODUCTION ... 17**

**CHAPITRE 1 : QUELQUES NOTIONS SUR L'ADOLESCENCE ... 19**

I- DEFINITION ... 19
II- APPROCHE NEUROCOMPORTEMENTALE ... 20
III- APPROCHE PHYSIOLOGIQUE ... 21
IV- APPROCHE PSYCHO-SOCIALE ... 24
V- L'ADOLESCENCE CHEZ L'ANIMAL, SPECIFIQUEMENT LE RONGEUR ... 26

**CHAPITRE 2 : L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE ET L'ADOLESCENCE ... 31**

I- SEMIOLOGIE ... 31
II- ÉPIDEMIOLOGIE ... 33
III- ÉTIOLOGIE ... 36
IV- NEUROBIOLOGIE ... 37
V- FACTEURS DE VULNERABILITE A L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE A L'ADOLESCENCE ... 46
*1) Stress ... 46*
*2) Caractérisation interindividuelle ... 48*
VI- TRAITEMENTS LIES A L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE A L'ADOLESCENCE ... 52
*1) Approche pharmacologique ... 53*
*2) Approche psychothérapeutique ... 55*
*3) Combinaison AD et psychothérapie ... 57*
*4) Approche par neuromodulation ... 58*
*5) Prévention ... 59*

**CHAPITRE 3 : MODELISATION CHEZ L'ANIMAL DU TDC A L'ADOLESCENCE ... 63**

I- CRITERE DE VALIDATION D'UN MODELE ANIMAL ... 64
II- SYMPTOMES DU TDC CHEZ LES RONGEURS ET CARACTERISTIQUES COMPORTEMENTALES ... 65
*1) Comportement de type anxieux ... 65*
*2) Comportement de type apathie ... 68*
*3) Comportement de type anhédonie ... 70*
*4) Comportement de type désespoir ou résignation ... 71*
*5) Comportement de type irritabilité ... 73*
*6) Trouble du sommeil ... 74*
*7) Déficits cognitifs ... 74*
*8) Trouble des interactions sociales ... 76*
III- DESCRIPTIONS DES DIFFERENTS MODELES ANIMAUX ... 77
*1) Modèles environnementaux ... 77*
*2) Modèles biologiques ... 87*
*3) Modèles génétiques ... 89*

**CHAPITRE 4 : NEUROIMAGERIE ET BASES NEURONALES DANS L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE A L'ADOLESCENCE ... 92**

I- THEORIE DE L'EMOTIVITE ACCRUE DES ADOLESCENTS ..... 92
II- ALTERATIONS STRUCTURELLES ET FONCTIONNELLES ..... 93
*1) Hippocampe ..... 95*
*2) Amygdale ..... 96*
*3) Cortex préfrontal ..... 96*
*4) Cortex cingulaire antérieur ..... 97*
*5) Striatum ventral ..... 98*
*6) Insula ..... 98*
*7) Parties diencéphaliques ..... 99*
*8) Conclusion ..... 99*
III- MODELES D'INTERVENTIONS NEURONALES ..... 100
*1) L'optogénétique ..... 100*
*2) La chémogénétique ..... 101*
**OBJECTIFS ..... 105**
**RESULTATS ..... 109**
ARTICLE 1 ..... 111
ARTICLE 2 ..... 123
**DISCUSSION GENERALE ..... 143**
PERSPECTIVES ..... 159
CONCLUSION GENERALE ..... 162
**BIBLIOGRAPHIE ..... 163**

# Liste des abréviations

| Abréviations | Termes |
|---|---|
| HDR | High Depression Risk |
| IDR | Intermediate Depression Risk |
| LDR | Low Depression Risk |
| TEP | Tomographie par émission de positons |
| PND | Post Natal Day |
| IRMf | Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle |
| GnRH | Gonadotropin releasing hormone |
| LH | Hormones lutéinisantes |
| FSH | Hormones folliculo-stimulant |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| J | Jour |
| DSM | Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux |
| CIM | Classification internationale des maladies |
| TDC | Trouble dépressif caractérisé |
| NA | Noradrénaline |
| DA | Dopamine |
| IRSN | Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline |
| LCR | Liquide céphalorachidien |
| INPES | Institut national de prévention et d'éducation pour la santé |
| CRH | Corticotropin Releasing Hormone |
| ACTH | Adreno Cortico Trophic Hormone |
| HPA | Hypothalamo-Pituitary-Adrenal |
| CRP | Protéine C-réactive |
| TNF-$\alpha$ | Tumor Necrosis Factor alpha |
| GABA | Acide gamma-aminobutyrique |
| NMDA | Acide N-méthyl-D-aspartique |
| BDNF | Brain-Derived Neurotrophic factor |
| ERC | Études Randomisées Contrôlées |
| AD | Antidépresseurs |
| ISRS | Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine |
| TCC | Thérapie Cognitive-Comportementale |
| TIP | Thérapie InterPersonnelle |
| SMT | Stimulation Magnétique Transcrânienne |
| SMTr | Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitives |
| MA | Modèle Animal |
| STD | Symptômes de Type Dépressif |
| EEG | Électroencéphalogramme |
| ISPS | Isolement Social Post-Sevrage |
| UCMS | Unpredictable Chronique Mild Stress |
| DS | Défaite Sociale |
| IS | Instabilité Sociale |
| SERT-KO | Knockout pour le transporteur de la sérotonine |
| NET-KO | Knockout pour le transporteur de la noradrénaline |

| | |
|---|---|
| DAT/KO | Knockout pour le transporteur de la dopamine |
| SERT | Transporteur de la sérotonine |
| NET | Transporteur de la noradrénaline |
| DAT | Transporteur de la dopamine |
| FSL | Flinders Sensitive Line |
| FRL | Flinders Resistant Line |
| DFP | Di-isopropyl fluorophosphates |
| IRMs | Imagerie par Résonance Magnétique structurelle |
| IRMtd | Imagerie par Résonance Magnétique en tenseur de diffusion |
| IRMf | Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle |
| AF | Anisotropie fractionnelle |
| CPF | Cortex préfrontal |
| CCA | Cortex cingulaire antérieur |
| DMN | Default Mode Network |
| ECN | Executive Control Network |
| SN | Salience Network |
| DREADDs | Designer Receptors Exclusively Activated by a Designer Drug |
| GPCRs | G protein-coupled receptors |
| hM | human Muscarinic |
| AAVs | Adeno-Associated Virus |
| CNO | Clozapine N-oxyde |
| VTA | Ventral Tegmental Area |
| MSN | Medium Spiny Neurons |

# Liste des figures

Figure 1 : Période de jeux
Figure 2 : Théories du TDC
Figure 3 : Open field
Figure 4 : Boite claire/obscure
Figure 5 : Labyrinthe en croix surélevé
Figure 6 : Test de suppression du comportement alimentaire par la nouveauté
Figure 7 : Test du Splash
Figure 8 : Test de la Construction du nid
Figure 9 : État du pelage
Figure 10 : Test de préférence au sucrose
Figure 11 : Test du cookie
Figure 12 : Test de la nage forcée
Figure 13 : Test de suspension par la queue
Figure 14 : Test de Résident/intrus
Figure 15 : Test de la plateforme
Figure 16 : Test de la piscine de Morris
Figure 17 : Le labyrinthe en Y
Figure 18 : Test de la reconnaissance d'objet
Figure 19 : Test de sociabilité.
Figure 20 : Le stress prénatal
Figure 21 : La séparation maternelle
Figure 22 : L'isolement social post-sevrage
Figure 23 : La défaite sociale
Figure 24 : L'instabilité sociale
Figure 25 : L'UCMS
Figure 26 : L'impuissance acquise
Figure 27 : Stress de contention
Figure 28 : Administration de corticostérone
Figure 29 : Bulbectomie olfactive
Figure 30 : Modèle génétique
Figure 31 : L'optogénétique
Figure 32 : La chémogénétique
Figure 33 : Circuit de la récompense VTA-noyau accumbens

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de Tanner

# Introduction

# Chapitre 1 : Quelques notions sur l'adolescence

## I- Définition

Le terme « Adolescence » tient son origine du mot latin « *adulescens »,* qui veut étymologiquement dire « celui qui est en train de croitre ». Le terme existait dans la Rome antique. Le mot latin « *adolescentia* », signifie « celui qui grandit » et « grandir vers », sans référence à une catégorie d'âge. Dans les sociétés occidentales, au Moyen Age, le passage de l'enfance à l'âge adulte se faisait par le biais de l'appartenance à un groupe ou à une condition sociale, régis par la société civile. Par exemple au XII$^{e}$ siècle, pour répondre à la pénurie alimentaire due à la surpopulation, le droit féodal fixait l'accès à la majorité à 25 ans et l'âge du mariage entre 20 et 28 ans. Cette majorité fut ensuite avancée à 18 ans et le mariage entre 13 et 15 ans en 1792 au temps de la Révolution pour répondre aux besoins guerriers et aux intérêts politiques. L'individu devait alors être autonome et participer à la vie économique de la société. La notion d'adolescence évolue en même temps que la notion de puberté (temps de transformations physiques bien définis et bordés dans le temps) ; cette dernière est présente dans toutes les cultures du monde et chez toutes les espèces de mammifères. Cependant ce n'est qu'au milieu du XIX$^{e}$ siècle que le besoin de nommer l'étape de transition durant laquelle la personne n'est plus un enfant et pas encore un adulte fît apparaitre la notion d'adolescence au sein de la bourgeoisie des sociétés occidentales (Huerre, 2001). En effet, jusque-là, cette phase correspondant à l'adolescence n'était pas considérée à part entière, mais simplement assimilée à une seconde phase de l'enfance. Elle est donc rentrée progressivement dans la société et se réfère alors davantage à une catégorie de population identifiable sur une période d'âge (Philippe & Mendousse, 1910).

Au XX$^{e}$ siècle avec la généralisation de la scolarisation aussi bien des filles que des garçons, le terme prend un usage général et devient un objet d'étude. Le concept est alors théorisé, médicalisé et identifié comme générateur de troubles qu'il faut prévenir en distinguant les caractéristiques types qui sont considérées normales à cette période de celles qui sont pathologiques et qu'il faut donc traiter. Il est aussi associé à l'adolescence, la notion de danger, de période de vie à risque, ce qui en fait une période cruciale et sensible (Marty, 2006).

D'autre part dans les sociétés d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud, le passage de l'enfance à l'âge adulte est marqué par des cérémonies, des rites d'initiation, après la puberté. Ces rites constituent des étapes bien établies et définies dans le temps et signent symboliquement le passage de l'un à l'autre de façon claire et sans ambiguïté.

Pour revenir aux sociétés occidentales, l'adolescence et la puberté restent deux notions qui s'entremêlent et dont la distinction reste floue. D'un point de vue physiologique, le début de l'adolescence marque le début de la puberté mais sans réelle limite dans le temps, ni de fin précise, si ce n'est l'entrée dans le monde adulte (mariage, parentalité, indépendance financière) qui est variable selon les cultures et les individus. Les difficultés liées à cette transition entre l'enfance et l'âge adulte au sein de la société ne sont plus à démontrer et

surtout on comprend que cette période de vie appelé « adolescence » peut souvent refléter des dysfonctionnements qui s'avèrent compliqués à traiter. Selon certains auteurs, cette notion est en constante évolution et ils considèrent que de nos jours, l'adolescence est une période de développement transitoire, c'est-à-dire une phase de transformation qui doit permettre aux enfants de se préparer à basculer dans l'âge adulte (Spear, 2000). D'autres auteurs considèrent l'adolescence statique, comme si elle n'évoluait pas dans le temps restant comme figée sur un court moment de la vie (Casey et al., 2008). L'adolescence est une période où l'individu veut se détacher de ses parents pour s'approprier ses choix de vie, montrer qu'il est autonome et assumer son indépendance tant revendiquée. Pour réussir sa prise d'indépendance vis-à-vis de ses parents, il faut un minimum de prise de risque, il faut explorer la nouveauté pour rechercher et se confronter à ses pairs (Rubin et al., 2007).

S'éloignant de la sphère familiale et partir à la quête d'un contexte social, alors même qu'aucune place ne lui est encore réellement réservée ailleurs, l'adolescent se retrouve dans une position de détachement de son propre cadre de vie. Ce positionnement de transition se situe entre deux réalités et représente un monde nouveau pour lui, où il doit faire face à des menaces environnementales et nécessite de la réactivité émotionnelle pour lui permettre d'assurer sa survie. Ce constat est exacerbé par l'utilisation des nouvelles technologies, des médias sans oublier les réseaux sociaux qui les plongent dans un contexte social virtuel pouvant entraîner une plus grande difficulté à conserver son identité et trouver l'équilibre entre ses états émotionnels, ses relations sociales et sa cognition.

## II- Approche neurocomportementale

Le développement cognitif est la capacité à augmenter la vitesse et l'efficacité du traitement de l'information ainsi qu'à mettre en place un processus d'inhibition visant à supprimer les pensées et actions inappropriées en faveur de celles qui visent un but (Case, 1985; Harnishfeger & Bjorklund, 1993). L'inhibition est la suppression de la sensibilité aux interférences permettant l'élimination des choix inappropriés et l'optimisation des résultats ; ce processus nécessite le contrôle de ses impulsions (A. Diamond, 1985; Munakata & Yerys, 2001).

Chez l'adolescent, le comportement est impulsif et la majorité des décisions sont basées sur la prise de risque. Même si ces deux notions coexistent, elles se réalisent au travers de différentes trajectoires neurobiologiques. En effet, l'impulsivité diminue avec l'âge tout au long de l'adolescence et est associée au développement continu et linéaire du cortex préfrontal (CPF) (Casey et al., 2005; Galvan et al., 2007). Par ailleurs, le niveau de prise de risque augmente au cours de l'adolescence et est lié aux systèmes sous-corticaux (noyau accumbens, amygdale) qui sont déjà développés et sont impliqués dans l'évaluation et le traitement des informations émotionnelles (Ernst et al., 2005; Monk et al., 2003).

Certains auteurs montrent que les adolescents sont capables de raisonner, d'utiliser leurs capacités intellectuelles et sont en mesure de prendre des décisions rationnelles sans prise de risque en situation de laboratoire (Reyna & Farley, 2006; Sobesky, 1983). Cependant, face à

une situation de la vie courante comportant des incitations saillantes (c'est-à-dire émotionnellement chargées et faisant appel aux sentiments et aux émotions), les systèmes sous-corticaux qui sont développés, prennent le contrôle et font basculer le sujet dans la prise de risque. Le comportement à risque peut être aussi volontaire et dû à l'influence des pairs (Gardner & Steinberg, 2005).

L'évaluation et le traitement de la récompense sont contrôlés par le système préfrontal ; mais celui-ci n'a pas encore atteint une maturation complète à l'adolescence. Les adolescents sont d'abord à la recherche de gains et de plaisirs immédiats plutôt qu'à la recherche de gains différés (Eigsti et al., 2006). Cette recherche de gains immédiats qui s'apparente à un comportement de recherche de sensations positives et de recherche de nouveauté accrue pourrait expliquer l'impulsivité et la prise de risque élevée dont ils font preuve (Steinberg & Lerner, 2004). Ce déséquilibre comportemental serait donc lié à une origine biologique et pas seulement au contexte de cette période.

Outre les composantes du développement cognitif caractéristiques de l'adolescence, Il convient de mentionner le rôle de la composante sociale qui, avec les changements neuronaux de cette période, entraînent une réorganisation des relations sociales. L'un des aspects déterminants de cette composante à l'adolescence est la connaissance de soi parmi ses pairs, c'est-à-dire l'auto-évaluation de soi. En effet, les circuits neuronaux associés à l'auto-évaluation à l'adolescence ont identifié un rôle clef du CPF médian (Ray et al., 2009). C'est d'ailleurs ce que semble confirmer une étude longitudinale d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) qui a été menée sur les changements neuronaux des auto-évaluations sociales intra-sujet à l'adolescence (Pfeifer et al., 2013). Les résultats suggèrent une augmentation de la réponse neuronale dans le CPF médian ventral et le striatum ventral durant l'auto-évaluation dans la relation sociale à l'adolescence. Une réponse neuronale élevée dans le CPF médian ventral lors de l'évaluation de soi par rapport à l'autre a également été identifiée ; elle est positivement corrélée avec la réactivité sociale (Pfeifer et al., 2013). Le striatum ventral est engagé dans le traitement des récompenses liées au traitement spécifique de soi (la connaissance de soi) (Northoff & Hayes, 2011). Le CPF médian ventral est également impliqué dans la régulation de l'affect, de la valorisation et de la récompense ainsi que dans le processus de référence à soi (Hare et al., 2009; E. K. Miller & Cohen, 2001; Van Overwalle, 2009). Les liens anatomiques et fonctionnels de ces deux régions suggèrent que le processus d'auto-évaluation se met en place dans des dynamiques affectives et est cohérent avec l'engagement considérable et important que l'adolescent met en place avec ses pairs. La cognition sociale est en partie construite sur les modifications neuronales ayant lieu à l'adolescence et peut aussi être associée à toutes les expériences que l'individu traverse dans son contexte environnemental.

## III- Approche physiologique

Comme décrit précédemment, les concepts d'adolescence et de puberté évoluent simultanément car le premier indicateur de transition du passage d'un corps d'enfant à un

corps d'adulte est l'évolution de l'apparence physique du corps au travers de la puberté. L'adolescence constitue le développement et la maturation des comportements sociaux et cognitifs tandis que le rôle de la puberté est la réalisation d'adultes sexuellement matures au travers de deux principaux systèmes qui sont : le système endocrinien et le système reproducteur. D'un point de vue endocrinien, on observe des changements caractérisés par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Son début est caractérisé par la sécrétion pulsatile du GnRH (gonadotropin releasing hormone) qui est un décapeptide produit par des neurones que l'on retrouve dans les terminaisons nerveuses de l'hypothalamus. Le GnRH entraîne la libération des hormones lutéinisantes (LH) et folliculo-stimulant (FSH) par l'hypophyse antérieure. Ces dernières à leur tour modulent la sécrétion de GnRH dans le cerveau par un mécanisme de rétroaction négative. La FSH déclenche la croissance des testicules ainsi que la production des spermatozoïdes chez les garçons et la production d'œstrogène au niveau des ovaires chez les filles. La LH agit sur les cellules de Leydig dans les testicules afin d'augmenter la production de testostérone chez les garçons ; elle active l'ovulation et crée le corps jaune chez les filles (Sisk & Foster, 2004). L'augmentation des hormones gonadiques (œstrogène, testostérone) fait émerger de nombreuses caractéristiques sexuelles secondaires. Chez l'homme, la puberté commence par des particularités physiques avec l'augmentation du volume des testicules entre 9,5 et 14 ans mais sa durée varie d'un individu à un autre. Par la suite, on observe le développement de la pilosité corporelle, pubienne et faciale ainsi que la mue de la voix et une augmentation de la masse musculaire. Les poussées de croissance se font dans le même temps entre 11 et 12 ans, ainsi que l'arrivée de la première éjaculation. Chez la femme, la puberté varie entre 8 et 13 ans et le premier signe visible est le développement des seins suivi par celui des poils pubiens, ainsi que l'arrivée des premières règles. Les poussées de croissance se font entre 9 et 10 ans et en parallèle, il y a des modifications au niveau de la vulve et du bassin. La classification de l'échelle de Tanner (Tableau 1) nous renseigne sur une analyse plus approfondie de la caractérisation de chaque étape (Tanner, 1962). Tous ces changements permettent au système reproducteur de devenir fonctionnel, supportant ainsi la capacité de reproduction des hommes et des femmes (Breehl & Caban, 2022). Des études ont montré que ce remaniement hormonal qui se produit à la puberté est positivement corrélé à la recherche des fréquentations de pairs, d'intérêt pour la sexualité et l'apparition de relations amoureuses (Collin, 2009; Fortenberry, 2013).

Au vu de la variabilité interindividuelle, du genre et des critères qui définissent la puberté, il existe une réelle divergence entre les auteurs sur la tranche d'âge qui la délimite. En effet, elle est considérée tantôt entre 12 et 18 ans, allant parfois jusqu'à 25 ans tantôt entre 10 et 21 ans (Burke et al., 2017). Une autre estimation serait un début de puberté à 10 ans et une fin à l'âge de 18 ans (Romeo, 2018). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'adolescence s'étend de 10 à 20 ans et pour l'Organisation des Nations Unies, c'est la période comprise entre 10 et 19 ans. Certains auteurs la définissent de 14 à 24 ans et d'autres, entre 10 et 24 ans selon les schémas de croissance biologique, la maturité cérébrale, les transitions de rôle social (S. M. Sawyer et al., 2018). Plus spécifiquement la tranche entre 10 et 24 ans

correspond mieux au développement des adolescents de nos jours et cette délimitation plus large repose sur les modèles contemporains et les compréhensions populaires de ce stade de vie. Il semble important de bien la définir dans le but de protéger et responsabiliser les adolescents dans le cadre de l'élaboration des lois, des politiques sociales, des systèmes de services et des programmes qui leur sont destinés (S. M. Sawyer et al., 2018).

Lors de cette période, l'adolescent expérimente la métamorphose de son corps qui, même si elle est prévue et attendue, provoque de l'étonnement, des questionnements, voire des inquiétudes, qui peuvent se révéler complexes sur le plan psychologique.

**Tableau 1 : Classification de Tanner**

**Classification de Tanner chez les filles**

| Développement mammaire | Age moyen de survenue | Pilosité pubienne | Age moyen de survenue |
|---|---|---|---|
| S1 - Pré-pubère | | P1 - Absence | |
| S2 - Bourgeon mammaire, élargissement de l'aréole | 11,5 ± 1,1 ans | P2 - Quelques poils longs recouvrant les grandes lèvres | 11,6 ± 1,2 ans |
| S3 - Élargissement du sein et de l'aréole, leurs contours ne sont pas distincts | 12,1 ± 1,1 ans | P3 - Poils noirs, bouclés, plus épais, s'étendant au-dessus de la symphyse pubienne | 12,3 ± 1,1 ans |
| S4 - Accentuation de l'élargissement du sein et de l'aréole qui saille en avant du plan du sein | 13,1 ± 1,1 ans | P4 - Pilosité de type adulte sans extension à la cuisse | 12,9 ± 1,1 ans |
| S5 - Sein adulte : aréole et sein sur le même plan, saillie seule du mamelon | 15,3 ± 1,7 ans | P5 - Pilosité adulte, extension à la partie interne des cuisses | 14,4 ± 1,2 ans |

**Classification de Tanner chez les garçons**

| Organes génitaux externes | Age moyen de survenue | Pilosité pubienne | Age moyen de survenue |
|---|---|---|---|
| G1 - Pré-pubère, volume du testicule < 4 ml | | P1 - Absence | |
| G2 - Volume du testicule : 4 à 6 ml, pigmentation du scrotum | 11,6 ± 1,1 ans | P2 - Quelques poils longs pigmentés à la base de la verge | 13,4 ± 1,1 ans |
| G3 - Volume du testicule : 6 à 12 ml, allongement de la verge | 12,9 ± 1,1 ans | P3 - Poils noirs, plus épais s'étendant sur la base et les côtés du pénis | 13,9 ± 1,0 ans |
| G4 - Volume du testicule : 12 à 16 ml, forte pigmentation du scrotum, verge s'étend en longueur et en largeur | 13,8 ± 1,0 ans | P4 - Poils du type adulte, abondants, sans extension | 14,4 ± 1,1 ans |
| G5 - Maturation du testicule et de la verge de type adulte | 14,9 ± 1,1 ans | P5 - Stade adulte avec extension à la face interne des cuisses et sur la ligne médiane | 15,2 ± 1,1 ans |

## IV- Approche psycho-sociale

La puberté avec tous les changements qu'elle génère positionne l'adolescent face à un corps qui lui est inconnu dont il prend conscience, qu'il doit s'approprier et auquel il doit s'habituer comme étant le sien. L'image du corps au-delà d'une simple représentation perceptive devient un élément essentiel sur le plan émotionnel et même central dans la recherche de soi et du sentiment d'exister. Il cherche à faire exister et valider ce corps qui est devenu étrange à ses yeux au travers du regard d'autrui et surtout des pairs. En effet, selon certains auteurs, l'image de soi, qui est un ensemble multidimensionnel de représentations par lesquelles un sujet se définit et qui est rempli d'affects et de valeurs, se détermine par 3 composantes : l'image du corps, la représentation de la relation avec les pairs de sexe opposé et l'estime de soi. En effet, chez les garçons, la valorisation sociale du genre masculin (force, vigueur, corpulence) entraîne un sentiment de bien-être corporel lié à un niveau d'estime de soi élevé. Chez les filles, l'estime de soi est plus bas, ce qui peut s'expliquer par la pression de l'idéal de beauté physique féminine, basé sur des modèles dont l'aspect physique ne ressemble pas à ce qui peut être attendu lors de la phase de puberté (Susman & Dorn, 2009). A cette phase, on assiste plutôt à un besoin calorique et une activité métabolique élevée conduisant à une hyperphagie (trouble du comportement alimentaire se définissant par la consommation d'une grande quantité de nourriture en peu de temps), ce qui entraîne une

rupture entre ce qui existe et ce qui est attendu. Le rapport à l'image du corps et à la représentation de la relation avec les pairs de sexe opposé sont plus importants chez les filles car cela s'élabore dans un contexte relationnel avec le corps féminin attrayant qui a un sens et une valeur définie pour et dans une relation future (Badaud et al., 1999). Elles investissent du temps dans leur apparence à travers l'auto-soin afin d'augmenter leur estime de soi ainsi que la perception sociale. L'auto-soin devient un élément important dans l'image du corps, permettant de se l'approprier pour la construction de soi (Schouten, 1991). La divergence du niveau d'estime de soi entre les deux sexes peut donc s'expliquer par l'effet différentiel de la puberté sur leurs corps. Cette différenciation n'existe pas au début de la puberté, mais le fossé se creuse au cours des transformations physiques, et ceci est associé à une diminution de l'estime de soi chez les filles. Elle se compense à la fin de la puberté et devient stable au début de l'âge adulte, ce qui correspond au temps nécessaire pour que garçons et filles s'approprient et gèrent leur nouvelle apparence physique, ainsi que les changements dans les relations sociales. Une réponse qui peut être mise en place lors de cette période sensible est le comportement d'attachement décrit par Bowlby comme étant un lien émotionnel, une croyance d'être accepté lors des interactions avec l'autre (Bowlby, 1969). Fondé dès l'enfance sur les relations familiales affectueuses, à l'adolescence, l'attachement peut être transféré vers les pairs afin d'élever l'estime de soi. En effet, des observations ont démontré que les adolescents ayant un niveau élevé d'attachement aux pairs, particulièrement ceux ayant une figure bienveillante et de confiance, ont une meilleure estime de soi (Gorrese & Andrisano-Ruggieri, 2013; Sánchez-Queija et al., 2017). Néanmoins, l'attachement ne peut être considéré comme l'élément directionnel de l'estime de soi. Les deux s'influencent mutuellement car être apprécié par les autres peut amener à s'estimer mais aussi à mieux se valoriser pour permettre d'attirer ses pairs et de nouer des amitiés.

Comme expliqué en détail ci-après, le développement de la puberté entraîne une réorientation sociale, c'est-à-dire que les parents commencent à être effacés de la vie des adolescents et ce sont les pairs qui ont une position plus importante et privilégiée (M. R. Nelson & McLeod, 2005). L'image du corps revient dans la construction identitaire en laissant un rôle majeur à la sociabilité. Pour s'inscrire dans ce lien social, l'adolescent prend le risque qui semble nécessaire et incontournable pour lui de se confronter à un « autre réel » qui est le numérique. Pour établir la connexion avec ce réel, pour lui, il faut pouvoir interpeler le regard de l'autre en lui montrant son intimité. Cette intimité qui consiste à dévoiler une partie de son corps représente pour l'adolescent un acte authentique lui prouvant sa capacité à s'assumer et surtout assumer son corps. Le corps devient un médiateur pour un lien de confiance, confrontant à des retours aussi bien positifs que négatifs et entraînant ou non un sentiment d'appartenance. Dans ce cadre numérique, l'adolescent n'est pas seulement dans la découverte de son identité à travers la validation ou pas de l'image de son corps mais il cherche aussi à s'affirmer à travers son discours (Lachance, 2016). Tout cet engouement pour le numérique et son utilisation dans l'affirmation de soi rend cette période encore plus vulnérable. Il apparait alors des pressions et des comportements de mise en danger liés à

l'utilisation de l'image du corps annihilant le premier but recherché qui est la construction de son identité, ce qui peut entraîner une diminution de la conscience de soi.

Le corps qui se traduit par l'apparence physique reste au centre de l'acquisition des rôles sociaux et peut rendre les adolescents qui sont déjà dans le besoin d'acceptation sociale, sensibles au rejet par les pairs. Les interactions sociales représentent un moyen par lequel l'adolescent doit passer pour s'établir et s'inscrire dans une vie sociétale aussi bien réelle que virtuelle, ou tout est en permanence bouleversé et dans laquelle il doit se construire. L'adolescent, dans son besoin d'estime de soi et d'acceptation par l'autre, dans sa quête identitaire, s'engage dans un comportement de prise de risque afin de ressembler et de correspondre à ses pairs et de rendre le lien social permanent. Pour certains adolescents, ce serait dans le but d'atteindre une excitation positive face à l'intensité de l'expérience, et pour d'autres, ce serait un moyen de faire face au stress. Il semblerait que les adolescents montrent peu d'intérêt pour des stimuli environnementaux plaisants comparés aux adultes, ce qui les amènerait à renforcer ses stimuli à travers la recherche de nouveauté et la prise de risque (Kilford et al., 2016).

Par exemple, un premier contact avec la drogue se ferait à l'adolescence pour satisfaire la curiosité ou la sensation d'une expérience nouvelle et différente (L. D. Johnston et al., 2019; Spear, 2016). Cette prise de risque peut est disproportionnée et couplée à des comportements imprudents et des recherches de sensation comme une conduite en état d'ébriété, des relations sexuelles sans protection, une consommation de drogue ou tout autres produits illégaux ainsi que des activités criminelles majeures. Malheureusement, il advient des conséquences dévastatrices comme des accidents, des infections sexuellement transmissibles, des grossesses non désirées, des addictions à l'alcool et aux drogues, des incarcérations, ainsi que des suicides (Dariotis & Chen, 2022; Spear, 2000). Il a été observé que la recherche de sensation forte et de nouveauté, est un prédicteur des consommations d'alcool et de drogues : l'augmentation de cette recherche par l'adolescent est positivement corrélée à l'augmentation de ses consommations (Maggs et al., 1995; Wingo et al., 2016). L'expérimentation de la prise de risque est caractéristique de l'adolescence : elle est transitoire mais pour certains, elle persiste à l'âge adulte (Lerner & Galambos, 1998; J. Li et al., 2022).

Le monde social des adolescents très urbanisés, très mobiles avec de plus en plus de connexions, sous l'influence des pairs, peut nuire à leur santé et à leur bien-être. Il semble important que la société développe des stratégies et des politiques de protection des adolescents dans le but de leur permettre d'acquérir les atouts émotionnels, sociaux, économiques et culturels.

## V- L'adolescence chez l'animal, spécifiquement le rongeur

Diverses espèces de mammifères y compris les rongeurs passent de l'enfance à l'âge adulte grâce aux périodes transitoires que sont l'adolescence puis la puberté. Tout comme chez les

humains, ils sont confrontés à l'acquisition de certaines caractéristiques et compétences qui leur permettent d'acquérir de l'autonomie. Il en est de même au niveau de certains comportements caractérisant cette période chez ces animaux : augmentation d'interactions sociales avec les pairs, recherche accrue de nouveauté et prise de risque élevée. Ces comportements représentent un mode de fonctionnement, une adaptation leur permettant de survivre à cette transition de l'enfance à l'âge adulte. Il est évident que l'adolescence n'est pas similaire chez l'homme et le rongeur. En effet, certaines problématiques comme l'estime de soi, la découverte de son identité, l'apparence physique, le fonctionnement du mode de pensée, entre autres, que l'on trouve chez l'homme ne sont pas objectivables chez le rongeur. Pour comparer l'adolescence chez l'homme et chez le rongeur, il faut sélectionner avec prudence les aspects à simuler. Il sera discuté ci-après de la validité des modèles animaux qui permettent de modéliser les similitudes entre les différentes espèces, afin de développer des hypothèses et d'élargir la compréhension dans le but d'une meilleure prise en charge des troubles qui émanent de cette période de vie. Pour évaluer la durée de l'adolescence chez le rongeur, le même problème se pose chez l'humain : les avis divergent selon la maturité sexuelle, le taux de croissance, les spécificités physiologiques et les caractéristiques neurocomportementales des sous-espèces. En effet, pour certains auteurs, la phase d'adolescence chez le rongeur s'étend de la période postnatale avant le sevrage à l'âge adulte. Elle est classée selon 3 tranches d'âge à partir du moment où l'animal est séparé de sa mère. Cette séparation survient au moment du sevrage à J1. Par conséquent, le début commencerait de J21 à J34 pour le terme « prépubère ou juvénile », suivi par une période intermédiaire de J34 à J46 pour le terme « péri adolescent » et la fin de l'adolescence de J46 à J59 (Laviola et al., 2003; Lukkes et al., 2009). Pour d'autres auteurs, l'adolescence chez le rongeur se situerait entre J28 et J42 (Spear, 2000). D'autres vont jusqu'à J65, c'est-à-dire de J25 à J35 pour la préadolescence, suivie par une période intermédiaire de J36 à J50 pour la mi-adolescence et la fin de l'adolescence de J51 à J64 (McCormick & Green, 2013; Tirelli et al., 2003). La puberté est déterminée par des changements physiologiques, somatiques et endocriniens comme chez les humains. Il est observé une augmentation des indicateurs physiques de la puberté qui se produisent chez les mâles autour de J40 à J48, par la séparation prépuciale et chez les femelles autour de J32 à J35 par l'ouverture vaginale (Vetter-O'Hagen & Spear, 2012).

Les changements de comportement à l'adolescence chez les rongeurs, dépendent aussi du sexe. En effet, dans l'interaction sociale, comparés aux femelles, les mâles accordent une plus grande valeur aux activités dirigées vers les pairs et montrent une plus grande sensibilité aux récompenses sociales. Ils présentent un comportement de jeu après le sevrage vers J21, se définissant d'abord par la défense et vers J30-40, ils développent des tactiques de combats ludiques et de l'agressivité, ainsi qu'un comportement sexuel à la maturité sexuelle. Chez la femelle, après le sevrage, arrive la période de jeu qui se termine aux environs de J35 laissant place au comportement sexuel, à l'expression de la nidification et au comportement maternel (Walker et al., 2019). Cette différenciation entre mâles et femelles peut dépendre de l'action des hormones gonadiques (testostérone). En effet, lorsque des femelles néonatales sont traitées avec de la testostérone, il est observé une augmentation du comportement de jeu. Et

la castration chez les mâles provoque une réduction de ce comportement, qui devient semblable à celui de la femelle. La relation de dominant et de subordonné n'existant que chez les mâles, pourrait peut-être expliquer la différence entre les sexes du combat ludique à l'adolescence (L. K. Smith et al., 1997).

Le comportement de prise de risque est aussi présent chez les rongeurs, et permet d'accéder à l'indépendance et l'autonomie. En effet, des auteurs définissent cette conduite chez le rat et la souris par une hyperactivité, une grande exploration dans un nouvel environnent (potentiellement à risque), une recherche de nouveauté élevée comparés aux adultes. A l'état sauvage, c'est à l'adolescence que le rongeur pourra sortir du terrier, se confronter et affronter l'extérieur. Il doit explorer l'environnement, rapporter de la nourriture et interagir avec les autres, afin d'acquérir les capacités nécessaires pour l'âge adulte (Spear, 2000). La recherche de nouveauté et la prise de risque favorisent à l'adolescence, le départ de la sphère familiale, pour conquérir des territoires éloignés dans le but de trouver d'autres ressources matérielles, d'augmenter le taux de reproduction et d'éviter la consanguinité. Chez les rongeurs de laboratoire, la caractérisation de ces comportements peut être mise en évidence selon la tranche d'âge à l'adolescence. Il a été démontré que des rats et souris péri-adolescents présentent une activité exploratoire basale plus élevée par rapport aux juvéniles et aux jeunes adultes. Ils ont une meilleure performance dans des tâches de locomotion, aboutissant à une récompense. Ils présentent beaucoup de comportements ludiques et d'affiliation avec les pairs avec un pic entre J30 à J40 (Laviola et al., 2003). Dans un test de préférence à la nouveauté, ils présentent une latence très faible et passent plus de temps à explorer la nouveauté que les jeunes adultes. La recherche de nouveauté est donc un trait typique de cet âge comme montré chez les adolescents humains.

Chez les rongeurs, les interactions sociales à l'adolescence s'établissent par le jeu social dans une compétition pour obtenir l'avantage sur l'autre à travers le combat ludique (Fig.1). Le jeu est un processus essentiel pour la maturation du cerveau et le développement du comportement social. Le combat ludique est considéré comme un outil d'évaluation sociale, il nécessite de rentrer en contact avec une cible physique, c'est-à-dire le congénère. Différents objectifs sont visés dans le combat ludique : simuler les agressions graves et la prédation ; simuler le comportement pré-copulatoire (le mâle se sert de son museau pour entrer en contact avec la nuque de la femelle et s'oriente ensuite vers son dos) ; pratiquer des comportements sociaux amicaux comme se toiletter les uns les autres (toilettage social). Selon le but du combat, différentes tactiques sont utilisées : par exemple, lors d'un combat ludique, par des scènes d'attaque et de défense, l'animal veut accéder à la nuque de son congénère et le frotter à son museau lors du contact (rat, souris), ou à sa bouche pour lécher ou mordiller en cas de contact (hamster). Dans le combat agressif l'adversaire attaque pour mordre les flancs inférieurs, la croupe et le dos, il émet des vocalisations d'agressivité, il présente une piloérection et un cliquetis de la queue (Kisko et al., 2015). Dans le contexte ludique, les animaux sont dans des actions coopératives, ils sont en compétition sans que ceci n'entraîne les conséquences du combat qui est simulé. En effet, dans une agression on observera des morsures et des coups blessants, dans la prédation ; des morsures mortelles et

dans une relation pour le sexe, la copulation. Les tactiques d'attaque et de défense sont différentes d'une espèce à l'autre et sont des éléments majeurs du combat ludique mais certaines règles sont à suivre pour maintenir le caractère du jeu (Pellis & Pellis, 2017). Les critères qui permettent de qualifier un combat comme étant ludique sont : une ressource comme la nourriture n'est pas acquise à la suite de la compétition, aucune blessure à la suite du combat, une coopération permettant des inversions de rôle entre congénères ; dans le cas d'une poursuite à la suite du contact entre les deux, il faut une entente, il y a des signaux de jeu permettant de transmettre les intentions ludiques (L. K. Smith et al., 1997). Ces éléments permettent d'éviter de passer d'un combat ludique à un combat agressif ou d'arrêter le combat lorsque le geste d'un partenaire est mal interprété (Palagi et al., 2016). En plus des critères qui encadrent le combat ludique ; peu importe le comportement simulé ; il est nécessaire d'initier et de maintenir de la réciprocité durant la compétition. La réciprocité est typique de chaque espèce mais la coopération dans le combat ludique est commune aux espèces. La réciprocité selon les espèces peut s'avérer différente selon l'âge, le sexe, la relation de dominance. Concernant les rongeurs, la compétition est régie par la coopération qui implique que les animaux doivent avoir la même chance de prendre l'avantage les uns sur les autres. Il s'agit de restriction d'exécution dans les tactiques de combat, de retenue dans les gestes, ce qui facilite le rôle de renversement entre pairs (Dugatkin & Bekoff, 2003; Pellis et al., 2010).

D'un point de vue neurocomportemental, le jeu social est associé à l'activation des circuits de récompense du cerveau comme le CPF et le noyau accumbens (Vanderschuren & Trezza, 2014). L'amygdale et le striatum ventral sont associés à la régulation émotionnelle et au contrôle moteur. Pour que la rencontre soit plaisante et ait une valeur gratifiante, les partenaires ont besoin d'être au contact de la nuque de l'un et l'autre et d'être dans une compétition active même si elle est restreinte (Vanderschuren et al., 2016). Le fait que les animaux doivent faire attention à leurs propres actions et à celles de leurs partenaires peut leur permettre de stimuler leurs aptitudes à résoudre un problème face à des situations inattendues et dangereuses (Pellis & Bell, 2011). Ils font appel à leurs fonctions exécutives et développent des capacités telles que le contrôle des impulsions, la régulation émotionnelle, la mémoire à court terme et l'attention. Ainsi, il a été démontré que le combat ludique améliore les fonctions exécutives. Il a été observé que des rats qui n'ont pas eu accès au combat ludique parce qu'ils étaient isolés pendant la période de l'adolescence (J24 à J50) ont présenté un contrôle des impulsions réduit, un déficit émotionnel (niveau d'anxiété élevé) et un comportement hyper défensif face aux congénères lors d'un contexte menaçant ou social. Ces rats présentaient aussi une altération de certaines zones cérébrales comme le CPF médian impliquées dans la régulation des fonctions exécutives et du contrôle des impulsions (Baarendse et al., 2013; Von Frijtag et al., 2002). Des études montrent un développement atypique du CPF médian chez des rongeurs à la suite d'une adolescence sans processus de combat ludique. A l'âge adulte, cela a pour conséquence chez les rongeurs la réduction de la capacité à coordonner leurs mouvements en face d'un congénère, des déficits de compétences sociales et cognitives (Himmler et al., 2013). Le combat ludique à l'adolescence

offre l'avantage de pratiquer la simulation, de développer et contrôler les actes moteurs du répertoire comportemental visé à l'âge adulte comme les performances au combat et les performances sexuelles. En outre, cela permettrait d'améliorer les fonctions exécutives, favorisant la résilience devant les situations imprévisibles (Reinhart et al., 2010). L'utilisation d'un modèle animal permet de mener des études comportementales, neuronales sur cette transition typique dans le fonctionnement de l'adolescent et les dysfonctionnements pouvant amener à des troubles à cette période.

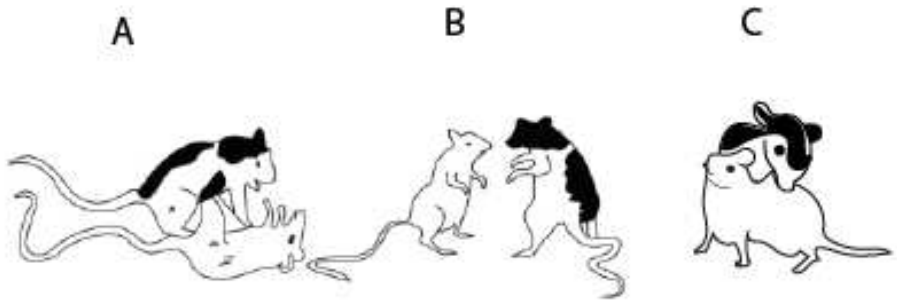



**Figure 1 : Période de jeux**. (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'un combat ludique entre deux souris. (A) : scène d'attaque ou le congénère en haut maintient celui d'en bas. (B) : prise de contact avec un congénère. (C) : une souris mordillant son congénère.

# Chapitre 2 : L'épisode dépressif caractérisé et l'adolescence

Au commencement, le trouble dépressif était inclus dans un trouble plus vaste qu'est la mélancolie. Le terme « mélancolie » était utilisé pour désigner toutes formes de troubles mentaux et/ou désigner un état d'âme. Le terme « mélancolie » fit son apparition à l'époque antique avec Hippocrate dans sa théorie des humeurs : la mélancolie correspondait aux expressions de la bile noire et se manifestait par « un état de tristesse de l'âme ». Au fil du temps jusqu'à l'époque contemporaine, la description des troubles a évolué, passant du terme « mélancolie » à celui de « désespoir » puis à celui de « dépression » (JACKSON, 1986). Le terme « dépression » est apparu au XIX siècle pour caractériser un état de tristesse et le concept clé dans ce trouble est la perturbation de l'humeur avec une perte d'intérêt ou de plaisir. Le terme « mélancolie » est utilisé pour décrire des états graves de dépression, caractérisés par une grande douleur morale : on utilise alors l'expression « dépression mélancolique » (Paykel, 2008). Aujourd'hui, le mot « dépression » est utilisé à tort dans le langage courant pour décrire tout état d'âme négatif, sans qu'il ne s'agisse du trouble cliniquement diagnostiqué. A partir du moment où cet état persiste, il est important de se faire diagnostiquer afin d'avoir une véritable prise en charge. Pour fournir un traitement efficace voire une prévention de la dépression, il faut avoir une bonne connaissance du trouble. Dans ce manuscrit, nous essayons d'approfondir l'étude de la dépression.

## I- Sémiologie

La classification des troubles dépressifs est élaborée selon une approche nosographique qui est basée sur la phénoménologie c'est-à-dire sur la description subjective des symptômes. Deux manuels sont référencés pour décrire ces troubles. Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) développé par l'Association Américaine de Psychiatrie et le chapitre F de la classification internationale des maladies (CIM) qui décrit les troubles mentaux et les troubles comportementaux et qui a été développé par l'OMS. Il existe différentes catégories des troubles dépressifs qui sont diagnostiqués selon la cinquième et dernière édition du DSM. Nous pouvons citer le trouble dépressif majeur qui est communément appelé le trouble dépressif caractérisé (TDC) ou trouble dépressif clinique. Les autres catégories incluent le trouble dépressif persistant ; le trouble dysphorique prémenstruel ; le trouble disruptif avec dérégulation émotionnelle ; le trouble dépressif induit par une substance ou un médicament ; le trouble dépressif dû à une autre affection médicale ; le trouble dépressif non spécifié et la dépression sous-syndromique. Le diagnostic de ces troubles s'accompagne de certaines particularités concernant la sévérité (léger, modéré, sévère, caractérisé, psychotique), la fréquence (unique ou récurrente) et l'évolution (rémission partielle ou complète). Les caractéristiques cliniques et diagnostiques du trouble sont en général similaires chez l'adulte et l'adolescent (Lewinsohn et al., 2003; Thapar et al., 2010). Dans le

langage actuel, pour se référer au trouble dépressif majeur, on utilise le terme de « trouble dépressif caractérisé », terme qui sera employé dans la suite de ce manuscrit. Une attention particulière doit être portée sur le trouble de l'humeur chez l'adolescent, car son diagnostic, sa terminologie, et ses symptômes changent d'un manuel à l'autre. En effet, ces troubles ont été introduits dans le DSM 4 dans la catégorie des troubles bipolaires sous le nom de trouble sévère de la dérégulation de l'humeur. Mais en raison d'un surdiagnostic de ce trouble chez les adolescents, le DSM 5 a introduit le trouble disruptif avec dérégulation émotionnelle dans la catégorie des troubles dépressifs (Baweja et al., 2016). Néanmoins, dans le diagnostic de base du TDC à l'adolescence, un accent particulier est mis sur l'humeur irritable plutôt que dépressive (Vahia, 2013). Il semblerait que la sémiologie du TDC soit polymorphe dans cette période de vie et rende le diagnostic compliqué. Les critères diagnostiques du TDC selon le DSM5 sont :

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

NB. Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection générale.

Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque quotidienne, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou de vide) ou observée par les autres (pleurs). Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours. Perte ou gain de poids significatif (5%) en l'absence de régime, diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours. Fatigue ou perte d'énergie tous les jours. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade). Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres). Pensées de mort récurrente (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.

D. L'épisode ne répond pas aux critères du trouble schizoaffectif et ne se superpose pas à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant ou à un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Les critères diagnostiques du TDC selon la CIM sont :

A. L'épisode s'étend sur une durée d'au moins 2 semaines.

B. Le sujet présente au moins deux des trois symptômes suivants : (1) humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant pendant au moins 2 semaines ; (2) diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables ; (3) réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins un des symptômes suivants pour atteindre un total d'au moins quatre symptômes : (1) perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi ; (2) sentiment injustifié de culpabilité ou culpabilité excessive et inappropriée ; (3) pensées récurrentes de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type ; (4) diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant, par exemple, par une indécision ou des hésitations ; (5) modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation ou un ralentissement (signalés ou observés) ; (6) perturbation du sommeil de n'importe quel type ; (7) modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante.

Ces critères issus des deux manuels pour le diagnostic du TDC sont communs aux adolescents et aux adultes. Cependant, certains symptômes comme les troubles oppositionnels, de conduites et somatiques (appétit, insomnie, changement corporel) sont plus fréquents à l'adolescence qu'à l'âge adulte (Flament et al., 2001; F. Rice et al., 2019; Richardson & Katzenellenbogen, 2005). La manifestation et les facteurs de risque du trouble sont différents entres ces deux stades de vie. Il semble important de savoir le détecter chez l'adolescent dans une perspective développementale afin de permettre une bonne prise en charge (Gibbons et al., 2007). Certaines comorbidités sont liées aux troubles dépressifs comme l'anxiété, les troubles sociaux, une augmentation des addictions (alcool, tabac, drogue), de l'obésité (Fletcher, 2008; Hasler, Pine, et al., 2005; Keenan-Miller et al., 2007; Weersing et al., 2017). Les adolescents qui souffrent de TDC sont 6 à 12 fois plus susceptibles de souffrir d'anxiété, 4 à 11 fois pour les troubles du comportement et 3 à 6 fois pour la toxicomanie (Costello et al., 2006). Ils ont un faible niveau de fréquentation scolaire ainsi que des problèmes relationnels (Fletcher, 2008; Vujeva & Furman, 2011). Le trouble peut aussi amplifier les troubles de l'alimentation et les troubles autistiques. Il semble donc important de reconnaître tous les axes de la maladie, d'en comprendre les mécanismes afin d'y apporter un traitement efficace.

## II- Épidémiologie

Les troubles dépressifs sont l'une des causes majeures d'invalidité dans le monde ; ils touchent environ 322 millions de personnes et contribuent au handicap mondial (World Health Organization, 2017). Chaque année, 25 % de la population mondiale souffre de troubles dépressifs avec une prévalence de 5,6 % à 6,7 % environ chez les adolescents (Bromet et al., 2011). Parmi ceux de 15 à 19 ans, c'est la quatrième cause de maladie et d'incapacité et la troisième principale cause de décès (Windfuhr et al., 2008; World Health Organization,

2017). Bien que la moitié des troubles mentaux débutent vers l'âge de 14 ans et que la première survenue du TDC se produit à l'adolescence, les troubles sont mal détectés (Thapar et al., 2010), ce qui a pour conséquence un manque de soins et un impact sur la santé mentale à l'âge adulte (Belfer, 2008; Patton et al., 2016). Dans la mesure où le trouble reste non traité, la réponse au traitement est inexistante et la probabilité d'en être guéri est faible avec un risque de récurrence élevé (Okuda et al., 2010). Environ 20 % des adolescents entre 12 et 18 ans présentent un épisode dépressif (Auerbach et al., 2014). Le TDC à l'adolescence est le principal facteur de suicide avec un taux de décès qui s'élève à 4,1/100000 habitants chez les 15-19 ans en France et 800 à 1000 décès par an chez les 15-24 ans (de Tournemire, 2010). 15 à 25 % chez les adolescents présentent des idées suicidaires, et les pourcentages d'adolescents présentant des tentatives de suicide sont estimés entre 1,3 et 3,8 % chez les garçons et entre 1,5 et 10,1 % chez les filles (Bridge et al., 2006). Les troubles dépressifs à l'adolescence représentent un facteur de risque pour la dépression, les autres troubles mentaux (trouble anxieux et bipolaire, toxicomanie), les troubles somatiques et le suicide à l'âge adulte (Copeland et al., 2009; Fergusson et al., 2005; Kim-Cohen et al., 2003). Une attention doit être portée sur la dépression sous-syndromique dans laquelle les adolescents présentent des symptômes assez importants mais pas suffisants pour atteindre le seuil diagnostique. Néanmoins, la dépression sous-syndromique prédit un risque élevé d'une survenue ultérieure de TDC (Pickles et al., 2001). En effet, une étude portant sur des adolescents souffrant de dépression sous-syndromique a montré une survenue ultérieure et un développement de la dépression (Fergusson et al., 2005; Klein et al., 2009).

Malgré ces chiffres et ces données, on estime à 50 % environ les troubles dépressifs non détectés et donc non traités. Il a été montré que 20 % des adolescents présentant une symptomatologie dépressive ne sont pas soignés puisque leur état est interprété comme lié à une crise d'adolescence (Flament et al., 2001). Des risques de récidive après une première rémission sont estimé à 80 % ainsi qu'un niveau élevé de chronicité (Fond et al., 2019; Holma et al., 2008). Dans les 2 ans suivant le diagnostic initial, 40 % des adolescents ont une récidive et 70 % dans les 5 ans qui suivent (Birmaher et al., 2002; Costello et al., 2003). Notons que le risque de récidive augmente à chaque nouvel épisode (Kendler et al., 2000).

D'après des enquêtes menées par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) en France, la prévalence du TDC chez les adolescents a été estimée au niveau national en population générale respectivement sur deux différentes études à 5,1 % et à 6,8 % chez des adolescents âgés de 15 à 19 ans (Chan Chee & Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), 2009; Morvan et al., 2007). A un niveau régional dans la ville de Poitiers et dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, le TDC affecte respectivement 30,8 % et 8,9 % d'adolescents (étudiants) âgées de 19 ans (LAFAY et al., 2003; Verger et al., 2010). Une autre étude élaborée au niveau national indique que le TDC affecte 9,6 % des adolescents (élèves) de 15 ans en moyenne avec un taux élevé chez les filles (13,9 %) comparés aux garçons (5,2 %) ainsi qu'une augmentation avec l'âge (Chan Chee et al., 2012). La différence de prévalence de genre est montrée dans une étude régionale où 23,5 % des filles et 6,4 % des garçons présentaient une symptomatologie dépressive (CES-D) parmi des

adolescents (élèves) de 15 ans (CHABROL et al., 2002). Dans une autre étude portant sur une population d'adolescents âgés de 16 à 17 ans, la prévalence était de 34 % chez les filles et 19 % chez les garçons (LAFAY et al., 2003). La prévalence du TDC est trois fois plus élevée chez les filles que chez les garçons et la fréquence des symptômes suit la même tendance. Cette différence de prévalence liée au genre serait due à une divergence de symptomatologie : les filles sont davantage prédisposées à une perte de confiance, de l'estime de soi, de l'anhédonie, des troubles alimentaires et sont plus vulnérables aux événements stressants de vie que les garçons (Chahraoui et al., 2008; Guillem et al., 2009; Micoulaud-Franchi` et al., 2017). L'irritabilité qui se trouve corrélée à la sévérité de la dépression est plus fréquente chez les filles et peut atteindre un taux de 75,5 % entre 13 et 15 ans (Kovacs et al., 2003; Syed Sheriff et al., 2015). Aussi, les transformations physiques qui s'opèrent lors de la puberté provoquent des remaniements émotionnels, cognitifs, sociaux. Ces changements associés aux soucis du quotidien peuvent devenir stressants provoquant ainsi une vulnérabilité au TDC plus importante chez les adolescentes (D. Cohen et al., 2010). Cette différence persiste tout au long de l'âge adulte (Hankin & Abramson, 1999).

Dans d'autres pays, la prévalence du TDC chez les adolescents est plus faible qu'en France même s'il a été retrouvé des pourcentages de prévalence similaire par moment (The WHO World Mental Health Survey Consortium, 2004). En Grande-Bretagne, le trouble n'affectait que 1 % des adolescents âgés de 11 à 16 ans. Au Canada, 6,2 % des sujets de 15 à 25 ans avaient une symptomatologie dépressive (Patten et al., 2005). Aux États-Unis, une étude parmi des adolescents de 12 à 15 ans a montré une prévalence au TDC de 3,8 %, alors qu'une autre étude a révélé une prévalence de 7,9 % pour des adolescents de 14 ans et 9,7 % pour ceux de 15 ans (Merikangas et al., 2010; *The NSDUH Report: Major Depressive Episode among Full-Time College Students and Other Young Adults, Aged 18 to 22 | CBHSQ Data*, s. d.). D'autres études incluant des enquêtes en Afrique, en Asie, en Australie, en Amérique du Nord et du Sud et en Europe, ont trouvé une prévalence de 12,9 %, dans la population générale à l'adolescence (Lim et al., 2018).

Des biais à la base d'autres écarts dans les prévalences sont à prendre en compte, comme l'hétérogénéité dans les méthodologies. En effet, d'après les classifications de la CIM et du DSM, des instruments de mesure du trouble sont mis en place tels que des questionnaires, des échelles de dépistage. Nous pouvons citer par exemple le Composite International Diagnostic Interview-Short Form, qui est un questionnaire standardisé conçu par l'OMS pour faire des diagnostics (bien que non établi dans un cadre clinique avec un clinicien) en passation face à face, auto-administré ou par téléphone (Wittchen, 1994). Il y a aussi l'échelle de Kandel, l'Adolescent Depression Rating Scale ou le Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (Fuhrer & Rouillon, 1989; Kandel & Davies, 1982; Revah-Levy et al., 2007). Face à ces différentes variations, selon les critères et outils, il vaudrait mieux se questionner sur la valeur à attribuer aux chiffres issus des diverses prévalences observées. Il existe également des disparités dans l'échantillon, selon une étude régionale ou nationale, dans le mode de passation, dans la manière d'aborder les questions, dans le contexte de l'enquête (Patten et al., 2005) ainsi que dans la mesure du retentissement du trouble au quotidien. Par exemple,

une enquête avec retentissement mesuré dans plusieurs domaines a trouvé une prévalence de 11,1 % tandis que sans cette mesure, la prévalence a été de 7,9 % (LEROUX & MORIN, 2006).

## III- Étiologie

L'origine de la dépression est multifactorielle. En effet, plusieurs éléments interviennent dans sa survenue : les facteurs génétiques, environnementaux, les mécanismes biologiques ainsi que les interactions entre ceux-ci.

Du point de vue de la génétique, des facteurs héréditaires peuvent favoriser la survenue du TDC et l'existence de parents avec antécédents du trouble est l'un des meilleurs prédicteurs de la dépression chez les adolescents (F. Rice et al., 2002; Sullivan et al., 2000). En effet, des adolescents issus de familles de parents dépressifs seraient 3 à 4 fois plus vulnérables aux TDC que ceux des parents en bonne santé mentale. Il existe une association entre le niveau dépressif des parents et des enfants, c'est-à-dire que plus les parents souffrent de dépression, plus leurs enfants sont susceptibles de présenter un taux élevé de dépression (Abela et al., 2005). Selon l'hérédité, le trouble se manifeste à différents moments et de différentes manières. Des études sur des jumeaux suggèrent que les symptômes dépressifs sont héréditaires à partir de 11 ans et se prolongent tout au long de la vie (F et al., 2002).

L'identification des gènes associés au développement du TDC fournit une preuve de plus de l'implication de la génétique dans ce trouble. Un gène à risque est l'Apolipoprotéine E qui est associé à la réduction de la fonction cognitive chez des personnes déprimées (Irie et al., 2008). Un autre gène, le DRD4 est un gène des récepteurs dopaminergique D4 qui est retrouvé très fortement exprimé chez des personnes avec TDC et dans des échantillons de tissus cérébraux post-mortem de personnes avec TDC (Guo & Tillman, 2009; Xiang et al., 2008). Le gène du transporteur de la sérotonine (SLC6A4) et le gène du transporteur de la dopamine (SLC6A3) sont ciblés pour développer des thérapies pour lutter contre le TDC (Karg et al., 2011; Z. Zhou et al., 2007). Dans ce contexte, 42 ensembles de gènes codant pour des protéines sont ciblés pour mettre en place des traitements antidépresseurs qui réagissent efficacement au TDC soutenant l'hypothèse génétique dans le trouble (Wray et al., 2017).

Néanmoins, des facteurs non héréditaires peuvent aussi favoriser la vulnérabilité. En effet des adolescents ayant grandi dans des familles adoptives et dont les parents étaient dépressifs ont aussi montré une vulnérabilité aux TDC soulignant l'importance des facteurs psychosociaux dans la genèse du trouble (Tully et al., 2008). La présence du TDC chez les parents biologiques sont des facteurs de risque bien établis (Elsayed et al., 2019). A l'inverse des facteurs génétiques qui entraînent la survenue du TDC à partir de 11 ans, les facteurs non héréditaires (partage du même environnement familial) sont liés à la survenue du TDC avant 11 ans (F et al., 2002).

Concernant les facteurs environnementaux, l'expérience d'évènements traumatisants ainsi que la négligence et la maltraitance infantile (physique, sexuelle, psychologiques) sont souvent évoqués comme facteurs favorisant la vulnérabilité au trouble. D'autres variables

interpersonnelles sont aussi considérées comme des facteurs de risque à l'adolescence tels que les relations familiales négatives, les critiques parentales, le manque de soin parental (Bowes et al., 2015; Griffith et al., 2019; Schwartz et al., 2014). Plus particulièrement, le premier épisode de TDC à l'adolescence est associé à la présence d'un faible soutien social perçu par l'individu, de victimisation (intimidation) et de mauvaises relations avec les pairs (Michelini et al., 2021). Des enfants exposés à des évènements traumatiques de guerre, de torture, à la migration ou placés à l'orphelinat développent davantage des troubles dépressifs à l'adolescence et à l'âge adulte que la population générale (Cluver et al., 2007; V. Patel, Flisher, et al., 2007; Zajkowska, 2021). La répétition, l'accumulation et la chronicité de ces facteurs sont aussi des causes liées à la survenue du trouble chez les adolescents (Thapar et al., 2012).

Les interactions gène-environnement contribuent aussi à la survenue des troubles dépressifs chez l'adolescent en augmentant la sensibilité de l'individu aux facteurs sociaux. Des études sur des jumeaux suggèrent que des adolescents ayant un risque héréditaire de dépression sont extrêmement affectés par la maltraitance infantile et des facteurs psychosociaux tels que les évènements de vie stressant (Lau & Eley, 2008; Silberg et al., 2001; Thapar & Rice, 2006). Dans le même ordre d'idée, une variante du gène transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) augmente le risque dépressif chez l'adolescent mais seulement en présence de maltraitance infantile ou de stress (Caspi et al., 2003; Uher & McGuffin, 2010).

Les théories expliquant une cause biologique qui implique l'activité des circuits neuronaux sont nombreuses et sont plus détaillées dans le paragraphe ci-dessous.

## IV- Neurobiologie

Malgré les progrès de la recherche en neurosciences, l'étiologie du TDC n'est pas entièrement clarifiée. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour essayer de comprendre les différents mécanismes impliqués dans la survenue du TDC. Nous pouvons citer des altérations du système monoaminergique, glutamatergique, des anomalies de l'axe HPA, une inflammation accrue ainsi qu'une diminution de la neurogenèse et de la neuroplasticité (Fig.2). De plus, un déficit du système de récompense est retrouvé chez les adolescents et favorise la survenue du TDC (Fig.2). Ces différents systèmes biologiques impliqués dans le TDC sont interconnectés et interagissent, ils peuvent expliquer l'hétérogénéité retrouvée chez les patients avec les symptômes dépressifs.

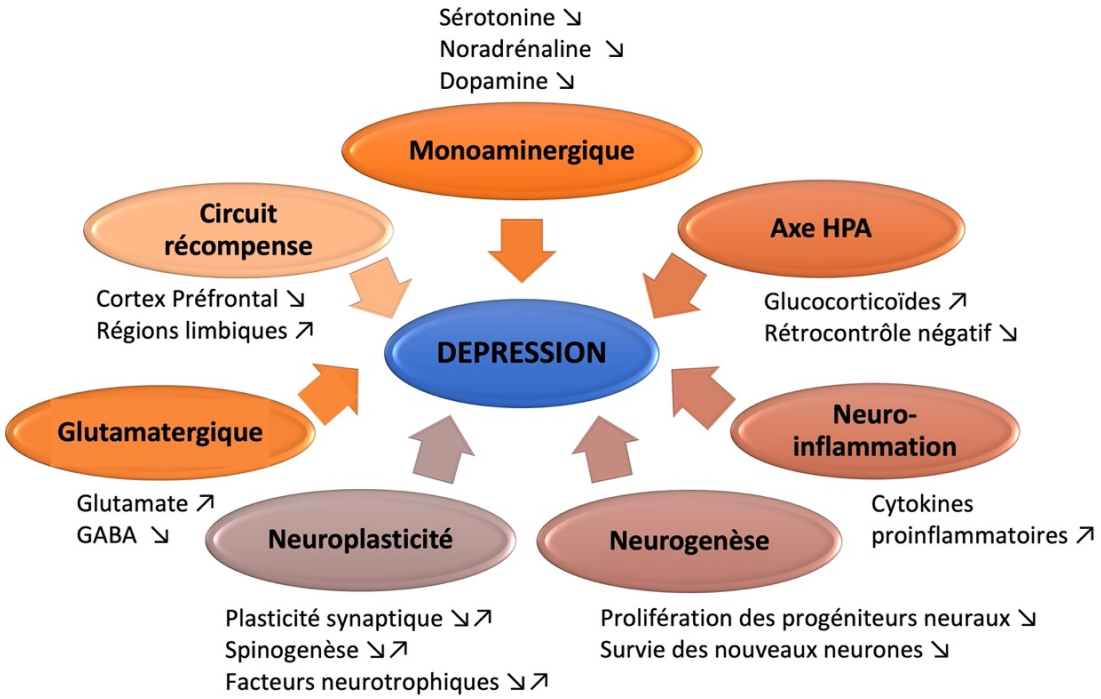



**Figure 2 : Théories neurobiologiques du TDC.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Hypothèse monoaminergique (déficit sérotonine, noradrénaline et dopamine) ; Hypothèse de l'axe HPA (déficit Rétrocontrôle négatif, augmentation des glucocorticoïdes) ; Hypothèse de la neuro-inflammation (augmentation des Cytokines pro inflammatoires) ; Hypothèse de la neurogenèse (réduction de la prolifération des progéniteurs neuraux et de la survie des nouveaux neurones) ; Hypothèse de la neuroplasticité (altération de la plasticité synaptique, dégradation de la spinogenèse et des facteurs neurotrophiques) ; Hypothèse glutamatergique ; Hypothèse des circuits de la récompense (dysfonctionnement entre le cortex préfrontal qui n'est pas mâture et les régions limbiques qui sont mâtures).

- ## Hypothèse monoaminergique

Une première théorie explicative de l'étiopathogénie du TDC est l'hypothèse monoaminergique issue des années 1950 par l'observation d'un traitement à la réserpine (alcaloïde) pour diminuer l'hypertension artérielle. Les effets à la suite du traitement étaient notamment de la tristesse, des idées suicidaires et des symptômes dépressifs associée à une déplétion non sélective des monoamines qui ont cessé à l'arrêt du traitement (Freis, 1954; Nick, 1955). Ce fut l'origine du postulat qu'un déficit monoaminergique engendre le TDC. Néanmoins, certains auteurs stipulent que le TDC ne serait pas causé par la réserpine par manque de preuve de son rôle dans l'induction du TDC et de fait ne serait pas clairement établi par la littérature car l'hypothèse monoaminergique serait rejetée (Strawbridge et al., 2022).

Les monoamines sont des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs qui comprennent la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5HT), la noradrénaline (NA) et la dopamine (DA). Des antidépresseurs tricycliques qui agissent comme des inhibiteurs de la recapture de la

sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) sont utilisés pour traiter le TDC (Mlyniec, 2015). Les symptômes dépressifs tels que la perte de plaisir, la motivation réduite, la mauvaise humeur, la fatigue ainsi que le retard psychomoteur sont médiés par les systèmes monoaminergiques (Atzori et al., 2016; Grace, 2016; Treadway, 2016). La NA module la fonction du cortex préfrontal, impliqué dans le traitement de la mémoire du travail et l'attention qui sont fortement perturbés dans le TDC (Atzori et al., 2016; Maletic et al., 2017). Des études post-mortem ont montré de faibles niveaux de 5HT dans le cerveau de personnes déprimées comparés à des personnes normales (Stockmeier, 2003). Aussi, une baisse de la concentration du principal métabolite de la sérotonine (5-hydroxy-indol-acétique, 5-HIA) est retrouvée dans le liquide céphalorachidien (LCR) des patients avec TDC non traités (Hersey et al., 2022). L'utilisation d'un traitement antidépresseur IRSN a produit une augmentation du niveau des neurotransmetteurs monoaminergiques chez ces patients (Atake et al., 2014; Yamana & Atake, 2016). Ainsi, l'augmentation des niveaux de concentrations plasmatique de métabolites de la sérotonine et de la noradrénaline a été corrélée à une diminution de la symptomatologie dépressive (Ruhé et al., 2007). Ceci soutient l'hypothèse d'un déficit sérotoninergiques et noradrénergiques, qui pourrait conduire au TDC (Barchas & Altemus, 1999). Malheureusement, des études ont montré des limites (manque d'effet thérapeutique, beaucoup d'effet secondaires) concernant l'utilisation des IRSN car 30 % des patients avec TDC ne répondent pas à ce traitement (Hersey et al., 2022).

La DA joue un rôle dans le système de récompense, de motivation, et d'attention qui sont présents dans le TDC. La voie mésolimbique est constituée de neurones dopaminergiques qui assurent le bon fonctionnement du système de récompense et de motivation. Par conséquent, une altération de la transmission dopaminergique dans le TDC va se traduire par un dysfonctionnement des systèmes de récompense provoquant une perte de motivation ainsi qu'une anhédonie alimentaire et sociale (Dixon et al., 2009; Nestler & Carlezon, 2006). En outre, le stress peut déréguler le circuit de la récompense et la transmission DA, ce qui entraîne, par conséquent, des symptômes de TDC (Watt & Panksepp, 2009). Par ailleurs, des dérèglements dans les niveaux de DA sont associés à de l'agressivité et à un manque de concentration retrouvés dans le TDC (Grace, 2016; Seo et al., 2008). Il a été montré que des patients déprimés présentaient une diminution des métabolites de la DA dans le LCR (Hersey et al., 2022). Ainsi, l'amélioration de l'état dépressif chez des patients avec TDC a été corrélée à l'augmentation du transporteur de la dopamine (DAT) (Pizzagalli et al., 2019). De plus, il a été démontré que l'amélioration d'une transmission dopaminergique améliore les troubles cognitifs chez des patients déprimés (Salamone et al., 2016).

- ## Hypothèse du dysfonctionnement de l'axe HPA associé au stress

Dès les années 1970, les évènements stressants de la vie ont été décrits comme facteurs de vulnérabilité et de maintien du TDC (Brown & Harris, 2001). Le stress est la réponse de

l'organisme pour s'adapter à une menace (stimulus) de son environnement et selon Selyes trois stades permettent à l'organisme de réagir dans cette situation (Selye, 1975). D'abord, l'organisme entre dans une phase d'alarme marquée par des manifestations physiologiques (tachycardie, transpiration agitation). Ensuite, quand le stimulus persiste, l'organisme entre dans une phase d'adaptation pour maintenir l'homéostasie. Finalement, l'organisme peut passer dans une phase d'épuisement si le stimulus se maintient et que les ressources de l'individu s'affaiblissent. Ces processus se manifestent par l'activation de deux grands circuits que sont le système nerveux autonome sympathique et le système neuroendocrinien. Le système sympathique dépend de l'action des catécholamines (adrénaline noradrénaline) qui se manifestent au niveau périphérique (dilation des pupilles, augmentation de la pression artérielle, accélération du rythme cardiaque, etc). L'activation du système neuroendocrinien se caractérise par le rôle des glandes corticosurrénales et la production d'hormones corticostéroïdiennes (Tsigos et al., 2000). À la suite d'un stimulus stressant, le Noyau ParaVentriculaire de l'hypothalamus est stimulé et produit de la corticolibérine (CRH, Corticotropin Releasing Hormone). La CRH est libérée dans l'hypophyse et stimule la sécrétion de l'hormone corticotrope (Adreno Cortico Trophic Hormone, ACTH) qui à son tour permet la libération des glucocorticoïdes par les glandes surrénales (cortisol) (Taché & Brunnhuber, 2008). Ce système nommé axe Hypothalamus-Hypophyse-Surrénale (Hypothalamo-Pituitary-Adrenal, HPA) permet de s'adapter au stress. Lorsque le stress est ponctuel et bien géré, l'organisme garde une homéostasie à travers une boucle de rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur l'axe HPA pour normaliser la production de CRH (Sapolsky et al., 2000). Dans le cas d'une mauvaise adaptation au stress, il y a une augmentation du cortisol causée par la dégradation de la boucle de rétrocontrôle négatif en raison d'une défaillance des récepteurs de glucocorticoïdes : ainsi, la boucle de rétrocontrôle se trouve dans l'incapacité de réguler à la baisse la sécrétion du cortisol et la libération du CRH (Nikkheslat et al., 2020). Étant donné que des facteurs de stress provoquent une vulnérabilité au TDC, des altérations neuroendocriniennes se mettent en place à travers une concentration élevée et durable de cortisol chez des personnes souffrant de troubles dépressifs (Carroll, 1982; Lopez-Duran et al., 2009). La normalisation du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA est généralement une condition à la rémission clinique chez les sujets avec TDC. Dans ce cadre, de faibles niveaux de glucocorticoïde dans le sang des patients en rémission ont été soulignés (Kokka et al., 2022).

La réponse au stress dans le système neuroendocrinien chez les adolescents est plus intense que celle des adultes à cause des mécanismes encore immatures de l'axe HPA (Goldman et al., 1973; Romeo et al., 2004). Des expériences de maltraitance infantile participent à la présence des niveaux de cortisol élevés retrouvés chez les adolescents avec TDC (Harkness et al., 2011). Un niveau plus élevé de cortisol chez des adolescents avec TDC léger ayant eu un traumatisme dans l'enfance a été souligné comparé à ceux qui n'ont rien eu au cours de l'enfance (Eiland & Romeo, 2013; D. S. Goldstein, 2010). Cette augmentation des biomarqueurs endocriniens est un indicateur de l'apparition du TDC à l'adolescence (Adam et al., 2010; Matsubara et al., 2006). Pour étayer ce fait, une étude chez les adolescents a montré un niveau élevé de cortisol avant la survenue du TDC par rapport à ceux qui n'ont pas eu de

symptômes (Owens et al., 2014). Ainsi, le niveau élevé de cortisol précède l'apparition du TDC à l'adolescence ce qui en fait un biomarqueur intéressant pour prédire le TDC. Il a été montré un taux élevé de cortisol salivaire chez des adolescents ayant des troubles dépressifs (Dockray et al., 2009; Yonekura et al., 2014). Cependant, d'autres auteurs ont trouvé une diminution des niveaux de cortisol chez des adolescents avec TDC sévère (Harkness et al., 2011). La différence entre les niveaux de réponse du cortisol (réduction, diminution) pourrait s'expliquer par la gravité et/ou la chronicité du trouble chez l'adolescent témoignant de la complexité des effets du stress sur le système endocrinien pendant le TDC (Engel & Gunnar, 2020). Les mécanismes qui interviennent dans les modifications de la fonction de l'axe HPA à l'adolescence sont peu connus. Néanmoins, il y a des interactions entre les hormones endocriniennes et les hormones sexuelles et il est nécessaire de savoir si les dérèglements de l'une sont une cause ou une conséquence des perturbations de l'autre à l'adolescence. Il est apparu chez les adolescents, des concentrations élevées de récepteurs de stéroïdes sexuels liés à l'évolution de l'activité dans l'axe HPA (E. E. Nelson et al., 2005). Une étude sur des rongeurs montre que la libération de corticostérone en réponse à un stress se maintient plus longtemps chez les adolescents comparés aux adultes, certainement modulées par les hormones gonadiques de la puberté (Romeo, 2010).

- ## Hypothèse de la neuroinflammation

Les cytokines sont des molécules classées comme pro ou anti-inflammatoires, sécrétées et libérées par les cellules du système immunitaire. Il a déjà été montré que certaines cytokines pouvaient être impliquées dans les troubles dépressifs (J.-M. Zhang & An, 2007). Les cytokines participent à la communication entre les cellules et en particulier entre le système immunitaire et le système endocrinien (axe HPA) (Kokka et al., 2022). On peut citer la CRP (protéine C-réactive), l'IL-6 et l'IL-1$\beta$ (interleukine) ainsi que le TNF-$\alpha$ (Tumor Necrosis Factor pour facteur de nécrose tumorale alpha) comme marqueurs de l'inflammation. Il a été montré une augmentation de l'IL-6 dans le sang en cas d'exposition à long terme à des évènements stressants à l'adolescence (G. E. Miller et al., 2009). Des taux élevés d'IL-6 ont été retrouvés chez des adolescents ayant vécu de la maltraitance infantile 6 mois avant un début de TDC comparés à ceux qui n'ont rien subi (Miller 2012). Un résultat similaire a été rapporté chez des adolescents sans maltraitance infantile associée à un début ultérieur de TDC sévère (Colasanto et al., 2020). L'IL-1$\beta$ a été la première cytokine retrouvée dans les études à être associée à la réponse au stress et à l'axe HPA ; elle provoque la sécrétion des glucocorticoïdes qui sont impliquées dans les troubles dépressifs (Bernton et al., 1987). Chez des adolescents, des taux plasmatiques élevés de TNF-$\alpha$ ont été associés à des évènements stressants et à la survenue de TDC (Dixon et al., 2009). Il a été montré un taux sanguin élevé de CRP dans une étude chez des adolescents en situation stressante (Fuligni et al., 2009). Aussi, un niveau élevé de CRP a été corrélé à un développement ultérieur de TDC sévère chez des adolescents ayant subi ou non de la maltraitance infantile (Colasanto et al., 2020; G. E. Miller & Cole, 2012). Ces cytokines peuvent être utilisées pour dépister la présence de réponse inflammatoire à la suite

des facteurs de stress car elles stimulent l'inflammation et sont des marqueurs inflammatoires (Häfner et al., 2011). Une inflammation accrue précède le développement du TDC à l'adolescence et peut être considérée comme un facteur de risque dans son développement (Hepgul et al., 2016). Au regard de la survenue du TDC associée au stress ou non, les marqueurs inflammatoires sont utilisés comme biomarqueurs pour prédire une vulnérabilité, un développement et un maintien du TDC à l'adolescence (A. H. Miller & Raison, 2016).

- **Hypothèse glutamatergique**

Le traitement par antidépresseurs du TDC montre une efficacité limitée car seulement un tiers des patients présentent une rémission. Dans le but de palier à cette résistance aux traitements, il est important de cibler d'autres systèmes qui pourraient être dysfonctionnels dans le trouble. Le glutamate (acide aminé) est le principal neurotransmetteur excitateur présent dans les neurones du système nerveux central. L'excès de glutamate montre des propriétés excitotoxiques sur les neurones cibles, ce qui pourrait contribuer à l'émergence de TDC suivant les zones cérébrales touchées (Mlyniec, 2015). Des études ont rapporté des preuves de dysfonctionnements du système glutaminergique chez des personnes dépressives (Grande et al., 2016). Des niveaux élevés de glutamate ont été retrouvés dans des zones cérébrales impliquées dans le TDC et ces niveaux sont corrélés à la fréquence d'échec du traitement par antidépresseurs (Arnone et al., 2015). Par exemple, des niveaux élevés de glutamate ont été mis en évidence en post mortem dans le cortex frontal de personnes atteintes de TDC (Hashimoto et al., 2007). Aussi, un dérèglement de l'expression des gènes liés au glutamate a été observé dans l'hippocampe des patients déprimés (Duric et al., 2013). Les modifications dans le niveau de glutamate sont différentes d'une région à une autre dans le cerveau et sont bien présentes dans le TDC (Sanacora et al., 2008). L'utilisation de la kétamine (antagonistes des récepteurs NMDA, acide N-méthyl-D-aspartique), qui est un modulateur glutaminergique, chez des patients atteints de TDC, a permis une amélioration rapide de la symptomatologie (Iadarola et al., 2015). Il a aussi été observé une augmentation de la neurotransmission glutamatergique chez des personnes déprimées après un traitement par d'autres antidépresseurs (M.-H. Chen et al., 2018; Esterlis et al., 2018; C.-T. Li et al., 2016). Par ailleurs, il a été rapporté des niveaux normaux de glutamate chez des patients en rémission de TDC (Bhagwagar et al., 2007; Hasler, Neumeister, et al., 2005). L'augmentation du glutamate dans un état dépressif peut être restauré et normalisé, et l'amplitude de cette normalisation est corrélé avec la réduction de la symptomatologie (Michael et al., 2003; Pfleiderer et al., 2003).

- **Hypothèse de la plasticité neuronale**

La plasticité neuronale est la réorganisation structurelle et fonctionnelle des réseaux de neurones du système nerveux. Elle est dépendante des expériences de vie de l'individu, de l'âge et de la capacité de plasticité des régions concernées selon le stade de développement. Les stimuli négatifs tels que le stress, la douleur, les troubles cognitifs et l'anxiété peuvent entraîner des troubles dépressifs induits par une altération de la plasticité neuronale (A. H. Miller & Raison, 2016). Pour favoriser la neuroplasticité, un facteur neurotrophique dérivé du cerveau (Brain-Derived Neurotrophic factor en anglais, BDNF) permet la survie des neurones existants et encouragent la croissance et la différenciation de nouveaux neurones et synapses (Acheson et al., 1995). En effet, une réduction de l'expression de BDNF dans le cerveau induit une baisse de la neuroplasticité et favorise la survenue du trouble dépressif. Il a été rapporté une baisse des taux sériques de BDNF chez des patients adultes avec TDC, preuve de son implication dans ce trouble (Monteleone et al., 2008). Les antidépresseurs monoaminergiques peuvent améliorer la plasticité synaptique induite par des facteurs de stress. Ainsi, il a été montré chez le rat adulte, que la fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), régule la plasticité neuronale en atténuant les symptômes dépressifs (Djordjevic et al., 2012). De plus, les traitements psychothérapeutiques (remédiation cognitive) ainsi que des interventions par neuromodulation favorisent la libération du BDNF ce qui améliore la neuroplasticité et permet la réduction des symptômes dépressifs (Fisher et al., 2016; Shang et al., 2016)

Chez les adolescents, la maturation du cerveau se fait d'une manière dépendante de la région c'est-à-dire que certaines régions comme l'hippocampe et l'amygdale (système limbique) sont matures dès l'adolescence alors que les régions corticales n'atteignent la maturité qu'à l'âge adulte (Giedd et al., 1999; Sydnor et al., 2021). L'état de plasticité neuronale est accru à l'adolescence et confère aux régions corticales qui ne sont pas matures une sensibilité plus élevée aux facteurs environnementaux (Cui et al., 2020; Larsen & Luna, 2018; Lupien et al., 2009). La conséquence est une augmentation de la probabilité de développer un trouble dépressif avec une variation importante dans les volumes cérébraux corticaux et un dysfonctionnement dans la connectivité structurelle et fonctionnelle entre le système limbique et cortical (Hanson et al., 2019; Harkness et al., 2006; Wade et al., 2019; D. G. Weissman et al., 2020). Ainsi, lorsque des adolescents ont eu une exposition prolongée au stress dans l'enfance, ils peuvent présenter une connectivité plus dense entre le système limbique (en raison de sa maturité) et cortical due à la plasticité neuronale (Gee, Humphreys, et al., 2013; Herzberg et al., 2021; J. G. Miller et al., 2020; Silvers et al., 2016). Pour les auteurs, cela relève d'une réorganisation neuronale permettant à l'adolescent de donner une réponse adaptative afin de répondre aux exigences environnementales (Callaghan & Tottenham, 2016; Tottenham, 2015). Dans ce contexte, des adolescents présentant des modèles plus matures de connectivité corticolombique ont un faible niveau de symptômes d'internalisation (humeur dépressive, anxiété) (Brieant et al., 2021; Gee, Gabard-Durnam, et al., 2013).

- **Hypothèse de la neurogenèse**

L'hippocampe reste au cœur de plusieurs théories pouvant expliquer l'éthiopathologie des troubles dépressifs. Dans un premier temps, il avait été admis que le cerveau adulte était dans l'incapacité de produire de nouveaux neurones. Mais des études chez le rat et le cobaye adulte ont permis d'observer de nouvelles cellules dans l'hippocampe (Altman & Das, 1965). Ce phénomène nommé neurogenèse est l'ensemble des processus conduisant à l'intégration fonctionnelle de nouveaux neurones qui vont s'intégrer au sein des réseaux neuronaux préexistants (Toni & Schinder, 2015). Alors que certains auteurs ont prouvé l'existence de la neurogenèse hippocampique chez les humains tout au long de la vie, d'autres auteurs ont trouvé des résultats contradictoires (Boldrini et al., 2018; Moreno-Jiménez et al., 2019). Ces derniers postulent qu'il y a peu, voire pas, de neurogenèse dans le cerveau humain adulte après des études post-mortem (Duque & Spector, 2019; Sorrells et al., 2018). Ces différences d'affirmations peuvent être dues aux écarts entre les méthodologies sur le traitement des échantillons post-mortem humains.

L'hypothèse neurogénique du TDC postule une altération de la neurogenèse hippocampique lors d'un état dépressif (Jacobs et al., 2000; Petrik et al., 2012). Il a été montré chez des souris adultes exposé à un paradigme de stress chronique léger imprédictible (modèle qui induit un phénotype dépressif chez les rongeurs) une perturbation de l'activité de l'axe HPA associé à une réduction de la neurogenèse hippocampique (Surget et al., 2011). La diminution de la neurogenèse est en général associée à l'atrophie du volume hippocampique observée dans le cerveau des patients avec TDC en post-mortem (Schoenfeld et al., 2017). Par exemple, des patients adultes souffrant de TDC présentent une réduction du volume de l'hippocampe en corrélation avec une réduction de la neurogenèse (Malykhin et al., 2010). Cette réduction a été observée chez des personnes ayant vécu des évènements stressant associés aux développements de symptômes dépressifs (Belleau et al., 2019). En effet, l'exposition à des évènements de vie stressante a des effets néfastes sur la neurogenèse hippocampique et induit une susceptibilité aux TDC (Lucassen et al., 2020; Surget & Belzung, 2022). Il est à noter que seule la suppression de la neurogenèse hippocampique ne provoque pas de TDC car elle doit être accompagnée d'un stimulus négatif tel que le stress pour avoir un effet délétère (Petrik et al., 2012; C. Zhao et al., 2008), ce qui rend le rôle du stress central important dans l'hypothèse de la neurogenèse hippocampique. Il a été découvert il y deux décennies dans les modèles de dépression chez les rongeurs que les antidépresseurs pouvaient augmenter le nombre de cellules granulaires nouvellement nées, améliorer la neurogenèse et réduire les symptômes dépressifs (Kozareva et al., 2019; Malberg et al., 2000). Plus précisément, un traitement à la fluoxétine a permis la régulation de l'axe HPA à travers l'amélioration de la neurogenèse et a permis de traiter les effets comportementaux induit par un stress chronique léger imprédictible chez la souris (Surget et al., 2011). Au-delà des traitements AD, une stratégie d'augmentation de la neurogenèse a été induite par la délétion du gène pro-apoptotique Bax des progéniteurs neuraux suite à l'action du tamoxifène

dépendant de la recombinase CreERT2 dans un modèle de souris, a atténuée des symptômes dépressifs (Culig et al., 2017; Eliwa et al., 2021).

La contribution de la neurogenèse dans la symptomatologie dépressive a été largement étudiée chez les adultes, mais moins chez les adolescents. Chez des rongeurs à l'adolescence, le taux de neurogenèse hippocampique est initialement plus élevé qu'à l'âge adulte. Dans ce contexte, une étude sur les souris a montré une réduction de 75 % des nouveaux neurones entre J30 (adolescence) et J120 (âge adulte) (He & Crews, 2007). Même si le taux de neurogenèse est plus élevé à l'adolescence, la grande susceptibilité aux facteurs de stress rend ce stade plus vulnérable au TDC. Aussi, un déficit en neurogenèse durant l'adolescence représente un facteur de vulnérabilité à la survenue et au développement des troubles dépressifs (Hueston et al., 2017). Par conséquent, un isolement social (stress) chez des souris adolescentes entraîne un déficit dans la neurogenèse associée à des symptômes dépressifs (Harris et al., 2022). Les recherches sur le traitement antidépressif de la TDC à l'adolescence ont montré des effets sur la neurogenèse hippocampique. On a observé une augmentation de la neurogenèse lors d'un traitement à la fluoxétine à la suite du TDC chez des rats à l'adolescence (Klomp et al., 2014). Cependant les mécanismes et fonctions par lesquelles les antidépresseurs régulent les symptômes restent à définir pour mieux comprendre l'implication réelle de la neurogenèse dans le TDC à l'adolescence (Kozareva et al., 2019).

Certains facteurs comme l'environnement enrichi, l'exercice physique, les tâches cognitives ainsi que d'autres stimuli positifs peuvent favorablement moduler les processus de neurogenèse (Kozareva et al., 2018). Même si le dysfonctionnement de la neurogenèse hippocampique participe à la pathophysiologie dépressive, elle ne semble pas en être la seule cause (Dean & Keshavan, 2017). En effet la libération excessive des glucocorticoïdes (axe HPA) est impliqué dans le TDC et régule à la baisse la prolifération et la survie des neurones (Fitzsimons et al., 2016). Les processus aussi complexes soient-ils s'influencent mutuellement pour établir l'éthiopathogenèse de la dépression.

## • Hypothèse des circuits de la récompense

Les altérations neuronales associées au TDC chez l'adolescent sont similaires à celles de l'adulte (Lewinsohn et al., 2003). L'étude sur les animaux a permis d'identifier différentes régions cérébrales où se produisent ces changements, changements que l'on retrouve dans les études d'imagerie cérébrale chez l'homme (Steinberg et al., 2015). Deux circuits neuronaux sont spécifiquement liés au risque du TDC à l'adolescence. Il s'agit du système de réponse aux récompenses et de celui de réponse au danger (axe HPA) (Feder et al., 2009; Forbes & Dahl, 2005).

La recherche de récompense est un comportement typique de l'adolescence (E. E. Nelson et al., 2005). Les régions impliquées dans le TDC à travers ce processus sont le striatum ventral (noyau accumbens) et sa connexion au CPF (Thapar et al., 2012). Le CPF présente encore un développement et une maturation importante de ses connexions et microcircuits à l'adolescence. Cela entraîne un risque de plus grande vulnérabilité pour les atteintes

fonctionnelles associées au CPF, et pouvant affecter notamment les fonctions exécutives, les comportements dirigés vers un but, la prise de décision et une vulnérabilité accrue au TDC (Davey et al., 2008a).

Les régions mésocorticolimbiques (aire tegmentale ventrale, nucleus accumbens) sont également partie prenante des circuits de la récompense (Conley & Rudolph, 2009; Gogtay et al., 2004; J. K. Morgan et al., 2013). Il a notamment été suggéré que le déficit de ce circuit dans le TDC à l'adolescence semble s'expliquer par une différence de maturation (mature vs non mature) entre le système mésolimbique et préfrontal. En effet, il a été montré que le système mésolimbique est plus mûr dans le cerveau de l'adolescent par rapport au CPF notamment dans son engagement dans les comportements liés à la récompense et à la prise de décision (Thapar et al., 2012). Le CPF module chez l'adulte la prise en compte de la valeur subjective d'une récompense par le nucleus accumbens lors de la prise de décision. Ce rôle modulateur préfrontal est encore réduit et sous-optimal à l'adolescence (Casey et al., 2008). Ainsi, le développement fonctionnel des circuits cérébraux et particulièrement du CPF à l'adolescence peut favoriser le risque d'un dysfonctionnement de la réponse neuronale dans la recherche de récompense, ce dernier pouvant être un marqueur dans la survenue de troubles dépressifs à l'adolescence (Bress et al., 2013). En effet, il a déjà été trouvé une activité neuronale du striatum ventral et du CPF réduite pendant des tâches impliquant des récompenses chez des personnes souffrant de TDC et chez des personnes à risque (parents déprimés) (Forbes et al., 2009).

Certains éléments comme le stress chronique et aigu peuvent participer dans la mise en place du déficit du système de récompense et l'interaction de ces facteurs peut participer au déclenchement d'un TDC à l'adolescence.

# V- Facteurs de vulnérabilité à l'épisode dépressif caractérisé à l'adolescence

## 1) Stress

Le stress est une réponse du sujet à la suite d'une demande exercée sur cet organisme. En fonction des capacités d'adaptation de l'individu, la réponse au stress est constituée des réponses émotionnelles, cognitivo-comportementales et biologiques (McEwen, 2007). Les facteurs de stress jouent un rôle primordial dans le développement du TDC à l'adolescence. La grande majorité des patients dépressifs ont été confrontés à un évènement de vie stressant le mois avant la survenue du TDC (I. M. Goodyer, 2001). On observe une augmentation des symptômes dépressifs à la suite de facteurs de stress (Levinson et al., 2019). La relation entre le stress et la dépression n'est pas unilatérale, elle est bidirectionnelle. En premier lieu, il y a des facteurs de stress qui contribuent aux troubles dépressifs. Ensuite l'état de dépression peut engendrer chez l'individu des conditions de vie stressantes qui à leur tour peuvent

induire une augmentation de la symptomatologie dépressive (C. Hammen, 1991; Rudolph & Hammen, 1999; Williamson et al., 1995). Une étude chez des adolescents a montré que la présence de symptômes dépressifs prédit une augmentation des facteurs de stress. En retour, la manifestation de ce dernier est associée à une évolution critique des symptômes dépressifs (Grant et al., 2011). Des résultats semblables ont été retrouvés chez des individus âgés entre 8 et 14 ans, preuve de la relation bidirectionnelle entre les facteurs de stress et la gravité de la symptomatologie dépressive. Plus l'individu est soumis à des évènements stressants, plus la sortie du trouble est retardée et plus la possibilité de rechute augmente (Paykel, 2001). Dès la puberté, il y a un accroissement des évènements de vie stressants dû aux changements développementaux, ce qui entraîne une augmentation du risque d'apparition du TDC et une amplification de la symptomatologie dépressive (Caspi & Moffitt, 1991; Graber et al., 2018). Les facteurs de stress sont plus présents chez les filles que les garçons à cause des distinctions morpho-physiologiques et des remaniements cognitif, émotionnel, social (Hankin et al., 2004). Dès lors, il est noté l'émergence de la différence de genre qui existe dans le TDC. Le stress chronique est corrélé avec une symptomatologie dépressive importante et une fréquence élevée de rechutes (Leskelä et al., 2006; Tennant, 2002). Les interactions sociales qui s'établissent entre pairs à l'adolescence et qui participent au développement de l'autonomie et de l'indépendance vis-à-vis des parents semblent être des facteurs de stress interpersonnel (Rudolph, 2008). Le rejet et la victimisation par les pairs sont associés à une symptomatologie dépressive car les adolescents sont sensibles aux facteurs de risques sociaux (Sisk & Foster, 2004). Le type et la durée du facteur de stress peuvent aussi influencer l'épisode dépressif. Le stress joue un rôle central dans l'apparition du TDC à l'adolescence et ceci confirme qu'il est intéressant de l'examiner comme facteur de vulnérabilité aux troubles dépressifs chez l'adolescent (Auerbach et al., 2011; Lewinsohn et al., 1999; Monroe & Harkness, 2005; Rudolph, 2008).

Étant donné que l'homme est un être social, l'environnement social constitue sa plus grande source de stress. Aussi, les évènements de vie positifs peuvent aider à empêcher la survenue du TDC, améliorer une symptomatologie dépressive et ainsi fournir une protection contre le développement et/ou la récidive (Paykel, 2001). Chez l'adolescent, les expériences sociales positives (l'approbation et le soutien social) peuvent protéger contre les facteurs de stress qui entraînent le TDC (Sisk & Foster, 2004). L'absence et/ou la résistance au stress peuvent également protéger d'une survenue du TDC (Kendler & Halberstadt, 2013).

En résumé, une seule théorie ne permet pas d'expliquer la survenue du TDC. Il faut une association de plusieurs facteurs pour expliquer la cause du développement du TDC. Une interaction entre les facteurs génétiques, environnementaux, endocriniens, immunologiques, monoaminergiques, glutamatergiques, neurogéniques et de neuroplasticité contribuent au développement du trouble et expliquent la pathogenèse du TDC. Les facteurs de stress environnementaux agissent particulièrement par l'intermédiaire des processus héréditaires, du système endocrinien ainsi qu'inflammatoire et initient des changements structurels et fonctionnels dans les zones cérébrales (neuroplasticité). Finalement, la mise en place et le déroulement de tous ces mécanismes dans différentes configurations se manifeste par des

symptômes caractéristiques du TDC (Sharpley & Bitsika, 2010). Néanmoins, ces éléments restent insuffisants dans la compréhension, la prévention et le traitement du trouble de manière personnalisée. Pour s'en approcher, l'observation de la variabilité interindividuelle pourrait permettre de catégoriser les profils à risques afin d'avoir une meilleure connaissance du trouble.

## 2) Caractérisation interindividuelle

### a) Traits de personnalités et évolution vers un épisode dépressif caractérisé chez l'homme

Nous avons pu voir précédemment que des facteurs génétiques ou environnementaux, des mécanismes biologiques ainsi que leurs différentes interactions sont impliqués dans la survenue des troubles dépressifs. Une autre donnée permettant de détecter et de prédire ce trouble est, la connaissance des traits de personnalité. La personnalité est l'ensemble des caractéristiques et/ou des qualités qui décrivent, expliquent les schémas de pensées, de comportement et forment le caractère d'un individu (Gosling, 2001). L'identification des différents types de personnalités associée à la dépression utilise une approche centrée sur la personne pour permettre de comprendre l'étiologie du trouble, distinguer les profils à risque, mettre en place des préventions plus ciblées voire individualisées. En effet, l'adolescence est une fenêtre sensible durant laquelle il y a un ajustement et un développement de la personnalité. Cette dernière influence l'exposition au stress ainsi que la réponse au stress. L'élaboration de traits de personnalité révèle des différences individuelles et des profils comportementaux différents. Ces différences basées sur la manifestation du comportement individuel restent relativement stables dans le temps, (Forkosh et al., 2019). Les modèles d'études de personnalité fournissent un échantillon de traits qui sont corrélés aux degrés de gravité des symptômes dépressifs (Klein et al., 2011; McIntyre et al., 2020) et peuvent également fournir des phénotypes de vulnérabilité pour ce trouble. Le lien entre les traits de personnalité et le risque de développer des symptômes dépressifs a été exploré (Allen et al., 2018; Beck, 2008; Foster & MacQueen, 2008). En général, les traits qui englobent l'émotivité négative sont liées à la dépression (Clark et al., 1994; Widiger & Smith, 2008). Issues du modèle à cinq facteurs aussi appelée théorie « Big Five », cinq types de personnalités chez les adolescents et les adultes sont généralement distingués (McCrae & John, 1992). L'extraversion, est la tendance à s'engager dans les comportements sociaux, à éprouver des humeurs positives fréquentes, et avoir une sensibilité à la récompense qui entraîne l'affect positif. L'amabilité, est la capacité d'interaction sociale, et définit une personne ayant une volonté de contact c'est-à-dire des caractéristiques sociables et empathiques. L'ouverture, c'est la recherche et le traitement de nouvelles informations par un individu. L'esprit consciencieux, concerne les aspects d'organisation et de motivation d'un individu. Le névrosisme (narcissisme) représente l'incapacité à faire face aux émotions négatives, c'est

une sensibilité aux signaux négatifs entraînant une susceptibilité accrue à ressentir des affects négatifs. Il se caractérise par une instabilité émotionnelle, une tension et une tendance générale à éprouver très facilement des émotions négatives. La combinaison de certains de ces traits à différents degrés permettra de déterminer si le profil comportemental est associé à une survenue du TDC. En effet, l'extraversion, le névrosisme et l'esprit consciencieux sont concomitants avec l'apparition des troubles dépressifs à l'adolescence (Klimstra et al., 2010).

Deux types de personnalités sont identifiés parmi les personnes ayant différents niveaux de prédisposition au TDC : le type de personnalité vulnérable avec un névrosisme élevé, une faible extraversion ainsi qu'un faible esprit consciencieux et le type de personnalité résilient avec un névrosisme faible, et un taux élevé d'extraversion, d'amabilité et d'esprit consciencieux (Wardenaar et al., 2014). Dans les populations en bonne santé, les traits de personnalités liés au symptômes dépressifs sont : l'extraversion, le névrosisme, l'esprit consciencieux (Hakulinen et al., 2015). Le type vulnérable est associé à un TDC résistant aux traitements (S.-Y. Kim et al., 2016). Des résultats d'études soutiennent l'idée selon laquelle un névrosisme élevé et une faible extraversion sont liés à l'apparition, à l'évolution, et à la réponse au traitement de la dépression dans différents âges (Berlim et al., 2013). Dans ce contexte, une étude longitudinale en population générale a montré que des adolescents/jeunes adultes ayant un type de personnalité vulnérable, présentent un taux élevé des traits de névrosisme, d'extraversion et d'esprit consciencieux. Ces adolescents développent plus tard les taux de dépression sous syndromique les plus élevés et des symptômes dépressifs les plus sévères par rapport à d'autres combinaisons de types de personnalité. En revanche les adolescents avec le type de personnalité résiliant présentent un faible taux de névrosisme, d'extraversion et d'esprit consciencieux et présentent des symptômes dépressifs très faibles et un taux de dépression sous syndromique très faible qui est identique aux autres types de personnalités sans risque (Y. Li et al., 2020).

Une autre composante de la personnalité qui est liée au TDC est le trait d'anxiété. Le trait d'anxiété qui est très communément retrouvé dans le TDC est différent des troubles d'anxiété et représente un facteur de risque de survenue et de développement du TDC (Sandi & Richter-Levin, 2009). Il est souvent associé au névrosisme qui a été mesuré dans le modèle à cinq facteurs. Dans ce contexte, le trait névrosisme-anxiété va constituer une phase prodromique qui annonce l'installation et la manifestation du trouble. Ce trait est un facteur de vulnérabilité au développement du TDC aussi bien à l'âge adulte qu'à l'adolescence (Compas et al., 2004; Krueger, 1999). Lorsqu'il est associé aux évènements de vie stressants, les individus ayant ce trait présentent des symptômes dépressifs plus sévères. Indissociable de l'anxiété, il y a le trait de sensibilité à l'anxiété qui est la peur de l'anxiété et de sensations liées à l'anxiété. Il a été démontré des niveaux accrus de sensibilité à l'anxiété chez des personnes (à partir de 18 ans) présentant des troubles dépressifs sévères (McIntyre et al., 2020). Le névrosisme associé à une dérégulation émotionnelle, un trait qui comprend la recherche de nouveauté, et les distorsions cognitives, prédictifs du trouble dépressif a également été décrit (Livesley et al., 1998; W. Wang et al., 2004).

Les facteurs cognitifs représentent une composante des traits de personnalité qui reflètent des différences individuelles plus ou moins stables. Les quatre facteurs de vulnérabilité cognitive qui ont été les plus étudiés sont le style inférentiel négatif ou impuissance acquise, les attitudes dysfonctionnelles, la tendance à ruminer, et l'autocritique (Blatt & Zuroff, 1992). Le style inférentiel négatif est la tendance à faire des attributions internes (« c'est ma faute »), stables (« cela arrivera toujours ») et globales (« cela affectera toute ma vie ») sur la cause des évènements de la vie, à en déduire des conséquences négatives (« d'autres mauvaises choses vont m'arriver ») et des caractéristiques de soi (« quelque chose ne va pas chez moi »). Ces individus ont un risque élevé de TDC comparés à ceux ayant des traits qui vont dans le sens d'attribution externes, instables et spécifiques sur les évènements de la vie (Stange et al., 2013). Les attributions négatives en combinaison avec les évènements négatifs peuvent prédire l'augmentation de la symptomatologie dépressive chez les adolescents (Hankin et al., 2001; Southall & Roberts, 2002). Les attitudes dysfonctionnelles se traduisent chez les individus par la recherche d'approbation de l'autre pour définir sa valeur. Elles interfèrent avec les évènements stressants de vie pour prédire le TDC. La rumination est un mode de pensée abstrait qui décrit un processus cognitif dans lequel les individus se concentrent sur les significations et conséquences de leur humeur dépressive. Elle est associée à l'évitement de l'expérience qui est une tentative d'éviter de ressentir les émotions, les pensées et les sentiments indésirables ainsi qu'à l'inquiétude et au névrosisme tous associés au TDC (Spinhoven et al., 2016). Lorsque les individus développent un TDC, les symptômes sont sévères et persistants (R. J. Park et al., 2004). Ces facteurs représentent des marqueurs de trait et prédisent les symptômes dépressifs à l'adolescence. L'autocritique est la tendance à être préoccupé par les événements liés à soi, les questions relatives à soi, à sa propre compétence et valeur. Ces personnes ont des traits de baisse d'estime de soi, de culpabilité quand ils ne répondent pas aux attentes. Tous ces facteurs cognitifs confèrent une vulnérabilité aux TDC aussi bien chez les adultes que chez les adolescents (Hankin, 2015; Ingram et al., 1998; Southall & Roberts, 2002). Ils sont également associés à la survenue d'évènements négatifs pour prédire l'augmentation des symptômes de la TDC chez les adolescents entre 10 et 14 ans. Des études formulent une hypothèse développementale selon laquelle la vulnérabilité cognitive qui se met en place à adolescence serait identifiée comme un risque de dépression. En effet, chez l'enfant, les facteurs de vulnérabilité seraient variables et non consolidés ce qui a pour conséquence plus tard de favoriser le développement de traits de personnalités à partir d'un schéma de pensées négatives. En d'autres termes, la vulnérabilité cognitive émerge et s'établit de façon stable à l'adolescence en devenant des traits cognitifs de survenues de TDC (Hankin, 2008). Il a été montré chez des adolescents au collège, un schéma de pensées négatives (le style inférentiel négatif, les attitudes dysfonctionnelles) variables comparées à des adolescents au lycée qui présentaient une stabilité cognitive en cohérence avec les traits de personnalité qui se construisent normalement à cette période (Hankin, 2015).

En résumé, une faible extraversion liée à l'affectivité positive, un névrosisme élevé lié à l'affectivité négative, un niveau faible d'esprit consciencieux, les attitudes dysfonctionnelles,

la rumination, l'inférence négative, l'autocritique liée à des processus cognitifs négatifs sont tous des prédicteurs de survenue et de développement du TDC à l'adolescence (J. R. Cohen et al., 2019; T. R. Goldstein et al., 2018).

## b) Phénotype normal et susceptibilité à développer un épisode dépressif caractérisé chez le rongeur

Dans le cadre de la compréhension des différences individuelles qui précipitent la survenue des TDC, la recherche préclinique se base sur différents phénotypes (traits de caractère) chez les animaux (Fawcett & Frankenhuis, 2015). En effet, l'observation du tempérament s'avère utile aussi bien chez l'homme que chez l'animal car les variations individuelles sont présentes chez les animaux qui sont utilisés dans l'étude des maladies mentales. L'adolescence est une phase de sensibilité développementale au cours de laquelle le phénotype considéré comme l'expression des traits s'ajuste selon les conditions environnementales. L'étude des traits de caractère chez l'animal peut être catégorisée selon 5 traits non exhaustifs que sont la timidité-audace, l'exploration, l'activité, la sociabilité et l'agressivité (Réale et al., 2007). La timidité-audace est la réaction qui peut survenir face à une situation à risque (la rencontre d'un prédateur par exemple). L'exploration est la réaction devant une nouvelle situation (lieu, nourriture, objet). Les deux traits peuvent interagir dans le cas où l'animal se retrouve dans un nouvel environnement avec une cible perçue comme un prédateur. L'exploration peut être liée à un état affectif positif qui implique la recherche active d'informations et aussi à un affect négatif dans le cas où l'animal perçoit une incertitude, un danger. Une étude chez des souris a montré que le profil d'exploration élevé (nouvel environnement et nouvel objet) est lié à un affect négatif pouvant s'expliquer par leurs difficultés à faire face à la nouveauté. Elles augmentent leur exploration dans un endroit perçu comme perpétuellement menaçant dans le cas d'un manque de flexibilité comportementale ou dans le but de se rassurer face à leurs tendances à exprimer des états affectifs négatifs (Verjat et al., 2021). Ces caractéristiques comportementales retrouvées chez les souris s'apparentent au tempérament impliqué dans la dépression chez l'humain (Kazlauckas et al., 2005). L'activité est la capacité de mouvement retrouvée chez l'animal incluant le niveau de locomotion. Elle se mesure dans un environnement familier et non risqué pour éviter l'interférence des 2 traits cités plus haut. Le comportement social a été défini comme une mesure importante dans le phénotype chez l'animal. La sociabilité est la réaction de l'animal en présence d'un congénère (à l'exclusion des comportements agressifs). Elle s'exprime comme une tendance à initier ou accepter de manière active un contact social avec un congénère neutre (Tõnissaar et al., 2008). Les animaux sociables recherchent la présence du congénère, tandis que les individus non sociables évitent le congénère. L'agressivité est la réaction de conflit voire d'attaque que l'animal engage envers ses congénères, ayant pour conséquence un combat sérieux par opposition au combat ludique. Ces caractéristiques de traits classifiées chez le rongeur peuvent prédisposer au TDC. Ainsi, un profil avec un comportement asocial et une agressivité

élevée, sont des prédicteurs d'une survenues de TDC à l'adolescence (Iñiguez et al., 2014; Teixeira et al., 2014). Le dysfonctionnement social est une manifestation dans le TDC et son recouvrement constitue un critère de rémission (Vialou et al., 2014).

D'autres traits basés sur l'état émotionnel peuvent refléter la présence ou le risque de symptômes dépressifs (Boissy & Erhard, 2014). Comme chez l'humain, des modèles stipulent que le trait d'anxiété est un facteur de vulnérabilité pour développer les troubles dépressifs chez les rongeurs (Hettema, 2008; Kendler et al., 2004; Merikangas et al., 2010). Des souris ayant un polymorphisme du gène de transporteur de la sérotonine (5-HTT, SLC6A4) qui est lié à un névrosisme élevé, ont un comportement dépressif accru à la suite de l'exposition répétée à un stress (X. Zhao et al., 2019). Il a été trouvé une interaction entre l'anxiété et l'exploration à travers le profil comportemental qui combine une forte anxiété associée à une faible capacité d'exploration comme prédicteur de vulnérabilité à développer un TDC (Lara & Akiskal, 2006). Une étude chez le rat a montré la combinaison des traits d'anxiété et d'exploration associés aux développements de TDC. Les animaux avec une forte anxiété et une faible exploration ont développé des symptômes de type dépressif, tandis que ceux avec un faible niveau d'anxiété et une faible exploration ont montré une résistance au TDC. Un autre trait de caractère comme la recherche de nouveauté, peut prédire la vulnérabilité au TDC (W. Wang et al., 2004). La recherche de nouveauté est exprimée par la curiosité, l'impulsivité, l'évitement des signaux de punition et une réponse d'approche à la nouveauté et à la récompense (Kazlauckas et al., 2005). Par exemple la réactivité à la nouveauté chez les rats est associée à la survenue du TDC. Plus précisément, une faible réactivité à la nouveauté est corrélée avec une grande vulnérabilité (Duclot et al., 2011). Les traits comportementaux affectent la façon dont l'animal est en interaction avec son environnement et a une implication dans la survenue du TDC. Le phénotype chez l'animal, en particulier à l'adolescence, de ce trouble constitue un sujet d'étude qui doit être approfondi pour une meilleure prise en charge.

# VI- Traitements liés à l'épisode dépressif caractérisé à l'adolescence

La compréhension des causes du TDC permettra la mise en place d'une bonne prise en charge. En effet l'efficacité des différents traitements du TDC à l'adolescence se heurte à des difficultés, ce domaine n'ayant pas progressé ces dernières années. Des ''Etudes Randomisées Contrôlées'' (ERC) et des méta-analyses, indiquent qu'au moins 40 % des adolescents atteints ne montrent pas de signe d'amélioration clinique à la suite du traitement (Brent et al., 2008a; March et al., 2004; Tsapakis et al., 2008). Une compréhension plus élargie des mécanismes qui sous-tendent son apparition permettra de faire progresser la connaissance des stratégies pour une meilleure efficacité du traitement et une prévention efficiente à l'adolescence. Ainsi, différentes sortes de traitement seront adaptées, selon le profil comportemental, environnemental et social de l'individu, en adéquation avec sa symptomatologie dépressive.

Dès lors, les interventions seront personnalisées avec une mise en place en amont de marqueurs de prédiction du taux de réponse à un traitement. Actuellement, plusieurs types de prise en charge sont utilisés, pour soigner la maladie. Il s'agit des traitements pharmacologiques par antidépresseurs (AD), des traitements psychothérapeutiques et des interventions par neuromodulation. Il faut noter que la haute autorité de santé recommande la psychothérapie seule en traitement de première intention chez les adolescents (*Manifestations dépressives à l'adolescence*, s. d.). Les directives cliniques recommandent une combinaison de la psychothérapie et des AD (Birmaher et al., 2007; Lewandowski et al., 2013).

## 1) Approche pharmacologique

Les AD ne sont pas des traitements de première intention chez les adolescents avec TDC et sont prescrits selon le niveau d'intensité et les antécédents. En effet, les ADs sont inutiles en cas de TDC léger mais lors du trouble modéré voire sévère, ils peuvent convenir aux soins et sont donc largement utilisés (Bachmann et al., 2016; World Health Organization, 2017). Ceci est cependant controversé. Par exemple des études estiment à 40 % environ le taux d'adolescents avec TDC, chez lesquels le traitement par AD est inefficace (Brent et al., 2008b; Emslie, 2012).

Les ADs de première génération ont été découverts dans les années 60 et comprennent : l'imipramine, la désipramine et la nortriptyline (ces deux derniers ont été retirés du marché). Ce sont des AD tricycliques qui agissent comme des inhibiteurs de la recapture de certains neurotransmetteurs que sont la sérotonine et la noradrénaline, par les cellules nerveuses. Une autre classe de molécules comptait parmi les ADs de première génération : les inhibiteurs de la monoamine oxydase tels que l'iproniazide. Les AD tricycliques augmentent la concentration des neurotransmetteurs monoaminergiques ce qui permet une réduction des symptômes (Gr, 2012). Ils se sont avérés d'une efficacité limitée dans le traitement de TDC chez les adolescents contrairement aux adultes (Hazell et al., 2002; Undurraga & Baldessarini, 2017). Des chercheurs ayant traité des adolescents malades avec ces ADs n'ont observé aucune réduction des symptômes (Teng et al., 2022). De plus, ils induisent beaucoup d'effets secondaires qui affectent négativement l'individu et aggravent le TDC (Kelly et al., 2008).

Cependant, les ISRS de la deuxième génération mis sur le marché dans les années 80 comme la fluoxétine (Prozac), l'escitalopram (Lexapro), le citalopram (Celexa), la venlafaxine (Effexor), la sertraline (Zoloft) et la paroxétine (Deroxat) sont plus efficaces. Les ISRS bloquent la recapture de la sérotonine au niveau des cellules présynaptiques. Le résultat est une augmentation de la sérotonine qui se lie aux récepteurs postsynaptiques (Gr, 2012). Ces ADs sont recommandés en premier traitement pharmacologique, spécifiquement la fluoxétine pour les TDC modérés à sévères chez les adolescents (Health, 2005; Hetrick et al., 2007). Des ERCs ont révélé l'efficacité de la fluoxétine et de l'escitalopram (Emslie et al., 2009; I. Goodyer et al., 2008; March et al., 2004). Une revue basée sur des ERCs et appuyée par des preuves cohérentes indique que la fluoxétine est le seul AD assez efficace dans la diminution des symptômes chez les adolescents (Hetrick et al., 2007).

Un effet bénéfique de l'utilisation des ADs chez les patients adolescents peut être atteint après une durée d'utilisation allant de six à huit semaines pour certains auteurs. Pour d'autres, le traitement devrait se poursuivre six mois après une rémission chez les adolescents. Une étude a comparé un groupe d'adolescents avec fluoxétine (poursuite du traitement) et un groupe avec placebo (cessation du traitement) après une rémission des deux groupes. Il a été trouvé un taux de rechute élevé et un délai de rechute court parmi le groupe placebo avec un taux de 34 % contre 60 % pour le groupe fluoxétine qui a été moins susceptible à la survenue d'une récidive (Emslie et al., 2004). En général, pour diminuer le risque de récidive, l'utilisation de l'AD est recommandée sur une période d'un an (Birmaher et al., 2007).

Lorsque le taux de réponse d'un AD est faible, certains praticiens ajoutent une seconde molécule (le lithium ou le bupropion) même si cette stratégie est discutable (Dwyer et al., 2020). Le plus efficace est de changer d'AD (ISRS) plutôt que de faire un ajout et dans une étude qui a changé d'AD chez les adolescents avec TDC, il a été noté une réduction de la symptomatologie dépressive comparée à ceux traités avec deux ADs (Brent et al., 2008b). Une difficulté face à l'utilisation des ADs est la présence d'effets secondaires comme l'insomnie, l'agitation, les symptômes hypomaniaques, le manque d'appétit, la perte/gain de poids et surtout un risque élevé de pensées lugubres et de suicide chez les adolescents (Cipriani et al., 2016; Ferguson, 2001). Il a été trouvé une corrélation significative entre l'utilisation des ADs et le risque de suicide surtout chez les adolescents (Hetrick et al., 2007). Par exemple, la venlafaxine est fortement associée à un risque accru de suicide. Cependant, les bénéfices d'utilisation sont plus élevés que les risques. De plus, le TDC non traité est fortement associé au risque de suicide ; il est donc obligatoire d'administrer les soins sous grande surveillance (Bridge et al., 2007; C. L. Fox & Butler, 2009).

Nous avons vu précédemment l'implication du système glutamatergique dans le TDC avec la kétamine qui présente des effets antidépresseurs. La kétamine réduit les symptômes du TDC chez l'adulte y compris l'anhédonie (Lally et al., 2014). En effet, l'une des manifestations du TDC à l'adolescence est l'anhédonie qui entraîne une dépression résistante aux traitements (McMakin et al., 2012). Par conséquent, l'utilisation de la kétamine dans le TDC chez les adolescents permettrait de réduire la symptomatologie résistante au traitement (Papolos et al., 2013). Des études ont prouvé que des doses uniques ou répétées de kétamine en injection intraveineuse comparées à un placebo ont considérablement réduit les symptômes dépressifs chez des adolescents en échec face à d'autres traitements (Cullen et al., 2018; Dwyer et al., 2017). L'étude avec une dose unique ayant utilisé un placebo (midazolam : placebo actif au vue de son profil pharmacocinétique similaire aux effets comportementaux non spécifiques de la kétamine) a relevé des effets secondaires comme de légers symptômes dissociatifs qui ont pris fin à l'arrêt du traitement à court terme chez des adolescents de 13 à 17 ans (Dwyer et al., 2022). Il faudrait caractériser l'innocuité de la kétamine, son efficacité à long terme ainsi que les conséquences de son utilisation à moyen et long terme. En effet, des études animales décrivent des effets neurotoxiques de la kétamine à forte dose pendant que des études humaines signalent un dysfonctionnement des processus neurocognitifs chez des personnes l'ayant utilisé sur du long terme (Brambrink et al., 2012; C. J. A. Morgan et al., 2014). Il serait

intéressant de mener plus d'investigations sur ce moyen de traitement dans la prise en charge des adolescents avec TDC.

Le traitement pharmacologique permet l'amélioration de la qualité de vie ainsi que le fonctionnement interpersonnel de l'individu qui sont fortement altérés dans le TDC chez les adolescents (Nagar et al., 2010; Vitiello et al., 2006). En effet, le fonctionnement se réfère aux capacités de l'individu concernant les aspects comportementaux, sociaux, cognitifs et familiaux. Le traitement permet de rétablir les différents problèmes d'interaction avec les pairs, les invalidités et stigmatisations (sociales), ainsi que les déficits cognitifs (De Silva et al., 2013; Lam et al., 2015). Une méta analyse d'ERCs a démontré que les ADs, spécifiquement les ISRS (fluoxétine et escitalopram), induisent une réponse favorable sur le fonctionnement associée à une amélioration des symptômes de TDC chez des adolescents (Teng et al., 2022). La qualité de vie peut se définir par l'appréciation subjective que l'individu a de sa valeur, de son utilité et de son bien-être par rapport aux normes et aux attentes de son environnement (IsHak et al., 2011). Son amélioration est associée à une réduction de symptômes dans le TDC et une bonne qualité de vie représente un indicateur de succès dans la réponse au traitement et protège contre les rechutes (Keyes et al., 2010; Lydiard et al., 1997).

## 2) Approche psychothérapeutique

Deux thérapies psychologiques sont utilisées et recommandées en traitement de première intention chez les adolescents. Il s'agit de la thérapie cognitive-comportementale (TCC) et la thérapie interpersonnelle (TIP) (Weersing et al., 2017). Il y a eu des preuves d'une réponse similaire entre la TCC et la TIP même si cette dernière peut montrer une efficacité plus élevée dans certains cas (Klomek & Mufson, 2006; Rosselló & Bernal, 1999).

La TCC se base sur les aspects réflexifs, cognitifs, émotionnels et comportementaux de l'individu dans le processus thérapeutique. Dans cette thérapie, les adolescents ciblent et travaillent les pensées négatives qui les assaillissent, ils augmentent leurs capacités d'adaptation, de résolution de problèmes et de communication (David-Ferdon & Kaslow, 2008; Richardson & Katzenellenbogen, 2005; Weersing et al., 2017). Considéré comme le traitement psychosocial le plus efficace, son utilisation produit une amélioration significative de la symptomatologie dépressive (Asarnow et al., 2005; Choque Olsson et al., 2021). Elle agit bien chez les adolescents avec des formes de TDC légères à modérées mais seule, elle ne produit pas d'effet sur le trouble sévère (Thapar et al., 2012). La TCC peut être pratiquée aussi bien en individuel qu'en groupe. Des TCC menées de manière individuelle, effectuées dans plusieurs études chez les adolescents ayant un TDC, ont conduit à la diminution des symptômes (Brent et al., 2008a; Richardson et al., 2014). Le résultat est similaire avec des TCC en groupe . Bien que la TCC soit une intervention fiable et sûre, les effets significatifs ne sont pas durables dans le temps. Un maximum de 24 mois a été observé concernant le bénéfice de la thérapie sur les symptômes du TDC (Stallard et al., 2012; Wijnhoven et al., 2014).

Nous avions précédemment vu que les facteurs de vulnérabilité interpersonnels peuvent constituer un risque de survenue du TDC. Les facteurs interpersonnels sont la recherche

excessive de réassurance, la dépendance ainsi que l'attachement et le soutien social (Blatt & Zuroff, 1992; Bowlby, 2003; Joiner et al., 1999). La recherche excessive de réassurance ou de réconfort peut constituer une vulnérabilité au TDC à partir de l'adolescence à cause des remaniements environnementaux, sociaux et familiaux qui sont liés à ce stade. Cette recherche s'établit lorsque l'individu est en quête exagérée et persistante auprès des autres, de l'assurance d'être aimé et d'être objet d'amour. Dans ce contexte, des niveaux élevés de recherche excessive de réassurance ont été associés à des niveaux élevés de symptômes de TDC à l'adolescence (Abela et al., 2005). Dans le même sens, il a été trouvé chez des patients adolescents avec TDC, un niveau élevé de recherche de réconfort par rapport à d'autres troubles mentaux (Joiner et al., 2001). La dépendance interpersonnelle se manifeste par un besoin excessif de relation ainsi que de contact direct et immédiat que l'individu recherche. Des auteurs ont pu observer que les niveaux élevés de dépendance sont associés à des degrés élevés de symptômes de TDC uniquement à l'adolescence (Abela et al., 2007; Abela & Taylor, 2003; Fichman et al., 1994). Les schémas d'attachement développés par Bowlby stipulent que l'enfant forge un comportement d'attachement au moyen d'interactions pour créer un environnement sécure avec les personnes sélectives de son entourage (Bowlby, 1969). De ce fait, un environnement où l'individu ne se sent pas en sécurité va entraîner un attachement non sécure (incapacité à créer un lien de confiance avec l'autre). Dans ce contexte, il a été observé une association entre un attachement insécure et un risque élevé de TDC chez les adolescents (Chorot et al., 2017). Dans le TDC, l'individu ne trouve plus une base sécure dans son entourage à la suite de problèmes interpersonnels qui le mettent en souffrance. Il n'a plus de ressource interpersonnelle, car il s'éloigne des relations et n'a plus d'interaction, ce qui l'enferme dans les symptômes du trouble. Au-delà d'un attachement non sécure comme cause du TDC, la survenue du trouble sera à son tour un canal de déséquilibre du comportement d'attachement chez cet individu (Dozier & Tyrrell, 1998; George & West, 1999). Ainsi, une augmentation des symptômes dépressifs est associée à un déficit d'attachement sécure chez des adolescents avec TDC (C. L. Hammen et al., 1995). Le soutien social est le réseau de personnes sur lequel un individu peut compter en cas de besoin, il peut s'agir de la famille, des amis, ou de tout l'entourage. Le TDC à l'adolescence est lié à de faibles niveaux de soutien familial et de soutien amical (Klein et al., 1997; Marcotte et al., 2002).

La TIP va permettre à l'individu une amélioration de son humeur, un remodelage du lien d'attachement et l'acquisition d'un environnement sécure. Elle est une psychothérapie brève, structurée et limitée dans le temps qui est initialement prévue pour l'adulte mais qui a ensuite été développée chez l'adolescent et est basée sur le soutien interpersonnel à apporter à l'individu (M. Weissman, 2006). Elle a pour but d'améliorer le fonctionnement interpersonnel ainsi que les interactions sociales à travers des comportements d'assurance, d'indépendance, d'attachement et de soutien social. Ce nouveau fonctionnement va produire chez l'individu un soulagement des symptômes de la pathologie. En effet, il a été retrouvé une amélioration de la symptomatologie dépressive chez des adolescents après la mise en place d'une TIP (Duffy et al., 2019; Mychailyszyn & Elson, 2018; Pu et al., 2017). Des ERCs ont confirmé une diminution du TDC chez des adolescents ayant reçu une TIP comparés à ceux ayant eu une

simple psychothérapie de soutien ou un simple suivi clinique. Ces études ont trouvé des taux de rémission de 50 % et de 75 % chez des adolescents avec TIP contre 34 % et 46 % respectivement chez ceux qui ont reçu une psychothérapie de soutien et un suivi clinique (Mufson et al., 1999, 2004). Une étude avec absence de thérapie comparée à la TIP a rapporté un effet positif de celle-ci chez des individus avec une symptomatologie de TDC sévère. A la fin de la thérapie, il y a un maintien dans le temps des bénéfices cliniques de la TIP. Une étude a mis en évidence un délai de 16 semaines dans le maintien de l'amélioration clinique, une autre, de 20 semaines après l'arrêt de l'intervention et un dernier a ciblé 1 an pour le maintien des résultats (Mufson et al., 1999; O'Shea et al., 2015; Rosselló & Bernal, 1999). Il existe aussi la TIP dispensée en groupe avec des études qui relèvent un taux de réponse supérieur de cette thérapie comparée à un groupe de soutien scolaire chez des adolescents avec TDC (J. F. Young et al., 2010).

Des méthodes basées sur la formation de la pensée positive et des résolutions de conflits ont été utilisées pour réduire le taux de symptômes dépressifs (V. Patel, Araya, et al., 2007). Les interventions familiales regroupent la thérapie familiale systémique et comportementale ainsi que la psychoéducation familiale (Sanford et al., 2006). Des séances de thérapies familiales ont permis une réduction de la symptomatologie dépressive chez des adolescents avec TDC (G. S. Diamond et al., 2010). Il a été démontré que des indicateurs de pronostics positifs sont basés sur un fonctionnement familial sain (Asarnow et al., 1993; I. M. Goodyer et al., 1997; King et al., 1997). La thérapie de soutien non directive de groupe, les interventions psychosociales brèves et le renforcement du soutien social sont des approches axées sur les interactions avec les autres. Les psychothérapies dynamique et psychanalytique qui explorent les expériences passées et donnent une interprétation des états émotionnels sont aussi utilisées pour réduire les symptômes du TDC (World Health Organization, 2017).

La musicothérapie est une intervention basée sur la musique utilisée pour réduire les symptômes dépressifs (Leubner & Hinterberger, 2017; K. Zhao et al., 2016). Le TDC est un trouble de perturbation des affects et la musique favorise l'expression et la bonne adaptation des affects. Par ce lien, la musique permet aux adolescents avec TDC de restaurer leurs états émotionnels (l'humeur irritable, la perte de plaisir) afin de réduire la symptomatologie dépressive (Joormann & Stanton, 2016; Laiho, 2004). Une étude réalisée sur des adolescents entre 13 et 17 ans souffrant de TDC a montré une diminution du trouble associé à une mise en place de stratégies adaptatives pour faire face aux émotions, une amélioration des relations interpersonnelles et de la qualité de vie (Geipel et al., 2022).

## 3) Combinaison AD et psychothérapie

Compte tenu des différents facteurs étiologiques retrouvés dans le TDC, il y a un avantage dans la combinaison des différents traitements. Un taux de réponse à 71 % a été retrouvé en combinant la TCC et un AD (fluoxétine) versus 34 % avec le placebo dans un traitement modéré à sévère chez l'adolescent (March et al., 2004). L'intensité du TDC représente un indicateur de succès au traitement. La prise en charge va alors s'orienter vers une combinaison

d'AD et de la psychothérapie. La TCC et la TIP peuvent être combinés à un AD dans des formes modérées à sévères chez l'adolescent, aboutissant à une efficacité dans la prise en charge (Brent et al., 2008a; Kennard et al., 2006). Une combinaison de TIP et d'AD a produit une amélioration de la symptomatologie dépressive (Schramm et al., 2008; Souza et al., 2016). Des adolescents avec un niveau de TDC élevé présentent un taux de réponse faible à un AD (fluoxétine) et à la TCC alors que la combinaison des deux a permis une amélioration significative de la symptomatologie (Gunlicks-Stoessel et al., 2020). Un traitement pendant 12 semaines chez des adolescents atteints a abouti à des améliorations de symptômes en combinant la TCC et la fluoxétine comparé à un traitement de fluoxétine seul. Une méta-analyse suggère que la fluoxétine complétée par la TCC est l'une des meilleures options pour réduire les symptômes de TDC chez les adolescents (X. Zhou et al., 2020). En définitive, les données montrent que la combinaison de la pharmacologie et de la psychothérapie agit mieux que l'utilisation de l'une ou l'autre de manière isolée (de Maat et al., 2007; Pampallona et al., 2004).

## 4) Approche par neuromodulation

En complément ou pour pallier l'échec des prises en charge pharmacologique et psychothérapeutique, certains traitements ciblent l'activité des circuits neuronaux. Ce sont des techniques qui se mettent en place lors de dépressions résistantes au traitement chez les adultes et qui sont très peu ou pas utilisés pour les adolescents. Il s'agit de moduler les cellules nerveuses par une excitation ou une inhibition des différentes régions cérébrales selon qu'elles sont hyper/hypo active dans le TDC.

### • La Stimulation magnétique transcrânienne (SMT) répétitive

La SMT est une stimulation cérébrale au cours de laquelle un champ magnétique induit des impulsions magnétiques qui produisent une modification de l'activité des neurones dans le cerveau (Hett et al., 2021). Le courant est conduit par une bobine de fil conducteur placé au contact du crâne de l'individu et administré au niveau du CPF dorsolatéral (Valero-Cabré et al., 2011). C'est une méthode de traitement non invasive ne nécessitant ni anesthésie ni hospitalisation (Penn & Tracy, 2012). Le niveau d'activité des neurones varie selon la fréquence ainsi que le nombre d'impulsions et selon les intervalles et la durée de stimulation. Les impulsions de SMT qui sont administrées à des intervalles de temps court, sur une longue durée avec de multiples séances sont appelées SMT répétitives (SMTr). En effet, la SMTr est appliquée sur les zones corticales impliquées dans le TDC et a montré son efficacité dans le traitement du TDC (Barker et al., 1985). En utilisant cette technique, il y a eu une amélioration de la symptomatologie dépressive chez les adultes ; elle a donc été approuvée pour soigner le TDC (O'Reardon et al., 2007). Par conséquent, des études ont donné la preuve de son efficacité pour le traitement des adolescents (Croarkin & MacMaster, 2019; D'Agati et al., 2010; Magavi

et al., 2017). Ce traitement cible les adolescents n'ayant pas connu d'amélioration à la suite des traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques.

Les impulsions à haute fréquence (>1 Hz) augmentent le niveau d'activité de la région, entraînant un effet excitateur de la SMTr sur le cortex cérébral. Cependant, les impulsions à basse fréquence (≤1 Hz) diminuent le niveau d'activité de la région et ont un effet inhibiteur de la SMTr sur le cortex cérébral. Différents protocoles sont utilisés et les paramètres qui induisent une activation associée à un effet thérapeutique sont : des impulsions à haute fréquence (10 Hz), des courtes rafales (train) de quatre secondes avec un intervalle de 26 secondes entre elles et une intensité de 120 % du seuil moteur. Une durée de 30 séances sur 6 à 8 semaines est suffisante pour observer une réponse positive et les améliorations sont maintenues jusqu'à six mois après la fin du traitement. Une revue sur la SMTr pratiquée chez des adolescents avec TDC établit qu'elle est une méthode de traitement encourageante (Hett et al., 2021). Une limite de la méthode réside dans l'effet local de la région d'induction de la SMTr dans le TDC (Coubard & Kapoula, 2006). Cependant, la stimulation ou l'inhibition d'une région peut modifier les réseaux neuronaux dans tout le cerveau par les connectivités structurelles et fonctionnelles existant entre les régions. Dans ce contexte, la SMTr du cortex préfrontal dorsolatéral normalise l'activité des circuits neuronaux des systèmes frontaux-limbiques dysfonctionnels (Liston et al., 2014). Elle produit une amélioration des sorties comportementales associées aux fonctions des différentes régions perturbées dans le TDC chez les adolescents. Bien que ce traitement soit favorable, il a été rapporté des effets secondaires non négligeables comme : des migraines, des douleurs au cuir chevelu, des épisodes maniaques et des convulsions même s'ils sont rares (Maalouf et al., 2011).

Certains traitements par neuromodulation comme l'électro convulsivothérapie, la stimulation cérébrale profonde et la stimulation du nerf vague, qui réduisent les symptômes de troubles dépressifs résistant aux traitements chez les adultes, ont été peu explorés chez les adolescents (Koenig et al., 2021). Étant donné que ce sont des traitements de troisième intention, ils sont utilisés lorsque les solutions pharmacologiques et la psychothérapie ainsi que leurs différentes combinaisons ne produisent aucun effet thérapeutique. La non-utilisation pourrait aussi être liée aux effets secondaires qui y sont associés comme les douleurs musculaires, la désinhibition comportementale ainsi que des troubles de la mémoire (Maalouf et al., 2011). Aussi, ce sont des procédures invasives à l'exception de l'électro convulsivothérapie dont l'utilisation chez les adolescents poserait des problèmes d'éthique liés aux aspects neurodéveloppementaux, puisque ces traitements pourraient avoir un effet délétère de façon durable lorsqu'ils sont appliqués chez des sujets dont le système nerveux est toujours en train de se développer.

## 5) Prévention

Les interventions préventives permettent de promouvoir des facteurs de protection des adolescents ayant vécu des événements de vie stressante et d'interrompre les trajectoires de vulnérabilité au TDC. Il existe différentes stratégies préventives qui sont les préventions

ciblées et indiquées, ainsi que la prévention non ciblée. Les interventions préventives ciblées ou sélectives pointent les individus ayant une vulnérabilité à la survenue du TDC basés sur des facteurs héréditaires (adolescents de parents avec TDC), psychologiques et sociaux (adolescents avec maltraitance infantile, évènements de vie stressants, etc). Les interventions préventives indiquées visent les individus à risque en fonction des signes qu'ils développent et qui sont en dessous des critères du TDC (Muñoz et al., 1996). Les méthodes de prévention ciblées et indiquées sont plus efficaces que la prévention non ciblée pour prévenir la survenue du TDC à l'adolescence (Horowitz & Garber, 2006; Stice et al., 2009). En réalité, des auteurs ont défini qu'il était préférable de cibler et d'agir auprès d'un public adolescent à risque et présentant des symptômes sous le seuil de TDC que d'intervenir dans un groupe large asymptomatique et sans antécédents connus (Horowitz & Garber, 2006). En parallèle, d'autres études ont mis en évidence l'efficacité de la prévention non ciblée car par ce moyen, les adolescents vulnérables sont identifiés sans particulièrement cibler une cause de TDC ; elle permet aussi de promouvoir des facteurs de protection (Merry et al., 2011). La prévention non ciblée dispensée en milieu scolaire développe des capacités sociales et d'adaptation, des techniques de résolution de problèmes et de restructuration cognitive chez les adolescents (par exemple les pensées optimistes) (M. G. Sawyer et al., 2010). A la suite d'une intervention de prévention non ciblée chez des adolescents, ces derniers ont montré des compétences en résolution de problèmes. Aussi, ce groupe d'adolescents comparé au groupe sans intervention préventive avait des niveaux faibles de symptômes dépressifs (Spence et al., 2003). La prévention ciblée se pratique en général en milieu scolaire et vise la réduction des symptômes d'intériorisation dans le TDC et met l'accent sur des facteurs de protection liés aux risques sociaux et cognitifs. Elle permet l'acquisition des compétences de vie sociale afin d'améliorer le fonctionnement interpersonnel, les pensées optimistes à travers la perception de soi et des schémas cognitifs (Roberts et al., 2018). Une étude a utilisé un indicateur social de pauvreté dans des endroits à faible niveau de revenus comme facteur de risque de TDC pour mettre en place une intervention préventive ciblée. Il a été observé une amélioration des symptômes d'intériorisation du TDC chez les élèves du groupe « avec intervention » comparé à celui « sans intervention » (Roberts et al., 2010). Des approches préventives ciblées basées sur la TCC ont été utilisées pour réduire la survenue du TDC chez les adolescents ayant vécu des évènements de vie stressants. Des jeunes âgées entre 5 ans et 19 ans ont été suivis et il a été observé une efficacité de la prévention dans le cas où les sujets étaient à risque élevé. En revanche, le développement d'un programme de prévention non ciblé chez des adolescents asymptomatiques n'a montré aucune preuve d'efficience (Hankin, 2006). D'autres études se sont focalisées sur des adolescents ayant des parents avec TDC. Une approche préventive de TCC a été utilisée en rencontre familiale pour apprendre aux parents la résolution de problèmes interpersonnels et des stratégies de communication avec leurs enfants (9 à 15 ans). Les enfants quant à eux ont appris des techniques d'adaptation pour faire face au stress lié au TDC. Ces interventions préventives ont permis une réduction des symptômes associés à des taux faibles de TDC chez les parents et leurs enfants comparés aux participants n'ayant pas reçu l'intervention (Clarke et al., 2001; Compas et al., 2009; Garber

et al., 2009). La prévention indiquée s'utilise dans le cadre scolaire et dans les cliniques de soins primaires car elle détecte les adolescents avec les symptômes sous le seuil des critères de TDC (Gillham et al., 2006). Une technique d'intervention appelée « cours de croissance personnelle » visant l'apprentissage, le contrôle et le soutien social a été mise en place chez des élèves au lycée. L'étude a trouvé une réduction des symptômes dépressifs chez le groupe avec intervention comparé au groupe sans intervention (Thompson et al., 2000). L'efficacité du TIP a aussi été évaluée pour prévenir l'occurrence du TDC chez des adolescents vulnérables. En prenant l'exemple d'adolescents ayant une dépression sous-syndromique, la TIP a été pratiquée et comparée à une intervention par conseil scolaire. Son efficacité a été démontrée, d'une part par une réduction des symptômes sous-syndromiques dépressifs et d'autre part par l'absence d'un développement ultérieur de TDC (J. F. Young et al., 2006, 2010).

Avec l'emploi d'internet et des technologies informatiques, des méthodes préventives basées sur le numérique se mettent en place, d'autant plus que les adolescents utilisent énormément ce canal. Dans ce contexte, une revue révèle que des interventions de TCC informatisés entraînent une diminution du TDC chez des adolescents âgés de 12 à 25 ans (Pennant et al., 2015).

En conclusion, il est nécessaire de mettre en place des interventions fiables et efficaces chez les adolescents avec TDC ayant la capacité de produire des taux de réponses élevés et durables. Certaines limites peuvent être observées concernant les études qui analysent l'effet des traitements du TDC à l'adolescence. Par exemple, les tailles d'échantillons sont insuffisantes pour une généralisation des résultats. Plus d'études longitudinales devraient être mises en place pour observer les effets à long terme des AD et des psychothérapies (Teng et al., 2022). La durée de traitement des différentes approches devrait être revue et analysée selon les groupes d'individus ciblés. Dans la pratique, la prise en charge psychothérapeutique des adolescents avec TDC peut être problématique en raison d'une grande durée d'attente pour y accéder. Dans certains cas, ce sont les individus qui peuvent avoir de la réticence à s'engager dans un soutien psychologique (Kowalewski et al., 2011). Il semble important de trouver des moyens palliant ces difficultés pour permettre un meilleur taux de réponse aux psychothérapies.

Une piste dans la prise en charge est la personnalisation du traitement avec AD par la mise en place de tests pharmacogénétiques (Hall-Flavin et al., 2012; D. J. Mueller et al., 2013; Schildcrout et al., 2012). Ceci consiste à effectuer des tests génétiques afin de faire une prédiction sur le niveau de réponse du patient selon son profil. Ces tests se font par des frottis buccaux et aident à sélectionner le meilleur AD et le bon dosage pour chaque patient dans le but d'avoir une rémission rapide et complète. Peu d'exemples dans la littérature étayent cette méthodologie. Il faudrait mener de nouvelles études pour évaluer leur impact clinique chez les adolescents avec TDC. Des tests pharmacogénétiques n'ont pas pu démontrer une amélioration du traitement comparée à la méthode pharmacologique classique (administration AD sans test génétique). Il faudrait mener plus d'ECR et de méta-analyses pour approfondir les connaissances dans ce domaine afin de l'affiner dans la pratique clinique. Aussi, cette méthode peut être considérée comme un guide dans la prise en charge

pharmacologique et non pas comme un outil absolu et fiable pour le traitement (Vande Voort et al., 2022).

Enfin les programmes de préventions non ciblées devront être plus approfondis, élargis et adaptés selon les profils : âge, sexe, statut socio-économique, contexte ou encore identité culturelle (Mendelson & Tandon, 2016). En effet, certains auteurs suggèrent plus d'efficacité de ces interventions chez les filles tandis que d'autres ont trouvé des effets similaires quel que soit le genre (Horowitz & Garber, 2006; Merry et al., 2011; Stice et al., 2009). Une harmonisation de ces paramètres de type, de durée, de modalités et de contenu des passations serait bénéfique pour renforcer la performance des interventions préventives. Les recherches devraient aussi explorer et tester les préventions numériques dans le but de comparer leur rendement à celles plus classiques afin d'avoir un champ d'intervention plus vaste et complémentaire.

# Chapitre 3 : Modélisation chez l'animal du TDC à l'adolescence

D'une manière générale, un modèle est la représentation simplifiée d'une version originale d'un objet ou phénomène ayant pour but de reproduire les éléments du concept à imiter. Ici, il s'agit d'explorer un modèle animal (MA) préclinique de troubles mentaux en situation expérimentale qui cherche à imiter la maladie chez l'homme. Un MA est donc la transposition chez l'animal de différents processus biologiques et pathologiques observés chez l'homme dans le but de décrire les circuits cérébraux et de comprendre les maladies psychiatriques (Hau, 2008; T. Kaiser & Feng, 2015). Du point de vue de la pathologie par exemple, l'animal devra être conditionné de manière à recréer les causes, les caractéristiques, les mécanismes biologiques et les manifestations cliniques. Le MA permet de comprendre les facteurs moléculaires, génétiques et épigénétiques conduisant aux troubles affectifs, notamment le TDC. Le MA servira à élucider les relations causales entre les altérations neurobiologiques et les facteurs environnementaux afin de mieux connaitre le TDC (H.-C. Yan, Cao, et al., 2010). Même si les modèles animaux ont prouvé leur utilité et leur efficacité, il n'est pas possible de reproduire un syndrome dans toute sa complexité. L'objectif sera d'induire des phénotypes comportementaux, physiologiques et neuroanatomiques de la maladie chez l'animal permettant d'en avoir une meilleure compréhension chez l'homme et de mettre en place des techniques de prévention, ainsi que de nouveaux traitements (Bale et al., 2019).

Le MA permet des approches translationnelles chez l'humain car pour valider une molécule dans un essai clinique, le mieux est de passer par une étude préclinique étant donné qu'un modèle cellulaire seul ne fournira pas toutes les données nécessaires (Cattane et al., 2022). L'importance du MA réside aussi dans l'observation des phénotypes de résilience et de vulnérabilité à une pathologie associés aux caractéristiques neurodéveloppementales en relation avec son apparition à un stade de vie spécifique. L'animal sera donc conduit en expérimentation à différents moments allant de la période prénatale au postnatale, ainsi que la phase juvénile, la puberté/l'adolescence, l'âge adulte et la phase âgée. Dans ce contexte, l'adolescence est une période critique de maturation cérébrale, d'importante réorganisation neuronale à prendre en compte pour modéliser le trouble chez l'animal (Kane & Ismail, 2017). Même si dans ce travail, nous nous concentrons plus sur l'adolescence, les critères de validation, la description des différents modèles et les symptômes de la TDC chez le rongeur, se feront de façon générale.

Les rongeurs sont élevés en laboratoire dans des conditions expérimentales standardisées et contrôlées permettant de minimiser les variabilités environnementales (F. S. Mueller et al., 2018). Un autre aspect non négligeable est l'utilisation majoritaire en étude préclinique des rongeurs mâles comparés aux femelles bien que des preuves cliniques suggèrent que chez l'être humain les femmes développent deux fois plus de TDC que les hommes (Salk et al., 2017). Les MA de TDC rapportent plus de symptomatologies dépressives chez les mâles que chez les femelles, ce qui peut expliquer la forte utilisation de ceux-ci (Becker et al., 2021; Najjar

et al., 2018). Des auteurs l'expliquent par le fait que chez les femelles, il y a les étapes du cycle œstral qui induit une variabilité. Il faudrait tester les femelles à différentes étapes de leurs cycles pour avoir des données fiables mais le risque est que la conception expérimentale se complexifie (Eltokhi et al., 2021). Pour que le modèle soit convenable et adapté, il doit suivre certains critères de validation.

# I- Critère de validation d'un modèle animal

Plusieurs critères sont requis pour mettre en place les aspects du trouble à simuler (Willner, 1984). Un premier critère est la validité de construction/théorique, qui se réfère au fait que le modèle se base sur la similarité entre les facteurs étiologiques. Le MA doit comporter les mécanismes biologiques et physiopathologiques qui sous-tendent le trouble chez l'humain ; les processus qui engendrent le trouble chez l'humain doivent provoquer le trouble dans le MA. Un modèle basé sur une exposition chronique au stress chez l'animal entraîne des changements de comportements qui sont semblables aux symptômes du TDC chez l'humain à la suite d'évènements de vie stressants. Par conséquent, le modèle valide ce critère par la similitude entre les facteurs déclenchants (Bale et al., 2019). Un second critère est la validité d'apparence qui concerne la similarité des symptômes entre l'être humain et l'animal. Le modèle doit avoir la capacité de reproduire les caractéristiques anatomiques, comportementales, biochimiques du trouble humain. Le résultat de l'expérimentation animale est un ensemble de traits et symptômes semblables à ceux observés chez l'humain (Cattane et al., 2022). Le troisième critère est celui de la validité prédictive : il implique que les traitements efficaces dans la thérapie humaine doivent aussi induire des effets favorables dans le MA. Ainsi, ce dernier peut prédire la réponse au traitement chez l'homme sur la base de ses propres performances (Shanks et al., 2009). Dans cet ordre d'idée, le taux de réponse des interventions par neuromodulation des patients résistants au traitement d'AD dans la clinique humaine devrait être similaire aux améliorations retrouvées chez le rongeur après les mêmes interventions (Planchez et al., 2019). Par exemple, un AD chez l'homme induit généralement un effet bénéfique après administration chronique (plusieurs semaines de traitement) alors que chez le rongeur, l'administration en aiguë permettra d'avoir une réponse semblable (Bale et al., 2019). Dans ce cas, le critère pour la validité prédictive n'est pas atteint.

D'autres critères de validité plus élargis ont été proposés par d'autres auteurs (Belzung & Lemoine, 2011). On peut évoquer la validité homologique, qui concerne le choix de l'espèce et de la souche dans le MA par rapport à la pathologie à observer dans la clinique. Le choix de la souche de l'animal par rapport à l'homme doit inclure les prédispositions génétiques qui sont impliquées dans les causes de la pathologie.

La validité pathogénique concerne les facteurs qui induisent une vulnérabilité de l'organisme aussi bien chez l'humain que chez l'animal. Ce processus doit être similaire dans le MA et chez l'humain. La validité mécanistique englobe les théories cognitives et les mécanismes neurobiologiques de la pathologie clinique qui doivent être retrouvés dans le MA.

La validité d'apparence concerne la similitude entre les aspects comportementaux des symptômes de la pathologie dans le MA et la clinique ainsi que les biomarqueurs du trouble. Dans l'étude du TDC, l'identification des bouleversements biologiques dans l'état clinique se traduit par un niveau altéré du cortisol (hormone du stress chez l'homme). Dans la mise en place d'un MA, spécifiquement chez le rongeur, c'est l'altération de la corticostérone (hormone du stress chez le rongeur) qui est retrouvée, car les glucocorticoïdes ne se présentent pas sous la même forme chez le rongeur et l'humain. C'est le rôle similaire des biomarqueurs dans les deux cas qui est maintenu. La validité prédictive propose deux modalités : une qui se nomme validité d'induction et l'autre validité de rémission. Selon la première, le facteur et les effets biologiques/comportementaux qui sont engendrés dans la pathologie humaine doivent être similaires dans le MA. Par exemple chez l'homme, un stress chronique entraîne une altération des glucocorticoïdes. Chez l'animal le stress chronique doit produire le même résultat. Selon la deuxième modalité, la réponse aux traitements chez l'humain pour reverser la symptomatologie clinique doit être similaire aux résultats observés pour le même traitement chez l'animal.

L'étude des pathologies chez l'animal devra « cocher » le plus de cases possibles de validité pour se rapprocher le plus possible du trouble chez l'humain. Il faut choisir le modèle le plus approprié en fonction de l'étude à conduire. En effet, il n'existe pas un seul MA pouvant être utilisé pour explorer un trouble et mettre en place des traitements chez l'Homme. Ce sont différents MA qui permettront de modéliser différents aspects de la pathologie. Ici, l'accent sera porté sur les symptômes de type dépressif chez le rongeur ainsi que les MA de TDC.

## II- Symptômes du TDC chez les rongeurs et caractéristiques comportementales

En général, il est utilisé le terme « symptômes de type dépressif » (STD) pour décrire le phénotype comportemental chez le rongeur, qui doit être similaire aux symptômes de TDC chez l'homme (Crawley et al., 2007; Yankelevitch-Yahav et al., 2015). Nous allons procéder à une description des manifestations modélisables comme l'anxiété, l'apathie, l'anhédonie, le désespoir, l'irritabilité, le trouble du sommeil, les déficits cognitifs et le trouble des interactions sociales. Les symptômes concernant les sentiments comme la tristesse, la culpabilité, les pensées de dévalorisation et les discours intérieurs négatifs ne sont pas simulables pour le moment chez le rongeur.

### 1) Comportement de type anxieux

L'animal a une curiosité naturelle : il explore volontiers un nouvel environnement, mais préfère les endroits fermés et sombres plutôt que ceux ouverts et éclairés (Bailey & Crawley, 2009). La mesure de ce comportement va donc se baser sur la peur des rongeurs face à un espace ouvert et éclairé se caractérisant par un conflit d'approche (exploration) et

d'évitement (anxiété). Les tests de référence pour mesurer ce comportement sont l'open field (Fig.3), la boite claire/obscure (Fig.4), le labyrinthe en croix surélevé (Fig.5) et le test de suppression du comportement alimentaire par la nouveauté (Fig.6) qui sont tous basés sur un nouvel environnement pour l'animal, donc potentiellement anxieux. Le labyrinthe en croix surélevé est un test qui mesure le comportement d'évitement à travers quatre bras perpendiculairement opposés (deux ouverts et deux fermés) qui sont élevés à un mètre du sol. Les animaux vont passer plus de temps à explorer les bras fermés et éviter les bras ouverts, ce qui se manifeste par des latences élevées, et des durées courtes seront considérées comme un comportement de type anxieux (Carola et al., 2002; Lezak et al., 2017; Shepherd et al., 1994). La fréquence d'entrée dans les bras est une mesure de la locomotion et des fréquences élevées d'entrée dans les bras ouverts peuvent être considérées comme un comportement d'impulsivité (Pawlak et al., 2012). La boite claire/obscure est un test d'exploration basé sur l'aversion innée des rongeurs pour les endroits très éclairés. Le dispositif est donc constitué d'un compartiment éclairé par une lumière vive, et d'un compartiment obscur de mêmes dimensions reliés entre eux par un tunnel. L'animal est dans le conflit de l'exploration du nouvel environnement et l'évitement du compartiment éclairé qui se mesure par le temps passé dans celui-ci ainsi que le nombre de transitions entre les deux zones (Campos et al., 2013). L'open field est un test qui est basé sur le conflit entre la motivation à explorer et la peur des espaces ouverts pour évaluer l'anxiété (Prut & Belzung, 2003). C'est un dispositif rond ou carré, clos, dans lequel l'animal est placé afin de mesurer la latence pour aller au centre, ainsi que le temps passé au centre comme des indicateurs de l'anxiété. La vitesse et la distance parcourue sont les mesures de sa locomotion et de son exploration (Seibenhener & Wooten, 2015). Ainsi, une réduction de l'activité locomotrice et exploratoire est considérée comme une caractéristique du comportement de type anxieux et reflète un STD (Palanza, 2001).

Le test de suppression du comportement alimentaire par la nouveauté repose sur la motivation de l'animal dans une situation conflictuelle : l'animal craint de s'aventurer dans un espace ouvert et éclairé où se situe la croquette (préférence pour les espaces fermés et sombres) et son envie d'aller manger la croquette (Bodnoff et al., 1988; Pearce & Hall, 1980). Notons que l'animal est mis à jeun pendant douze, dix-huit voire vingt-quatre heures (selon la souche et l'espèce). Les mesures liées à l'anxiété sont l'augmentation de la latence à manger corrélée à une prise alimentaire normale (identique à celle des témoins) au retour de l'animal dans sa cage d'hébergement (Blasco-Serra et al., 2017; Santarelli et al., 2003). Une augmentation de la fréquence à renifler l'aliment liée à une diminution de la prise alimentaire peut indiquer un comportement d'anhédonie de consommation. En effet, au lieu de consommer, l'animal passe son temps à renifler l'aliment pour finalement avoir une faible prise alimentaire.

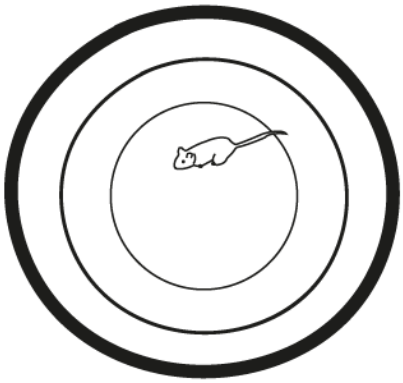


**Figure 3 : Open Field.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation du dispositif rond et clos, la souris y est introduite et différentes mesures sont prises.

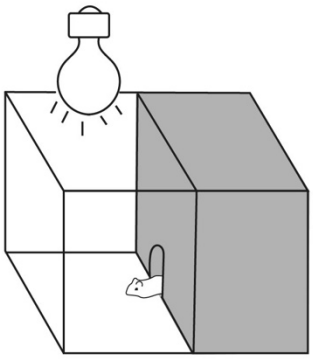


**Figure 4 : Boite claire/obscure.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation du dispositif constitué d'un compartiment éclairé par une lumière vive, et d'un compartiment obscur de mêmes dimensions.

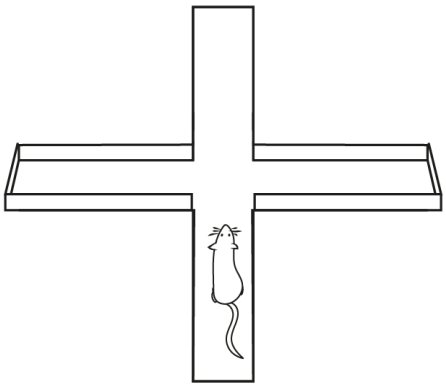


**Figure 5 : Labyrinthe en croix surélevé.** (Photographie réalisée par l'auteur)
La souris est placée dans un dispositif à quatre bras perpendiculairement opposés, élevés à un mètre du sol.

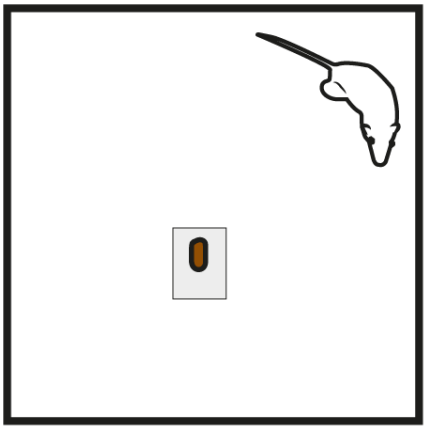


**Figure 6 : Test de suppression du comportement alimentaire par la nouveauté.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'un dispositif carré avec une croquette au milieu ; la souris y est introduite et son comportement est mesuré.

## 2) Comportement de type apathie

Il s'agit du déficit du comportement de motivation dirigé vers un but, ainsi que du déficit de soins personnels (dirigés vers soi) (Isingrini et al., 2010; R. Levy & Dubois, 2006a). Cela se concrétise par une altération de la nidification, des poils hérissés, une diminution du comportement de toilettage, de l'intérêt social et de la nouveauté qui sont catégorisés comme STD (Cathomas et al., 2015; Planchez et al., 2019). Ces déficits de soins personnels et du comportement de motivation se mesurent dans le test du splash (Fig.7), le test de construction du nid (Fig.8) et l'état du pelage (Fig.9). Pour le test du splash, l'expérimentateur vaporise 10 % de sucrose sur le dos de l'animal et évalue la latence, la fréquence et la durée de son toilettage pendant cinq minutes. En effet, la viscosité de la solution imite la saleté sur le pelage des rongeurs et déclenche un nettoyage, qui se traduit par un comportement de léchage (Becker et al., 2021). L'expérimentateur mesure la latence, la fréquence et la durée du toilettage. Les animaux qui initient tardivement (latence) et très peu (fréquence) en mettant le moins de temps possible (durée) à se toiletter sont ceux qui présentent une apathie. Le test de construction du nid s'effectue en mettant un carré de coton dans la cage de l'animal pour ensuite mesurer la qualité de la construction. Il est utilisé différents critères d'évaluation en mettant des scores de 1 à 5. Le score de 1 signifie que le carré de coton est intact. Pour le score de 2, le carré de coton est partiellement utilisé. Un score de 3 signifie que le coton est dispersé mais sans formation de nid. Avec un score de 4, le nid commence à se former mais il est plat. Enfin un score de 5 veut dire que le nid est bien formé avec le coton rassemblé en une boule ayant une entrée pour le passage de l'animal (Deacon, 2006). Le test d'état du pelage se fait en scorant certaines parties du corps de l'animal comme la tête, le

cou, le dos, le ventre, la queue, les pattes avants et arrières, en donnant une note allant de 0 à 1 pour un pelage négligé à propre (H.-C. Yan, Cao, et al., 2010). Une diminution du score dans les deux derniers tests marque alors une altération du comportement de nidification et une dégradation de l'état du pelage qui vont se catégoriser comme un STD.



**Figure 7 : Test du Splash.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris : une solution de 10 % de sucrose est aspergée sur le dos de l'animal.

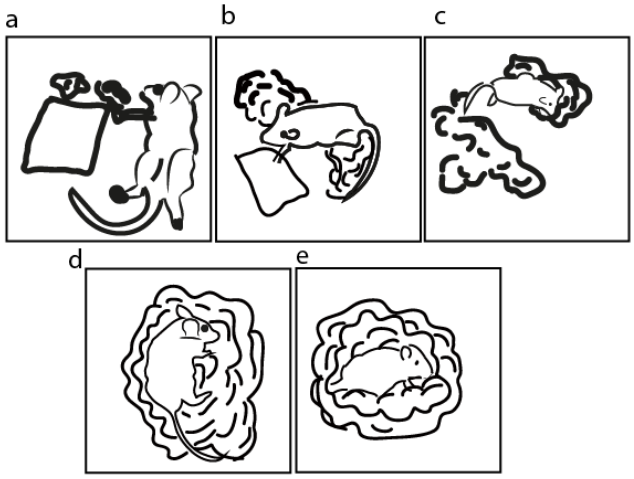



**Figure 8 : Test de la Construction du nid**. (Photographie réalisée par l'auteur)
Schéma représentatif de nid, (a) le score de 1 : le carré de coton est intact. (b) le score de 2 : le carré de coton est partiellement utilisé. (c) le score de 3 : le coton est dispersé et le nid n'est pas encore formé. (d) le score de 4, le nid commence à se former mais il est plat. (e) le score de 5 montre que le nid est bien formé avec le coton rassemblé en une boule ayant une entrée pour le passage de la souris.

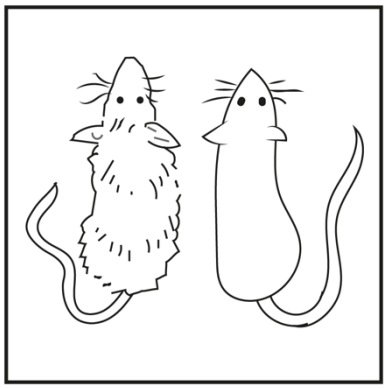


**Figure 9 : État du pelage**. (Photographie réalisée par l'auteur)
L'évaluation de l'état du pelage chez deux souris. Celle à gauche a le pelage en mauvais état, il est sale et hérissé. La souris à gauche a le pelage en bon état, il est propre et lisse.

## 3) Comportement de type anhédonie

L'anhédonie est l'incapacité à éprouver du désir qui se mesure chez le rongeur par les tests de préférence au sucrose, de préférence pour les nouveaux objets ou comme de consommation d'un cookie (Castagné et al., 2009; Papp et al., 1991). Pour le test de préférence au sucrose (Fig.10), il a été mis à disposition de la souris deux biberons l'un avec de l'eau et le second avec la solution de sucrose à 10%. La mesure de préférence est la consommation de sucrose par rapport à l'eau. Ainsi, une préférence réduite pour le sucrose est considérée comme un comportement d'anhédonie (M.-Y. Liu et al., 2018). Concernant le test du cookie (Fig.11) qui évalue la motivation à la récompense, un stimulus savoureux c'est à dire une galette au beurre est donnée à l'animal. Le test s'effectue dans une boite divisée en trois secteurs (noir/gris/blanc) avec des dimensions de 20 cm de longueur × 20 cm de largeur × 20 cm de hauteur et communiquant par deux portes qui sont contrôlées par les expérimentateurs. Une portion de galette est déposée dans la cage de l'animal tous les 2 jours pour la phase de familiarisation. Ensuite le test se déroule en 4 sessions. Pour chaque session, les aliments sont retirés des cages 1 heure avant le début des tests pour leur permettre d'être à jeun. Une portion de galette est déposée au centre de la boite noire et la souris est placée à l'autre extrémité du dispositif dans la boite blanche. Une fois que la souris sort de la boite blanche et rentre dans la boite grise, l'expérimentateur ferme l'ouverture et la souris se dirige vers la boite noire où se trouve la galette. Il est mesuré la latence de passage de chacune des portes, la latence à sentir et à manger ainsi que la fréquence de consommation de la galette pendant 5 minutes. A la fin de cette première session, la souris est replacée dans sa cage et la deuxième session a lieu trois jours plus tard. Ainsi, le même processus se répète pour les deux sessions restantes. Des altérations de la latence à manger représentent des signes d'anhédonie (Surget & Belzung, 2008).




**Figure 10 : Test de préférence au sucrose.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation de deux biberons l'un avec de l'eau et l'autre avec une solution de sucrose à 10%.

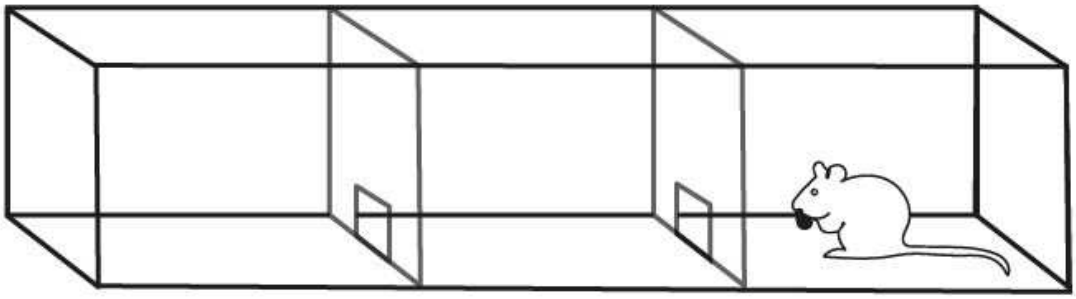


**Figure 11 : Test du cookie**. (Photographie réalisée par l'auteur)
Le dispositif est composé de trois boîtes alignées (20 cm de longueur × 20 cm de largeur × 20 cm de hauteur) communiquant par deux portes (les portes sont contrôlées par les expérimentateurs). La boîte blanche est la première où est placée la souris, la boîte grise est la seconde, et la boîte noire est la troisième où la nourriture est disponible.

## 4) Comportement de type désespoir ou résignation

Le désespoir concerne le comportement que les rongeurs montrent face une situation aversive sans échappatoire. L'animal est placé dans une situation désagréable et incontournable pour l'évaluation de son comportement. Les tests de référence pour mesurer ce comportement sont le test de la nage forcée (Fig.12) et le test de suspension par la queue (Fig.13) (Cryan et al., 2005; Yankelevitch-Yahav et al., 2015). Le test de la nage forcée a été initialement établi en tant que MA et a été par la suite utilisé comme test chez les rongeurs (Porsolt et al., 1977). Dans ce paradigme, les rongeurs sont introduits dans un bécher de 13 cm de diamètre contenant 15 cm d'eau à 22°C. Pour le test de suspension par la queue, l'animal est suspendu par la queue (3 cm de la base de la queue) à environ 80 cm du sol en utilisant un adhésif. Dans les deux tests, les animaux se débattent activement puis présentent

de l'immobilité (Steru et al., 1985). L'augmentation du temps de l'immobilité est catégorisée comme un comportement de type désespoir dans le TDC et est mesuré sur une durée de cinq minutes (Surget & Belzung, 2008). Certains auteurs interprètent le manque d'absence de natation comme un mécanisme d'adaptation c'est à dire une réactivité comportementale passive à un facteur de stress inévitable (Holmes, 2003; Molendijk & de Kloet, 2019). L'immobilité est alors perçue comme un fonctionnement cognitif favorisant l'adaptation et la survie de l'animal (Campus et al., 2015; Molendijk & de Kloet, 2015; Nestler & Hyman, 2010). Ces auteurs mettent donc en doute le comportement de type désespoir comme symptôme dépressif dans ce test (Reardon, 2019).



**Figure 12 : Test de la nage forcée.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris qui est placée dans un bécher de 13 cm contenant de l'eau à 22°C.

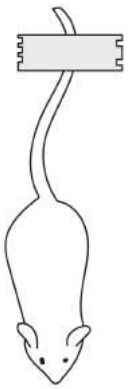


**Figure 13 : Test de suspension par la queue.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris qui est suspendue par la queue (3 cm de la base de la queue) avec un adhésif à une distance d'environ 80 cm du sol.

## 5) Comportement de type irritabilité

L'irritabilité est une disposition élevée à ressentir de la colère (Leibenluft & Stoddard, 2013; Vidal-Ribas et al., 2016). C'est un état émotionnel caractérisé par un contrôle réduit de l'humeur à valence négative se manifestant par des explosions verbales et comportementales (Berkowitz, 1989; Malkesman et al., 2009). Elle est simulée chez l'animal à travers divers paradigmes comportementaux. Dans un contexte de réactivité aux stimuli inconfortables (tactile, auditif), il est évalué la réponse de l'animal face à des situations ou objets nouveaux et menaçants auxquels il est soumis. Par exemple, lorsque l'animal est pris en décubitus dorsal par l'expérimentateur, il présente une réponse passive ou active (tentative de fuite). Le degré et la durée de la réponse de lutte sont relevés pour évaluer l'irritabilité. L'irritabilité est aussi associée à des réponses irrationnelles pour une récompense non obtenue alors que l'animal s'attend à cette récompense après un apprentissage. Cette frustration qu'engendre l'absence de récompense peut être quantifiée par une activité motrice élevée chez le rongeur (Burokas et al., 2012; Papini & Dudley, 1997). Lorsque les rongeurs sont confrontés à des stimuli menaçants, l'irritabilité peut aussi être évaluée à travers des comportements de fuite, d'attaque et d'agressivité dans le test résident-intrus (Fig.14) (Blair, 2010). Dans ce test, les animaux spécifiquement mâles (intrus), (car la relation dominant/dominé est plutôt retrouvée chez les mâles) sont introduits dans les cages d'autres congénères mâles (résidents) du même âge. Le résident examine et renifle l'intrus pour l'identifier et ensuite l'attaquer pour le vaincre (R. J. Chen et al., 2015). Lors de l'interaction, l'expérimentateur évalue les latences, fréquences et durées des comportements d'agressivité, de soumission et d'exploration à travers les claquements de la queue, la lutte, la poursuite de l'intrus par le résident avec ou sans contact physique (Malkesman et al., 2009). Des souches de souris sont spécifiquement utilisées pour favoriser ces comportements : les résidents sont des souris ICR et les intrus sont des souris C57Bl/6J (B6) (Brenes et al., 2008).

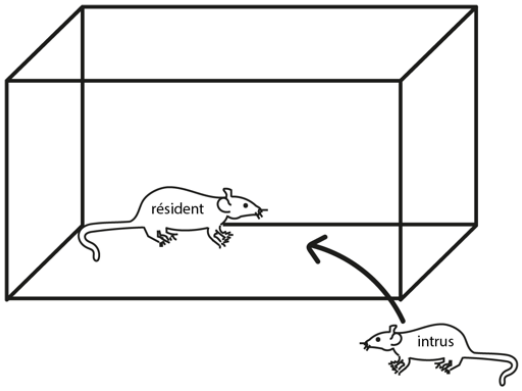



**Figure 14 : Test de Résident/intrus.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation de 2 souris, l'une est l'intrus et sera introduite dans la cage du résident pour la mesure des comportements.

## 6) Trouble du sommeil

Chez l'humain aussi bien que chez le rongeur, le TDC entraîne une perturbation du sommeil. Au-delà d'être un symptôme, cet aspect est aussi un facteur de risque dans la survenue du TDC (Lemola et al., 2015). Pour induire la privation de sommeil chez l'animal, différentes méthodes sont utilisées dont celle de la plateforme (Fig.15) qui consiste à placer l'animal en éveil sur une plateforme immergée au-dessus de l'eau de sorte que si l'animal s'endort, il tombe dans l'eau et remonte sur la plateforme ce qui l'oblige à rester éveillé. Après 72 heures de privation de sommeil, des STD ont été observés (Alkadhi, 2013). Le sommeil se mesure par la méthode de l'EEG (électroencéphalogramme) qui nécessite une procédure chirurgicale d'implantation d'électrodes. Pour éviter ce procédé à l'animal, une méthode alternative non invasive d'évaluation du sommeil a été développée. Il s'agit d'un système de surveillance de l'animal basé sur son activité dans sa cage d'hébergement mesuré grâce à des faisceaux infrarouges qui détectent les mouvements de l'animal caractérisant l'éveil et le sommeil (Saré et al., 2018).

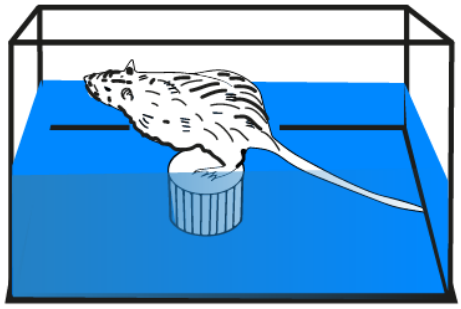


**Figure 15 : Test de la plateforme.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris qui est placé en éveil sur une plateforme immergée au-dessus de l'eau de sorte qu'en s'endormant, elle tombe dans l'eau, ce qui l'oblige à rester éveillée.

## 7) Déficits cognitifs

Les déficits de mémoire et les difficultés d'apprentissage retrouvés chez les patients avec TDC peuvent être évalués chez les rongeurs par certains paradigmes comme le test de la piscine de Morris (Fig.16), le labyrinthe en Y (Fig.17) et le test de la reconnaissance d'objet (Fig.18) (Kraeuter et al., 2019; Vorhees & Williams, 2006). La piscine de Morris évalue l'apprentissage et la mémoire spatiale. La piscine est un dispositif de 90 cm de diamètre, rempli d'eau (22°C) dans laquelle les animaux doivent nager pour se réfugier sur une plate-forme immergée (1 cm sous l'eau) qu'ils apprennent à localiser lors de plusieurs séances d'apprentissage. Lors de la session test, la plateforme est enlevée et la mesure du temps passé par les animaux dans la zone où se trouvait la plateforme est relevée. L'animal apprend et

mémorise l'emplacement de la plateforme lorsqu'elle est visible afin de la retrouver lorsqu'elle est cachée. Les animaux présentant un déficit de mémoire mettent plus de temps à trouver la plateforme avec des trajectoires de nage complexe. Le labyrinthe en Y évalue la mémoire à court terme et de travail. Ce test explore la tendance naturelle des rongeurs à explorer de nouveaux environnements (Ghafouri et al., 2016). Le dispositif est composé d'un labyrinthe à 3 bras à 120 degrés l'un de l'autre et l'animal est placé à l'extrémité d'un bras ; il choisit entre les deux autres bras. Le pourcentage d'alternance des visites de bras est évalué. Ainsi, une alternance incorrecte entre les bras signifie un dysfonctionnement de la mémoire (Cognato et al., 2012). Le test de la reconnaissance d'objet explore la tendance innée des animaux à explorer la nouveauté donc un nouvel objet plus qu'un objet familier. Le choix d'explorer le nouvel objet reflète donc l'utilisation de la mémoire de reconnaissance. Le test commence par une phase d'apprentissage pendant laquelle l'animal présente un temps d'exploration des deux objets identiques dans un environnement familier. Lors de la phase de test, l'un des précédents objets est remplacé par un nouvel objet que l'animal va explorer davantage. Il est évalué le temps d'exploration des deux objets lors de chaque phase et l'index de discrimination du temps passé à explorer le nouvel objet est calculé (Lueptow, 2017; Sik et al., 2003). La mémoire est déficitaire lorsque l'animal ne marque pas de préférence pour l'exploration du nouvel objet.

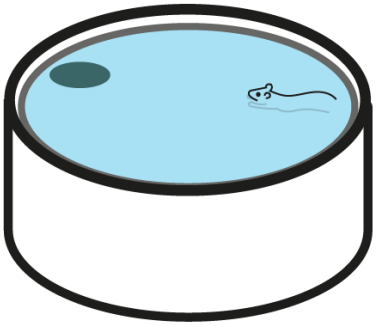


**Figure 16 : Test de la piscine de Morris.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'un dispositif de 90 cm de diamètre, rempli d'eau à 22°C dans laquelle la souris doit nager afin de se réfugier sur une plate-forme immergée.

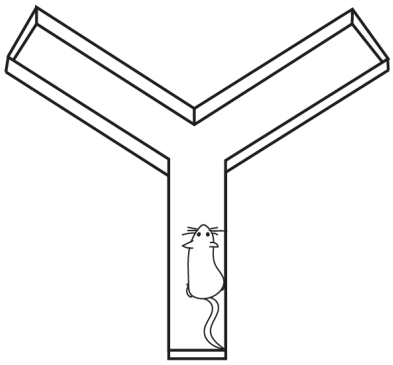


**Figure 17 : Le labyrinthe en Y.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'un dispositif composé de 3 bras dans lequel la souris est placée.

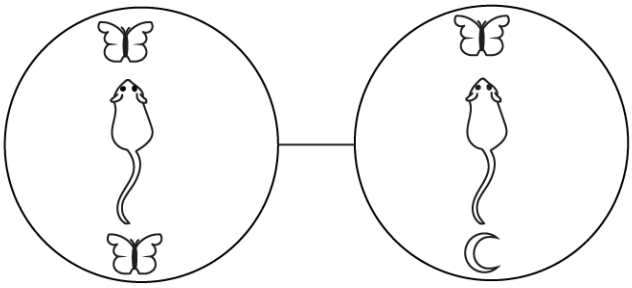


**Figure 18 : Test de la reconnaissance d'objet.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris qui explore dans un premier temps deux objets identiques et dans un second temps l'objet familier et un objet nouveau.

## 8) Trouble des interactions sociales

Le retrait social est une symptomatologie importante chez les patients avec TDC (Komori et al., 2019). Elle est mesurée chez les rongeurs avec le test des trois chambres et se nomme de différentes manières comme le test de sociabilité ou le test de préférence sociale de Crawley (Fig.19) (Crawley, 2004). Ce test permet d'évaluer le comportement social en observant le choix que fait l'animal lorsqu'il se voit proposer l'option d'une cible sociale (un congénère de la même souche, sexe et âge) et d'une autre cible non sociale (souris en peluche). L'utilisation de ce test met en évidence des évitements de situations sociales qui seraient dus soit à une anxiété sociale soit à une anhédonie sociale (Campos et al., 2013). Le dispositif utilisé est une boite rectangulaire divisée en trois zones dont la zone centrale sert de zone de départ tandis que les zones latérales sont utilisées pour les cibles (sociale et non sociale) qui sont placées dans une cage cylindrique métallique. Une phase d'habituation est d'abord mise en place et l'animal est placé dans la chambre du milieu de l'appareil avec toutes les portes de séparation ouvertes et il explore pendant 10 minutes. Les cages vides sont disposées dans un coin dans les chambres latérales pour permettre à l'animal de se familiariser. Après cette période de familiarisation, la souris est enlevée et les cloisons sont fermées pour positionner les cibles. La cible sociale est placée dans la cage de l'une des chambres latérales et la cible non sociale est mise dans la cage de la chambre opposée. Les cloisons sont ensuite ouvertes et la souris est remise dans la chambre du milieu de l'appareil pour explorer librement les trois chambres et les deux cages cylindriques constituées des cibles pendant 10 minutes. La cage cylindrique est constituée de barres permettant aux souris d'avoir des interactions (contact nasal), mais empêchent la cible sociale d'initier tout contact social et limite la possibilité d'interactions agressives. Ainsi, l'initiation du contact social serait uniquement attribuable à l'animal testé. Cette méthode permet d'avoir une mesure fiable du manque d'initiation de l'interaction sociale de l'animal testé (Nadler et al., 2004). L'intensité lumineuse est de 30 Lux environ. L'appareil est essuyé avec de l'éthanol avec des serviettes en papier pour chaque passage d'animal. La déficience sociale est observée chez les rongeurs

avec STD à travers la diminution du temps passé à adopter un comportement social c'est-à-dire la fréquence (évaluation quantitative) et la durée (évaluation qualitative) avec la cible sociale.

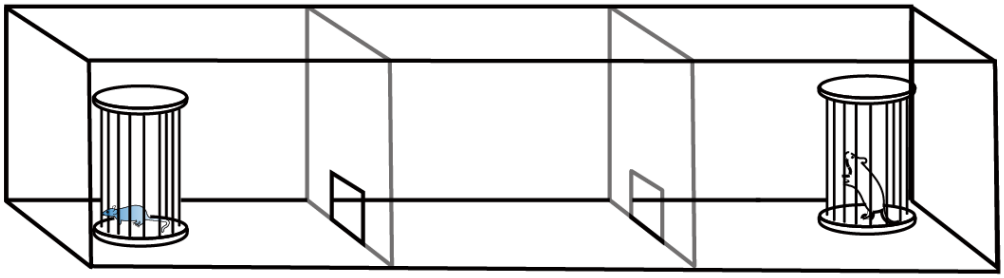


**Figure 19 : Test de sociabilité.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'un dispositif constituée de trois chambres dont la zone centrale sert de zone de départ tandis que les zones latérales sont utilisées pour les cibles qui sont placées dans des cages cylindriques métalliques.

## III- Descriptions des différents modèles animaux

Il existe différents MA de troubles dépressifs mis en place à tous les stades de vie chez le rongeur. Ils sont induits en général par l'environnement mais certains sont basés sur la génétique et la biologie. Nous pouvons relever les MA basés sur l'exposition au stress pendant des périodes critiques de développement c'est-à-dire le stress prénatal, le stress postnatal comme la séparation maternelle et le stress à l'adolescence comme l'isolement social post-sevrage (ISPS). A l'âge adulte, nous avons identifié le modèle d'impuissance acquise, le stress chronique léger imprédictible (Unpredictable Chronique Mild stress, UCMS), le stress de contention, la défaite sociale, l'instabilité sociale, le stress lié aux prédateurs, l'isolement social. Certains MA sont communs à l'adolescence et à l'âge adulte. Parmi les MA biologiques, nous pouvons citer la bulbectomie olfactive qui est une lésion du cerveau et l'administration de corticostérone qui est induite par l'administration d'une substance. Les MA génétiques consistent à sélectionner des lignées de rongeurs selon des marqueurs neurobiologiques et comportementaux de phénotype dépressif.

### 1) Modèles environnementaux

#### a) Phénotype spontané : vulnérabilité basée sur la sélection comportementale

Cette approche suppose que certaines caractéristiques comportementales retrouvées chez les rongeurs peuvent ressembler à un phénotype dépressif. La caractérisation spontanée des animaux selon leurs différences de trait suggérant un risque élevé ou faible de STD permet une différenciation sans influence extérieure. En effet, aucun facteur génétique ni de stress n'a été induit aussi bien sur les animaux que dans leurs environnements de façon expérimentale, excepté le stress qu'ils peuvent percevoir involontairement qui pourrait entraîner des schémas de vulnérabilité au TDC. Dans un MA basé sur une différenciation individuelle, des rats ont été mis dans un open field et discriminés selon leurs réponses locomotrices. Les animaux ayant un niveau de locomotion faible comparés à ceux dont la locomotion est élevée présentent un trait d'anxiété et donc un risque de développer le TDC. Les autres animaux qui présentent un profil opposé sont moins anxieux et sont moins susceptibles de développer un TDC (Kabbaj, 2004). Néanmoins, ils restent sensibles aux facteurs de stress, c'est-à-dire qu'en présence d'un protocole de stress aigu ou chronique (UCMS, isolement, défaite et instabilité sociale etc…), la capacité d'adaptation disparait (Masis-Calvo et al., 2018). Des rats présentant un phénotype anxieux dans des tests comportementaux montrent également une altération de la réponse endocrinienne (Steimer & Driscoll, 2005). Ceci indique que les différences individuelles qui aboutissent à un phénotype dépressif sur le plan comportemental sont associées aux altérations des systèmes biologiques similaires à celles observées dans la dépression.

## b) Le stress prénatal

Le stress maternel (Fig.20) lors de la grossesse peut affecter le développement du fœtus et provoquer en période postnatale, à l'adolescence ou à l'âge adulte, le TDC (Maxwell et al., 2018; O'Donnell et al., 2014). En effet, les glucocorticoïdes sont transportés via le placenta et atteignent le cerveau du fœtus (Brannigan et al., 2019). Le stress pendant la gestation peut être induit chez les femelles par différents facteurs comme : la privation de sommeil, la nage forcée, la perturbation du cycle de lumière (Sickmann et al., 2015; Weinstock, 2017). Ce paradigme provoque un phénotype de STD par les traits de désespoir, d'anhédonie et d'anxiété, chez les rongeurs lorsqu'ils atteignent l'âge adulte. En effet, des petits de mères exposées à cette manipulation présentent une grande immobilité dans le test de la nage forcée ainsi que dans le test de suspension par la queue, et dans le test de préférence au sucrose ils présentent une réduction de la consommation de sucrose (Frye & Wawrzycki, 2003). Dans le test du labyrinthe en croix surélevé, un passage et une durée faible du temps passé dans les bras ouverts est observé chez des rongeurs adolescents ayant subi le stress prénatal (Akatsu et al., 2015; Jia et al., 2015; Zheng et al., 2016). En outre, des altérations du BDNF, des taux de corticostérone élevés et des modifications morphologiques des cellules dendritiques de l'hippocampe ont été retrouvés chez ces animaux (Bock et al., 2011; Henry et al., 1994; Murmu et al., 2006; Mychasiuk et al., 2012). Ceci atteste d'une validité de construction. Une limite à prendre en considération dans la relation du MA du rongeur à l'humain est la différence temporelle de l'ontogénie des deux cerveaux et la différence des

stades de développement, surtout à l'adolescence (D. Rice & Barone, 2000; Semple et al., 2013). En effet, les phases de développement du cerveau et des stades de vie sont similaires mais leur chronologie est très différente. Pendant que la mise en place d'un organe ou d'un processus se comptera en jours chez le rongeur, la même chose se comptera en semaines, voire en mois chez l'humain compte tenu de la durée de l'espérance de vie. Par exemple, le tube neural du fœtus se forme et se ferme à J 9-11 de la gestation, l'organogenèse est mise en place à J 12-16 chez le rongeur, alors que chez l'humain, ces deux éléments ont respectivement lieu à J 20-28 et à la semaine 8-27 de la gestation (Semple et al., 2013).

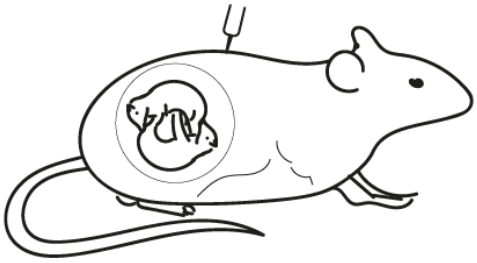


**Figure 20 : Le stress prénatal.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris femelle gestante ayant des fœtus dans son ventre, elle subit des facteurs de stress.

## c) La séparation maternelle

Ce paradigme (Fig.21) est très utilisé pour étudier les conséquences des facteurs de stress en période postnatale dans la survenue du TDC (Tractenberg et al., 2016). Cette période est critique dans la croissance. L'élément primordial pour acquérir les capacités qui permettent un bon développement est le soin maternel, dont le manque induit une vulnérabilité au stress (Bayer et al., 1993). La séparation d'un petit de sa mère est donc un facteur de stress et un facteur de vulnérabilité du phénotype dépressif. Le MA de séparation maternelle classique des rongeurs repose sur une séparation répétée des petits de leurs mères sur une période. De manière classique, les petits sont retirés pendant 3 heures de temps par jour du deuxième au douzième jour après la naissance. Ainsi, la femelle réduit son comportement maternel, créant une négligence maternelle envers ses petits. La détresse de la séparation peut se mesurer par des vocalisations émises par les petits (Panksepp & Watt, 2011). Par ailleurs, des soins maternels inadaptés peuvent être modélisés, en limitant la litière dans la cage et le matériel de nidification des mères (Becker et al., 2021). Le phénotype comportemental qui en résulte chez les petits, a des points communs avec le STD comme de l'anxiété mesurée dans un test d'open field et de labyrinthe en croix surélevé, des déficits d'apprentissage spatial et de mémoire ainsi qu'une reconnaissance sociale perturbée (Goodwill et al., 2019; Romeo et al., 2003). Le modèle entraîne une diminution du BDNF, des taux de corticostérone élevés, documentant une validité de construction (Marais et al., 2008; F. Rice et al., 2019;

van Bodegom et al., 2017). La vulgarisation de ce MA en fait aussi une faiblesse car différents types de méthodologies sont utilisées et il a été trouvé une dépendance en fonction de la souche de souris. Dès lors, nous avons observé une incohérence de résultats selon les études (Gururajan et al., 2019; Tractenberg et al., 2016). En effet, à la suite de ce paradigme, des auteurs n'ont trouvé aucun effet de la séparation c'est-à-dire aucune induction de STD (Millstein & Holmes, 2007; Own & Patel, 2013; Savignac et al., 2011). Déterminer la souche de souris qui répondrait le mieux et harmoniser la méthodologie permettrait de gagner en validité homologique.



**Figure 21 : La séparation maternelle.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris femelle séparée de ces petites souris.

## d) L'isolement social post-sevrage

Au vu de la prévalence du TDC à l'adolescence liée au facteur de stress subi à ce stade, le MA le plus étudié pour induire le stress et provoquer les STD est l'ISPS (Fig.22). Chez les adolescents humains, l'exclusion du groupe par les pairs, vue comme un rejet social et mettant l'individu en position de victimisation, peut être modélisée chez le rongeur par un ISPS du fait que l'animal se retrouve hors du groupe et isolé (Cattane et al., 2022). Les rongeurs étant des animaux sociaux, la mise en place d'une privation de contact et d'interactions sociales engendre un dysfonctionnement du comportement social. La sociabilité se mesure chez l'animal par sa capacité à initier et accepter le contact social du congénère (Tõnissaar et al., 2008). Ainsi, l'absence de contact après le sevrage correspond à l'entrée dans l'adolescence et par conséquence à la période de jeu (établissement d'hiérarchie et d'interactions sociales) peut provoquer une vulnérabilité au TDC à l'adolescence et son développement à l'âge adulte (Amiri et al., 2015; Nestler & Hyman, 2010). Des animaux qui ont entre J21 et J28 sont hébergés dans des cages où ils sont seuls et n'ont aucune possibilité d'interactions physiques avec les autres. En revanche, ils ont des contacts visuels, des signaux olfactifs et auditifs provenant des congénères (les autres congénères isolés et les contrôles groupés) car ceux-ci sont hébergés dans la même pièce(Walker et al., 2019; Yorgason et al., 2016). La durée de

l'isolement est dépendante de chaque étude et s'étend en général de 3 à 8 semaines. L'ISPS présente une validité apparente car il induit chez des rats à l'adolescence un comportement de type anxieux évalué par un test de labyrinthe en croix surélevé (peu de temps passé dans les bras ouvert) et un test d'open field (peu de temps passé au centre) (Chappell et al., 2013; Du Preez et al., 2020; McCormick et al., 2008; Skelly et al., 2015; Weiss et al., 2004). Une altération de la mémoire spatiale chez des souris à l'adolescence mises en ISPS comparées aux groupes sans stress a été trouvée (Sterlemann et al., 2010). Des STD de désespoir et d'apathie ont été trouvés chez des rongeurs mesurés respectivement par une augmentation du temps d'immobilité dans un test de nage forcée et une diminution de la fréquence et du temps de toilettage dans le test du splash (Amiri et al., 2015; Fone & Porkess, 2008; Kuramochi & Nakamura, 2009). Des comportements agressifs anormaux et une altération de la sociabilité sont retrouvés chez les rongeurs mâles avec ISPS et évalués dans le test de résident-intrus par des modifications du comportement d'attaque, d'interaction et de défense (Toth et al., 2011). Une validité prédictive du modèle d'ISPS a été prouvée car les STD ont diminué suite à un traitement chronique avec de la fluoxétine (Rivera-Irizarry et al., 2020).

A part la dégradation du phénotype comportemental, des déficits cognitifs et la perturbation des affects, il a été montré que l'ISPS est un MA qui entraîne des déficiences des systèmes de neurotransmission et de la neuroplasticité ainsi que des changements morphologiques au niveau du cerveau (Mumtaz et al., 2018). Des modifications dans l'axe HPA se manifestant par des taux de corticostérone faibles ont été rapportés mais cela parait contre intuitif car d'autres auteurs ont prouvé qu'en situation de stress social, les taux de corticostérones sont élevés (Harvey et al., 2019; Sapolsky, 2000). Ce résultat pourrait s'expliquer par une production d'ocytocine (hormone de l'attachement stimulée par l'exposition à un stress modéré) qui a influencé les réponses neuroendocriniennes dues à l'isolement et a provoqué une réduction des taux de corticostérone (Heinrichs et al., 2003; Pierrehumbert & Torrisi, 2017). Aussi, un dysfonctionnement dans les systèmes sérotoninergiques et adrénergiques a été trouvé démontrant que ce modèle aurait une validité de construction (Brenes et al., 2008; Lopez & Laber, 2015; Walker et al., 2019).

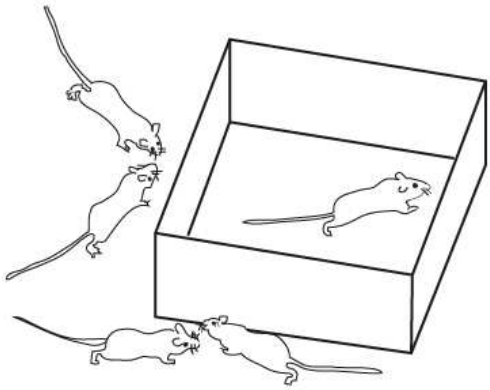


**Figure 22 : L'isolement social post-sevrage**. (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris hébergée seule dans sa cage ayant des signaux olfactifs et auditifs provenant des congénères groupés.

## e) La défaite sociale

Les facteurs de stress social qui sont répétitifs constituent les causes courantes de survenue de TDC chez l'homme (Brown & Prudo, 1981; Kessler, 1997; Sloman et al., 2003). Les difficultés relationnelles entre pairs qui se matérialisent sous forme de comportement négatif de type dominant/subordonné allant jusqu'au harcèlement chez les adolescents humains peuvent être représentées chez le rongeur par un MA de défaite sociale (DS) (Fig.23). Le paradigme reflète la violence sociale, physique et psychologique du harcèlement dans une relation de subordination sociale qui est simulée chez l'animal par un test de résident-intrus (Cattane et al., 2022). Il est mesuré les comportements d'agressivité, de soumission et d'exploration chez les deux animaux. Le MA de DS entraîne un niveau de stress élevé et des STD chez les animaux dominés (Cruz et al., 2011). La DS chez des souris à l'adolescence qui subissent les agressions répétées a entraîné une durée d'immobilité élevée dans le test de la nage forcée et de la suspension par la queue attestant d'un comportement de type désespoir. De plus, ces souris affichent un déficit dans le test de la préférence au sucrose montrant une anhédonie ainsi que des déficits cognitifs. Aussi, elle développent une diminution de l'exploration, une augmentation de l'anxiété, une aversion durable au contact social et un comportement de soumission dans le test de résident-intrus attestant de la validité apparente du paradigme (Kessler, 1997; Krishnan et al., 2007; Sloman et al., 2003; Tsankova et al., 2006; Von Frijtag et al., 2000). Une validité de construction du modèle a été établie en se basant sur des altérations de l'axe HPA, de la fonction dopaminergique, des déficits immunitaires et une diminution de la neurogenèse hippocampique chez des souris adultes (Avgustinovich et al., 2005; Krishnan et al., 2007; Y. Zhang et al., 2019). Une administration chronique d'AD, un enrichissement du milieu de vie des rongeurs et l'interaction sociale ont pu traiter les STD suggérant une validité prédictive (Berton et al., 2006; Golden et al., 2011; Lehmann & Herkenham, 2011; Schloesser et al., 2010; Tsankova et al., 2006). Une limite de ce modèle ; même s'il est le plus utilisé ; est qu'il est uniquement adapté aux rongeurs mâles car les femelles n'ont pas le phénotype de combat (Björkqvist, 2001; H.-C. Yan, Qu, et al., 2010). Il n'est donc pas pertinent chez les femelles en raison de leurs taux d'agressivité faible et c'est plutôt un modèle d'instabilité sociale qui a été mis en place (Goñi-Balentziaga et al., 2018). Les limites de la DS sont principalement éthiques en raison de l'utilisation d'un grand nombre d'animaux et des probabilités de blessures des animaux dominés.

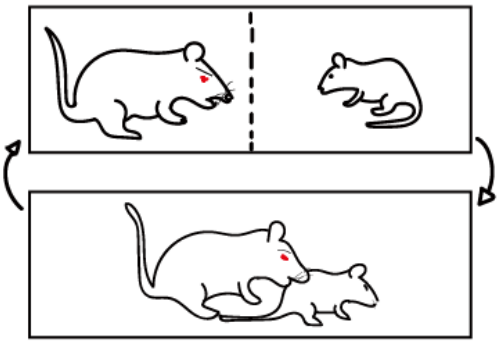


**Figure 23 : La défaite sociale.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Une première souris est hébergée dans le compartiment en haut à droite et une seconde souris agressive est mise dans celui de gauche. Dans le compartiment en bas, les deux souris sont mises ensemble et la souris agressive entre en conflit social (agression) avec la première souris

.

## f) L'instabilité sociale

Ce paradigme est modélisé pour reproduire les effets d'un stress social répété. L'instabilité sociale (IS) se met en place en alternant des phases d'isolement social et de regroupement pendant lesquelles les animaux qui sont mis ensemble changent chaque fois (Fig.24) (Haller et al., 1999). En effet, ce paradigme sert à supprimer le réseau social que l'animal a établi et le contraint à prendre une nouvelle place dans une nouvelle hiérarchisation (Becker et al., 2021). La conséquence est que les rongeurs peuvent développer des STD du type anxiété mesuré dans un test d'open field et de labyrinthe en croix surélevé. Ils développent aussi une anhédonie de consommation et sociale mesurée dans un test de préférence au sucrose et un test d'interaction sociale révélant une validité apparente (Goñi-Balentziaga et al., 2018; Jarcho et al., 2016; Labaka et al., 2017). L'IS provoque une augmentation de la réactivité de l'axe HPA et modifie la morphologie neuronale dans le cortex préfrontal, ce qui suggère que ce modèle atteindrait le critère de validité de construction (Breach et al., 2019; Pérez-Tejada et al., 2013). Ce phénotype dépressif se rétablit grâce aux traitements par AD (fluoxétine) en chronique, suggérant une bonne validité prédictive (Haller et al., 1999).

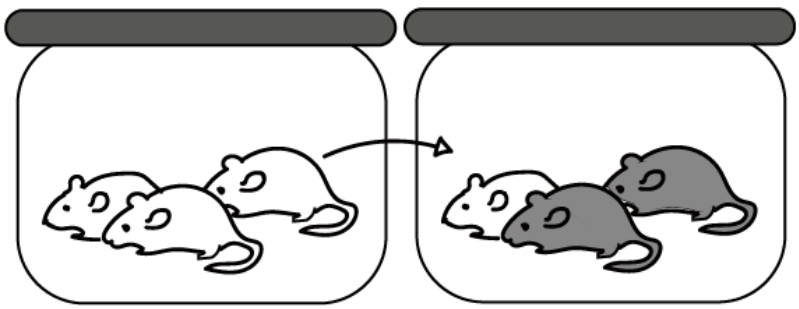


**Figure 24 : L'instabilité sociale.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Alternance des souris entre les cages dans le but de supprimer le réseau social qu'elles s'établissent.

## g) L'UCMS

Ici, il s'agit de l'exposition à une variété de stresseurs chroniques sur les rongeurs pour induire des STD (Fig.25). Il a été spécifiquement validé chez la souris et permet d'imiter les événements désagréables de la vie humaine qui seuls ne génèrent pas d'état dépressif mais induisent un TDC en raison de leur cumul (Surget & Belzung, 2008). Les animaux sont exposés à différents types de stress légers à modérés (faibles en intensité) et imprévisibles qui sont alternés au quotidien et ceci pendant plusieurs semaines. Il y a différents stresseurs comme :

**Le stress social** : l'animal est placé dans une cage vide précédemment occupée par un pair.

**Les changements de cage** : l'animal est placé dans la cage vide d'un autre individu, puis ramené dans sa cage d'origine.

L**es changements de litière de trois à six fois par jour** (deux fois par semaine en temps normal), **le remplacement de la litière propre par la litière souillée provenant des animaux témoins**.

**La litière humide** : l'eau est mélangée à la litière pour la rendre humide.

**L'absence de litière** : la litière est enlevée et l'animal se retrouve dans une cage vide.

**Le bain** : à la place de la litière, il est mis 125 ml (environ 1 cm) d'eau à 20 degrés dans la cage de l'animal.

**La contention dans un petit tube** : les animaux sont maintenus dans des tubes fermés et ventilés (6,5 cm de long × 3,7 cm de large) avec la possibilité de se replacer dans le tube.

**L'inclinaison des cages** : les portoirs sont inclinés à 45 degrés afin que les animaux se retrouvent en position inconfortable.

**Les perturbations du cycle jour/nuit** : il y a une inversion complète ou une alternation du cycle clair/sombre en quatre périodes de 6 heures.

La durée varie de trois semaines à deux mois selon le protocole qui est utilisé et chaque stresseur peut être mis en place pendant une heure voire quatre à six heures selon son type (Nollet et al., 2013). Différents STD ont été identifiés suite à l'UCMS comme l'anhédonie, l'anxiété, le désespoir et l'évitement social mesurés respectivement dans un test de préférence au sucrose (réduction du goût pour la solution), un test du labyrinthe en croix surélevé (passages et durée faibles du temps passé dans les bras ouverts), un test de nage forcée (temps d'immobilité élevé) et un test d'interaction sociale (réduction du contact avec un congénère) chez les rongeurs suggérant une bonne validité apparente (Hu et al., 2017; Pothion et al., 2004; Rudyk et al., 2019; Sequeira-Cordero et al., 2019). On a aussi remarqué une détérioration de l'état du pelage de l'animal (Stemmelin et al., 2010). Ce paradigme induit un dysfonctionnement de l'axe HPA ainsi qu'une altération de la neurogenèse, des modifications dopaminergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques, une réduction du niveau de BDNF dans l'hippocampe et des modifications moléculaires semblables à celles observées dans la clinique humaine, ce qui est en faveur d'une bonne validité de construction (Herman & Tasker, 2016; Hill et al., 2012; McEwen et al., 2015; Sibille et al., 2009). Il a été retrouvé une réduction du volume de l'hippocampe (Krugers et al., 2010). Les stresseurs utilisés, leurs durées, leur nombre et la durée du modèle conduit à une importante

hétérogénéité dans les études. Une bonne validité prédictive du modèle est attestée en raison de l'effet bénéfique d'un traitement d'AD en chronique et pas en aigu (Belzung & Lemoine, 2011; Willner, 1997). Une limite de ce modèle est la forte nécessité de main d'œuvre, d'espace et de temps, de plus les données sont difficilement reproductibles d'un laboratoire à un autre (Willner, 2005).

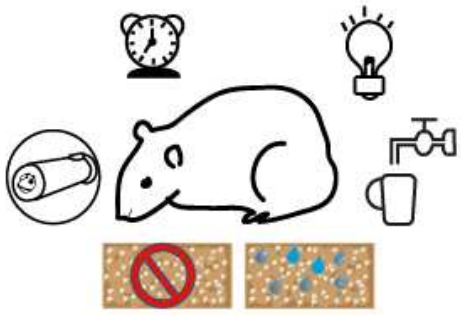


**Figure 25 : L'UCMS.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Différents facteurs de stress sont induits tels que le stress social, les changements des cages, les changements de litière, le remplacement de la litière propre par la litière souillée provenant des animaux témoins, la litière humide, l'absence de litière, l'eau remplacée par la litière dans la cage, la contention dans un petit tube, l'inclinaison des cages et les perturbations du cycle jour/nuit.

## h) L'impuissance acquise

Utilisé initialement pour provoquer des STD chez le chien, elle a été adaptée par la suite aux rongeurs (Chourbaji et al., 2005; Landgraf et al., 2015; Pryce et al., 2012). C'est un stress aigu imprévisible et incontrôlable qui développe chez le rongeur une incapacité à faire face à une situation aversive et à laquelle il ne peut échapper (Fig.26). Les animaux sont mis dans une chambre fermée avec un sol constitué d'une grille métallique pour être entraînés à recevoir des chocs électriques, (0.5-2mA) d'une durée de 1-2 secondes sur les pattes, auxquels ils ne peuvent échapper. Ils sont ensuite mis dans une autre chambre ouverte avec le même sol où ils reçoivent les mêmes chocs avec la possibilité de s'échapper. Le phénotype de type dépressif s'installe lorsque les animaux n'arrivent pas à échapper au choc dans la chambre ouverte et se laissent faire sans réaction. Ce MA atteint une certaine validité apparente car les rongeurs peuvent présenter une perte de poids, une modification de l'activité locomotrice (hypo/hyperactivité), des troubles du sommeil, un déficit du comportement de motivation et de l'anhédonie après avoir été soumis à ce paradigme (Palma et al., 2000; Vollmayr et al., 2004). Des taux de corticostérone et de cytokines élevés ont été découverts chez les rongeurs avec TDC démontrant une bonne validité de construction (Cheng et al., 2015, 2018; Henn & Vollmayr, 2005). Des traitements d'AD en aigu ou en sub-chronique ont pu reverser le phénotype dépressif suggérant sa bonne validité prédictive (Hajszan et al., 2009; Malberg &

Duman, 2003; Maudhuit et al., 1997; Takamori et al., 2001). Néanmoins, les symptômes ne persistent pas à la suite de l'arrêt des chocs électriques (Cryan et al., 2002).

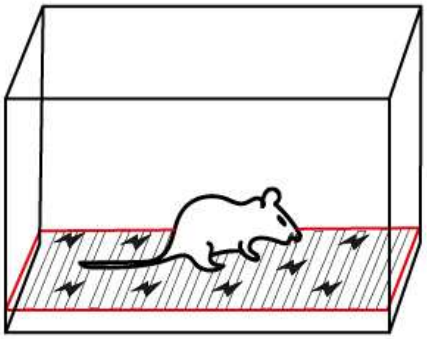


**Figure 26 : L'impuissance acquise.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'un dispositif constitué d'une boîte fermée avec un sol en grille métallique. La souris est exposée à recevoir des chocs électriques (0.5-2mA) d'une durée de 1-2 secondes sur les pattes.

## i) Stress lié aux prédateurs

Les animaux sont perpétuellement en présence de signaux menaçants dans leurs environnements dû à la présence de prédateurs, ce qui peut provoquer une réponse défensive (Blanchard et al., 1990). Ce comportement de défense se traduit par un état de peur et d'anxiété qui est déclenché en conditions expérimentales par l'exposition des rongeurs à une plateforme en hauteur ainsi qu'à des odeurs synthétiques de renard dans un nouvel environnement. Dans ce MA où des rats sont soumis à des situations de peur qui sont stressantes, ils développent des réponses de freezing (immobilité totale), des réactions de sursaut et de vocalisations ultrasonores (Campos et al., 2013). Des animaux ayant entre J28 et J42 ont été soumis à un protocole d'exposition à des odeurs synthétiques de renard à caractère imprévisible sur 7 jours durant les 14 jours du paradigme. Le phénotype comportemental chez ces animaux à l'âge adulte a été évalué et il a été trouvé une altération sociale, une anxiété, une agressivité et une réactivité accrue à la nouveauté, témoignant d'une validité apparente du paradigme (Tzanoulinou et al., 2014). Ceci est la preuve que l'adolescence est une période où le stress entraîne un phénotype vulnérable ayant pour conséquence des symptômes de type dépressif à l'âge adulte. Des chercheurs ont montré une altération fonctionnelle de certaines régions cérébrales comme l'hippocampe, l'amygdale et le CPF indiquant une bonne validité de construction (Adamec et al., 2004; Baisley et al., 2011).

## j) Stress de contention

Le stress de contention (Fig.27) et d'immobilisation est utilisé pour induire un phénotype de type dépressif avec des altérations biochimiques et physiologiques (Campos et al., 2013). L'animal est placé dans un tube cylindrique ayant un diamètre un peu plus large que sa

corpulence avec des trous de ventilation. L'animal sous contrainte physique est incapable de bouger durant deux à huit heures par jour pendant 21 jours pour les paradigmes classiquement retrouvés (Becker et al., 2021). Il est retrouvé un déficit du comportement social, une anhédonie, une anxiété (open field, labyrinthe en croix surélevé) et une altération de la mémoire spatiale en tant que STD chez des rongeurs ayant subi le modèle, attestant d'une validité apparente (Grizzell et al., 2014; Hayase, 2011; K.-S. Kim & Han, 2006). Un dysfonctionnement de l'axe HPA mis en évidence par des taux élevés de corticostérone a été décelé ainsi qu'une affection de la transmission dopaminergique, sérotoninergique et glutamatergique, preuve d'une validité de construction (Browne et al., 2011; M.-J. Park et al., 2018). Ce phénotype a été contrebalancé par un traitement chronique à la fluoxétine prouvant sa bonne validité prédictive (Christiansen et al., 2011; P. Huang et al., 2015).

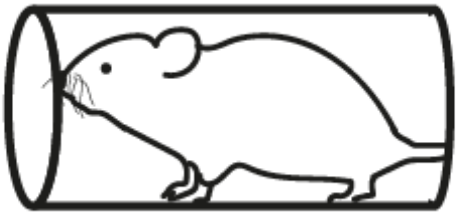


**Figure 27 : Stress de contention.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Le tube de contention est fermé à une extrémité par une paroi en plastique percée d'un trou permettant à l'animal de sortir son museau. L'autre extrémité est fermée par un couvercle rotatif pivotant autour d'une vis. De petits trous sur le tube permettent la circulation de l'air.

## 2) Modèles biologiques

## a) Administration de corticostérone

Étant donné que le dysfonctionnement de l'axe HPA se manifestent par la dérégulation des hormones du stress dans le TDC, un MA d'administration de ces hormones pourrait modéliser le trouble (Fig.28). Diverses méthodes permettent l'administration de la corticostérone aux rongeurs comme des injections sous-cutanées, des implantations de pompe osmotique, l'administration à travers l'eau de boisson et l'aliment pendant une durée de plusieurs semaines à mois (Y. Zhao et al., 2018). Ce procédé entraîne chez les rongeurs des STD tels que le désespoir qui s'exprime par une durée d'immobilité élevée dans le test de la nage forcée, des troubles de mémoire dans le test du labyrinthe en Y et de la piscine de Morris. De plus, il a été montré des comportements de type anxieux évalués dans les tests d'open field et de labyrinthe en croix surélevé, ainsi que de l'anhédonie qui se manifeste par une faible consommation de sucrose mesurée par le test de préférence au sucrose suggérant une bonne validité apparente du modèle (Berger et al., 2019; Popoli et al., 2011; Sterner & Kalynchuk,

2010). Aussi, ces animaux présentent une diminution des niveaux d'activité métabolique dans le cortex insulaire et le striatum, avec une hypoactivité dans le cervelet et le mésencéphale (Van Laeken et al., 2018). Des changements structurels ont été associés à ces altérations telles qu'une réduction du volume de l'hippocampe et une augmentation du volume de l'amygdale. Une bonne validité prédictive est attestée en se basant sur l'efficacité des traitements chroniques à la fluoxétine et du traitement aigu par de la kétamine (Ali et al., 2015; Fukumoto et al., 2017; Weng et al., 2016).



**Figure 28 : Administration de corticostérone.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris qui reçoit une injection de corticostérone.

## b) Bulbectomie

Des symptômes annexes sont retrouvés dans le TDC comme l'anosmie qui est la perte de discrimination olfactive (Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001). En effet, il y a une réduction du volume du bulbe olfactif chez les personnes avec TDC pouvant être la cause de cette perte d'odorat (Negoias et al., 2010). Pour modéliser ce processus chez les rongeurs, des chercheurs ont utilisé une intervention chirurgicale d'ablation du bulbe olfactif (Fig.29) (Hozumi et al., 2003; Morales-Medina et al., 2017; Takahashi et al., 2017). Elle montre une bonne validité apparente qui se traduit par une perte d'odorat pour les odeurs et les phéromones associée à la survenue des STD tels que des troubles du sommeil, des déficits d'apprentissage spatial et de mémoire mesurés dans le labyrinthe de Morris. La bulbectomie entraîne de l'anhédonie mesurée par le test de préférence au sucrose (faible consommation de sucrose), du désespoir mesuré par le test de la nage forcée (augmentation de la durée d'immobilité), de l'anxiété mesurée par les tests d'open field et de labyrinthe en croix surélevé (durée faible dans les bras ouverts). Elle provoque aussi de l'agressivité qui se manifeste par une augmentation des réactions d'attaque et de lutte dans les tests d'interactions sociales (Pudell et al., 2014; Takahashi et al., 2018; Y. Zhou et al., 2019). Il a été retrouvé des altérations des systèmes de neurotransmetteurs telles que la sérotonine, la noradrénaline, le GABA et l'acétylcholine dans ce MA qui indique une bonne validité de construction (Morales-Medina et al., 2013; Song & Leonard, 2005). Une agitation psychomotrice a été démontrée chez des rats ayant subi le modèle et cette agitation a été réduite par un traitement chronique d'AD

prouvant sa bonne validité prédictive (van Riezen & Leonard, 1990). L'élément clé qui rend le modèle restrictif est qu'il est mis en place à partir de la lésion d'un organe.

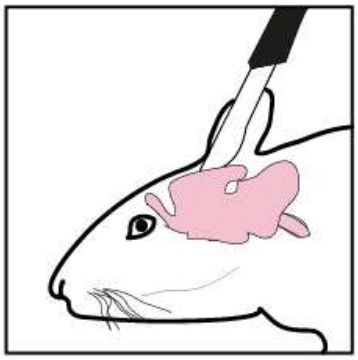


**Figure 29 : Bulbectomie olfactive.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une intervention chirurgicale d'ablation du bulbe olfactif.

### c) Autres modèles

Différents moyens qui s'appuient sur les altérations neurobiologiques (les neurotransmetteurs, les cytokines inflammatoires) dans le TDC sont utilisés pour induire des STD chez le rongeur. Nous pouvons citer le MA d'injection de lipopolysaccharides (composant de la membrane externe des bactéries à Gram négative) pour induire un niveau élevé de cytokines inflammatoires et un phénotype dépressif. Les souris avec ce modèle ont présenté des temps d'immobilité élevés dans le test de la nage forcée et le test de suspension par la queue ainsi que des déficits de capacités cognitives d'apprentissage et de mémoire, preuve d'une bonne validité apparente (X. Zhao et al., 2019).

Il y a également le modèle d'administration de la réserpine qui est un inhibiteur de la recapture de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine et l'épinéphrine. Dès qu'ils sont bloqués par la réserpine, les neurotransmetteurs se détériorent et entraînent des altérations des systèmes neurochimiques dans le cerveau attestant d'une bonne validité de construction (Antkiewicz-Michaluk et al., 2014; Rojas-Corrales et al., 2004). Le TDC induit par ce modèle peut être traité par AD et est utilisé pour tester l'efficacité de nouveaux AD montrant sa bonne validité prédictive (Hao et al., 2019). C'est un modèle associé à une consommation élevée d'alcool qui est utilisé pour explorer le lien entre la prise d'alcool et le TDC à l'adolescence (Ruiz et al., 2018).

## 3) Modèles génétiques

Les modèles génétiques (Fig.30) chez les rongeurs permettent de mettre en évidence les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la clinique du trouble. Au regard des facteurs génétiques dans le TDC, l'étude des MA génétiques aide à mieux comprendre le rôle de

l'hérédité dans le trouble (Sullivan et al., 2000). En effet, le séquençage du génome chez la souris a révélé une homologie de 90 % avec le génome humain (Guénet, 2005). Quand il est soupçonné l'implication d'un gène dans la survenue du TDC par exemple, ce dernier est supprimé par recombinaison homologue chez la souris pour déterminer son rôle. Les expressions anglaises « null mutants ou knockout » sont utilisées pour désigner les souris génétiquement modifiées chez lesquelles un gène ciblé a été inactivé pour étudier sa fonction dans la pathologie. Il existe également la transgenèse qui consiste à « transporter » un gène (étranger) venant d'un organisme humain dans le génome de l'organisme animal faisant de lui un animal transgénique (Becker et al., 2021). Plusieurs gènes sont ciblés dans les mécanismes de survenue du TDC entraînant un phénotype dépressif. Chez des souris knockout pour le transporteur de la sérotonine (SERT-KO), le transporteur de la noradrénaline (NET-KO) et le transporteur de la dopamine (DAT-KO), des phénotypes d'anxiété et de désespoir ont été identifiés. Par exemple, des animaux sans expression du transporteur de la sérotonine (SERT) montrent une augmentation d'anxiété alors que l'expression élevée de ce gène conduit à un phénotype ayant une faible anxiété et un faible risque de survenue de TDC (Jennings et al., 2006). Ceux n'ayant pas d'expression du transporteur de la noradrénaline (NET) et du transporteur de la dopamine (DAT) présentent un comportement de type désespoir ainsi qu'une hyper locomotion (Perona et al., 2008). Le modèle génétique basé sur l'altération de l'axe HPA simule la surexpression du facteur de libération de la corticotropine qui entraîne une augmentation de l'anxiété chez les souris sans autres STD (Groenink et al., 2003; van Gaalen et al., 2002). L'utilisation de la génétique entraîne un questionnement sur la confirmation des critères de validité d'un MA car la suppression ou la surexpression d'un gène ne suffit pas à déclencher des STD même si ces processus provoquent de l'anxiété. Selon une autre approche, des lignées de rats peuvent contribuer à mettre en évidence les prédispositions génétiques qui existent dans le TDC. Des approches par sélection divergente sur différents marqueurs neurobiologiques et comportementaux offrent l'opportunité de « créer » des animaux avec des traits dépressifs. Parmi les lignées de rats élevés et sélectionnés pour établir un phénotype dépressif, nous pouvons citer les rats Wistar-Kyoto et Flinders Sensitive Line. Lors d'un programme d'élevage sélectif pour « créer » des rats hypertendus, la souche de rats Wistar-Kyoto utilisée comme son contrôle normal, a présenté de manière surprenante des comportements de type dépressif, suite à différents stresseurs (Will et al., 2003). Les rats ont présenté une immobilité élevée dans le test de la nage forcée, une anxiété dans le test d'open field et une anhédonie dans le test de préférence au sucrose (Solberg et al., 2004; Wright et al., 2020), ce qui indique une bonne validité apparente. Ces symptômes ont été accompagnés de dysfonctionnements dans les systèmes de neurotransmetteurs monoaminergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques. Aussi, une altération de l'axe HPA a été retrouvée à travers une augmentation des taux de glucocorticoïdes ainsi qu'une augmentation des cytokines inflammatoires attestant d'une bonne validité de construction (Mileva et al., 2017; Shetty & Sadananda, 2017). Une validité prédictive partielle a été mise en évidence par le fait que des traitements aux AD tricycliques ont été efficaces ; néanmoins la fluoxétine n'a pas induit de réponse favorable sur les STD

(Lahmame et al., 1997; López-Rubalcava & Lucki, 2000). Un autre modèle basé sur un programme d'élevage sélectif de rats Sprague-Dawley a été utilisé pour produire des souches présentant une sensibilité accrue (Flinders Sensitive Line, FSL) ou faible (Flinders Resistant Line, FRL), à l'inhibiteur de la cholinestérase (Di-isopropyl fluorophosphates DFP). Ainsi, ils sont élevés sélectivement pour avoir des réponses élevées ou faibles à l'inhibiteur de la cholinestérase (Russell & Overstreet, 1987; Sanchez et al., 2018). En effet, dans le TDC chez l'humain, une sensibilité aux agonistes cholinergiques a été retrouvée, elle est similaire à la sensibilité aux inhibiteurs de la cholinestérase retrouvée chez les rats FSL (Janowsky et al., 1994; Overstreet et al., 1984). Ces rats ont présenté des dysfonctionnements psychomoteurs, de l'anxiété, de l'immobilité dans le test de la nage forcée, des altérations du sommeil et une anhédonie lorsqu'il sont soumis à des facteurs de stress qui indiquent une bonne validité apparente (Pucilowski et al., 1993). Une bonne validité de construction est aussi mise en évidence par des altérations dans les systèmes cholinergique, dopaminergique, noradrénergique et gabaergique ainsi qu'un dysfonctionnement dans l'axe HPA (Yadid et al., 2000). Les rats FSL répondent aussi aux traitements AD en chronique mais pas en aigu, indiquant une bonne validité prédictive (Wegener et al., 2012).

Le TDC est un trouble multifactoriel dans lequel est observée l'altération de plusieurs gènes mais l'étude de modèle animal génétique ne suffit pas à imiter tous les aspects du trouble clinique. L'utilisation concomitante de plusieurs modèles animaux (environnementaux, biologiques, génétiques) restent nécessaires pour couvrir tous les aspects du TDC.

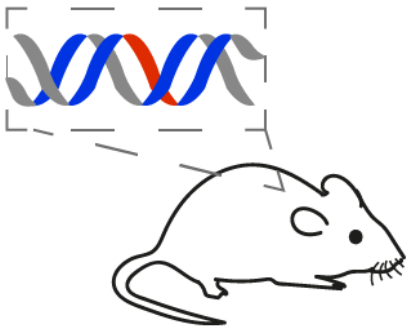


**Figure 30 : Modèle génétique.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris avec une altération du génome.

# Chapitre 4 : Neuroimagerie et bases neuronales dans l'épisode dépressif caractérisé à l'adolescence

## I- Théorie de l'émotivité accrue des adolescents

L'adolescence est une période de maturation qui se construit en relation avec des changements cérébraux et comportementaux et avec un développement de la sensibilité à l'environnement social (Blakemore & Mills, 2014; Somerville, 2013). Les régions du cerveau maturent à des rythmes différents : plus précisément, les régions sous-corticales maturent plus tôt que les régions préfrontales qui sont encore immatures chez les adolescents (Ernst, 2014). Dans ce contexte, la distinction entre les taux de maturations des régions est associée au développement du TDC à l'adolescence (Ducharme et al., 2014). Il est observé des modifications de comportements associées à des réponses neuronales, spécifiquement celles liées à la récompense. Ainsi, un dysfonctionnement dans ce processus peut entraîner une vulnérabilité au phénotype dépressif. Les changements comportementaux (interaction sociale, prise de risque, recherche de la nouveauté) bien que spécifique au contexte de la période adolescente favorisent l'apparition du TDC (Copeland et al., 2019). Dans ce cadre, des auteurs ont rapporté que des niveaux élevés de testostérone et d'œstradiol pourraient expliquer les taux élevés de TDC à l'adolescence (Bromberger et al., 2010).

A l'adolescence une modification de l'activité neuronale dans les régions comme l'hippocampe, le striatum ventral (noyau accumbens) et dorsal, l'amygdale et le CPF a été rapportée (Peper & Dahl, 2013). Ces changements d'activités neuronales sont induits par la sécrétion des hormones gonadiques (Tyborowska et al., 2016). De ce fait, la puberté est associée à une modification de l'activation neuronale ainsi qu'à la dynamique de connectivité présente entre les régions limbiques matures et les régions corticales immatures (Spielberg, Forbes, et al., 2015). Des niveaux élevés de testostérone à l'adolescence ont été corrélés à une augmentation de l'activité du striatum ventral lors de tâches de traitement de récompense, cette corrélation diminue à l'âge adulte (Braams et al., 2015). Chez des adolescents en fin de puberté, il a été trouvé une réduction de l'activité de l'amygdale face à des stimuli sociaux comparés à des stimuli non sociaux en lien avec une survenue ultérieure de TDC (Forbes et al., 2011). Le CPF immature à l'adolescence est impliqué dans la réactivité émotionnelle qui est un processus clé dans les interactions sociales. Plus l'âge avance, plus la régulation des émotions augmente en corrélation avec la maturation du CPF (Guyer et al., 2016).

La présence des pairs augmente le comportement à risque ainsi que la réactivité du système de récompense (putamen, noyau accumbens) chez les adolescents mais pas chez les adultes. Ainsi, des adolescents ont présenté une augmentation de conduite à risque pour avoir une récompense pendant l'observation par les pairs comparée à une conduite où ils

étaient seuls. Parallèlement, ces adolescents ont présenté une augmentation de l'activité dans le noyau accumbens par rapport aux adultes (Chein et al., 2011). L'influence des pairs joue un rôle capital dans le comportement affectif à l'adolescence par la présence de différents schémas d'activation cérébrale en fonction du sentiment d'appartenance ou de rejet par les pairs. En ce sens, des adolescents en conflit avec leurs pairs présentent une plus grande augmentation de prise de risque et une plus grande activation des régions du traitement de la récompense (noyau accumbens, insula). Cependant, chez les adolescents ayant le soutien des pairs, il a été trouvé une réduction de cette prise de risque ainsi que de l'activité des régions qui y sont associées (Telzer et al., 2015). Cet investissement affectif vis à vis des pairs souligne le rôle de l'émotivité élevée chez les adolescents et constitue une vulnérabilité au TDC à l'adolescence. L'anxiété joue un rôle clé dans le TDC et les adolescents anxieux sont encore plus susceptibles d'avoir des affects très perturbés dans les relations sociales. Il a été démontré une hyperactivité de l'amygdale chez des adolescents anxieux lors de tâches durant lesquelles ils s'attendaient à être jugés par leurs pairs (Spielberg, Jarcho, et al., 2015). Chez des adolescents avec TDC, il a été démontré une hyperactivité de l'amygdale, de l'insula, du noyau accumbens et du cortex cingulaire antérieur sub-génual à la suite d'un rejet simulé par des pairs (Somerville, 2013). La réponse neuronale chez des adolescents ayant un développement émotionnel typique ressemble à celle des adolescents avec TDC. En résumé, la réponse neuronale des différentes régions impliquées dans les stimuli affectifs des adolescents et dans le TDC à l'adolescence pourrait être un biomarqueur de prédiction à la vulnérabilité au TDC à l'adolescence.

Au-delà de la place importante donnée aux pairs par les adolescents, ils sont sensibles à l'affection et au soutien de l'environnement familial. Il a été démontré que la parentalité positive permet de neutraliser la réactivité du noyau accumbens lorsque les adolescents sont rejetés par leurs pairs alors que la parentalité négative diminue la réactivité du noyau accumbens lorsqu'ils sont acceptés par leurs pairs (Guyer et al., 2015; Tan et al., 2014). Le soutien affectif des parents peut donc avoir des effets neuroprotecteurs sur le développement cérébral des adolescents et protéger contre le TDC. Toutes ces caractéristiques (sensibilité accrue aux pairs, affectivité des parents) impliquent des capacités de régulation des émotions qui peuvent entraîner un dysfonctionnement chez l'adolescent lorsqu'elles sont mal maîtrisées. Conformément à cette notion, la maturation pubertaire associée aux expériences sociales émotionnelles instables devenant défaillantes façonnent des phénotypes comportementaux liés à des réponses neuronales de survenue de TDC à l'adolescence (Kessler et al., 2012; Paus et al., 2008).

## II- Altérations structurelles et fonctionnelles

Le TDC est associé à des perturbations neuronales dans le cerveau, détectées grâce à plusieurs méthodes. Nous pouvons citer l'IRM structurelle (IRMs), l'IRM en tenseur de diffusion (IRMtd), l'IRMf et la TEP (Kaplan et al., 2017). L'IRMs évalue les altérations anatomiques du cerveau telles que les différences de volumes et permet de mesurer la taille

et la surface des régions qui présentent une anomalie de la matière grise et de la substance blanche (Symms et al., 2004). L'IRMtd permet de visualiser les connexions cérébrales physiques correspondant aux faisceaux de fibres de la substance blanche. Cette méthode utilise l'anisotropie fractionnelle (AF) qui indique le niveau directionnel du mouvement des molécules d'eau des tissus reflétant l'état de la substance blanche. Les valeurs d'AF vont de 0 à 1 de telle sorte que des valeurs inférieures indiquent les anomalies de densité des fibres, de la myélinisation et de la cohérence dans les circuits cérébraux. A l'inverse, des valeurs proches de 1 indiquent une connectivité stable entre les systèmes (A. L. Alexander et al., 2007). Dans ce contexte, les personnes dépressives présentent des valeurs réduites d'AF qui sont associées à une durée et une gravité élevée du TDC (Zou et al., 2008). Une faible valeur de l'AF a été trouvée dans les voies de la substance blanche qui relie le cortex préfrontal aux zones corticales et sous-corticales chez des personnes avec TDC (Y. Liao et al., 2013). L'IRMf est la technique la plus utilisée pour évaluer l'activité cérébrale avec une bonne résolution spatiale. Elle permet de mesurer le flux sanguin et détecte les modifications de l'oxygénation en réponse à l'activité neuronale permettant ainsi de visualiser les activations des différentes régions du cerveau. La plupart des études explorent l'imagerie dépendante du niveau d'oxygénation du sang (BOLD pour blood oxygenation level-dependent) pour évaluer l'activité cérébrale. En effet, cette activation est basée sur une consommation élevée d'oxygène dans le cerveau qui entraîne une augmentation de l'afflux de sang oxygéné et donne un signal BOLD élevé. Il a été observé une cartographie des régions cérébrales activées à l'état de repos (la personne est sans stimulation) ou lors de paradigmes de tâches expérimentales (reconnaissance faciale, contrôle cognitif, traitement de récompense) (Glover, 2011). La TEP métabolique est une méthode d'imagerie moléculaire utilisant un traceur radioactif pour mettre en évidence l'activité cérébrale (Farde, 1996). Ce traceur, le 18F-fluorodésoxyglucose, a une courte durée de vie et détermine l'activité métabolique cérébrale régionale du glucose dans le cerveau (Su et al., 2014). Comme l'IRMf, elle mesure l'activité cérébrale à l'état de repos et lors de paradigmes expérimentaux.

D'autres types de neuroimageries tels que l'électroencéphalographie, la magnétoencéphalographie, la spectroscopie par résonnance magnétique et la spectroscopie infrarouge sont utilisés pour étudier les modifications cérébrales associées au TDC (Masdeu, 2011). L'électroencéphalographie est une technique non invasive qui sert à repérer les changements de l'activité électrique du cerveau avec une résolution temporelle élevée. La magnétoencéphalographie mesure des champs magnétiques qui sont induits par l'activité électrique dans le cerveau. La spectroscopie par résonnance magnétique est une technique non invasive qui détecte des changements des niveaux de concentrations moléculaires dans le cerveau et fournit des informations biochimiques quantitatives sur les tissus (Su et al., 2014). La spectroscopie infrarouge est une méthode non-invasive qui mesure les changements de concentrations d'hémoglobine dans les tissus biologiques. Elle utilise l'oxygénation du sang dans le cerveau par transmission et absorption de la lumière. Il s'agit d'émettre une lumière dans la partie infrarouge du spectre (700-900 nm) à travers le crâne.

Selon l'intensité de cette lumière, l'activité neuronale est indirectement évaluée (Satomura et al., 2019).

Des anomalies morphologiques telles qu'une diminution significative de la surface totale du cerveau et une réduction du volume entier du cerveau chez les adolescents avec TDC ont été mises en évidence (Hulvershorn et al., 2011). Plus précisément, une diminution de l'épaisseur corticale ainsi que du volume de matière grise est retrouvée dans plusieurs régions du cerveau lors de TDC, chez les adultes ; et ceci peut servir de marqueur diagnostique (Kambeitz et al., 2017). En revanche, chez les adolescents avec TDC, le volume de matière grise frontale est plus élevé et celui de matière blanche frontale, plus petit par rapport à ceux des sujets sans TDC. Des déficits de la substance blanche ont été trouvés dans le cortex frontal, le thalamus, le corps calleux et le cervelet, grâce à l'IRMtd, chez des patients avec TDC. En effet, des altérations de l'AF dans le faisceau longitudinal inférieur droit, dans la zone fronto-occipitale inférieure et dans le thalamus postérieur droit ont été rapportées (Jiang et al., 2017; Wise et al., 2016). Des diminutions de l'AF dans l'hippocampe, le corps calleux, le faisceau fronto-occipital ont été rapportées chez des adolescents avec TDC (G. Chen et al., 2017; Deng et al., 2018; H. Huang et al., 2011). Des études de spectroscopie par résonnance magnétique ont rapporté une baisse des concentrations de glutamate (neurotransmetteur excitateur) dans le cortex cingulaire antérieur et un faible niveau de N-Acetyl-Aspartate (marqueur de densité neuronale) dans le CPF médial chez les adolescents avec TDC (Olvera et al., 2010). Ces altérations de métabolites cérébraux dans le TDC à l'adolescence suggèrent une connectivité neuronale altérée dans différentes régions impliquées dans le trouble.

En outre, les études utilisant L'IRMf montrent un pattern de dysfonctionnement opposé des systèmes fronto-limbiques dans le cerveau avec une hyperactivité dans les circuits limbiques et une hypo-activité dans les circuits préfrontaux chez les adultes et les adolescents avec TDC ou ceux ayant un risque de survenue du trouble (Jaworska et al., 2015; Klimes-Dougan et al., 2014; Ming et al., 2017). Le cerveau des individus avec TDC présente une hypertrophie ventriculaire ainsi qu'une augmentation du liquide céphalo-rachidien (Kempton et al., 2011).

## 1) Hippocampe

L'hippocampe est une région limbique impliquée dans la régulation et la mémoire des émotions. Elle joue un rôle essentiel dans les performances de la mémoire spatiale et explicite, ainsi que dans la gestion émotionnelle (Dai et al., 2019; Flores-Ramirez et al., 2019). L'hippocampe ventral joue un rôle dans la régulation de l'anxiété alors que l'hippocampe dorsal est impliqué dans l'apprentissage spatial et dans la mémoire (Bannerman et al., 2004; Levone, Cryan, et al., 2021; Levone, Moloney, et al., 2021).

L'hippocampe est engagé dans la survenue et le maintien des symptômes dépressifs. Des études d'IRMs ont montré des réductions de volume de cette région dans le cerveau des patients dépressifs (Bremner et al., 2000; Kempton et al., 2011; Videbech & Ravnkilde, 2004). Aussi, la fréquence des épisodes dépressifs est positivement corrélée à la sévérité de

l'atrophie prédisant un volume de plus en plus réduit à la suite d'épisodes récurrents (Eker & Gonul, 2010). Une croissance réduite de l'hippocampe entre 12 et 16 ans est corrélée à l'apparition du TDC (Whittle et al., 2014). Lors de l'accomplissement de tâches expérimentales chez des patients avec TDC, l'hippocampe présente un niveau d'activité émoussé en IRMf (M. J. F. Levy et al., 2018). Des patients résistants au traitement présentent des niveaux élevés d'activation neuronale lors d'évènements de perte (B. A. Johnston et al., 2015).

## 2) Amygdale

L'amygdale est une structure sous-corticale impliquée dans le traitement des émotions aversives comme la peur et le dégout ainsi que dans la perception de la valence des stimuli (Lara & Akiskal, 2006; Lee et al., 2010). Elle joue aussi un rôle dans la modulation affective et l'encodage de la mémoire (Baxter & Murray, 2002). Des études d'IRMs montrent des réductions de volume de l'amygdale qui se normalisent à la suite de traitements avec AD (Hamilton et al., 2008; Kempton et al., 2011). Des études en IRMf démontrent une augmentation de l'activation de l'amygdale face à des stimuli négatifs qui persiste après la suppression de ces derniers chez des personnes atteints de TDC (Schaefer et al., 2002; Siegle et al., 2002). Même quand les stimuli sont inconscients, cette réactivité est présente et peut permettre de prédire une réponse aux traitements (Victor et al., 2010). Des études en IRMf et en TEP ont montré une hyper activation de l'amygdale lors de certaines activités où l'individu avec TDC réagissait à des visages craintifs ou tristes et à des mots négatifs (Sheline et al., 2001; Siegle et al., 2007). Un processus similaire est observé chez les adolescents dépressifs avec une activité accrue de l'amygdale lors des tâches de traitement émotionnel de visage heureux ou craintifs (Hall et al., 2014).

L'activité accrue retrouvée dans l'hippocampe est généralement associée à celui de l'amygdale. En effet, l'amygdale encode des informations négatives pendant que l'hippocampe engagé dans la formation et le rappel de la mémoire construit l'élaboration et le rappel de ces événements négatifs (Hamilton & Gotlib, 2008).

## 3) Cortex préfrontal

Le CPF est divisé en plusieurs sous-parties en charge de différentes fonctions dans le contrôle cognitif et la régulation émotionnelle (Drevets, 2000). C'est un centre nerveux important de la régulation de la pensée et du comportement (Treadway et al., 2015). Il a été montré des réductions de volume dans les différentes sous parties de cette région par IRMs chez des individus atteints de TDC (Kempton et al., 2011). Ce résultat est associé à des déficits des fonctions exécutives, des capacités de prise de décision et du comportement social (Rajah & D'Esposito, 2005).

Le CPF médial est impliqué dans la représentation interne de soi et le traitement autoréférentiel (Gusnard et al., 2001; Ray et al., 2005). Lors de ruminations mentales chez des

individus dépressifs, il a été trouvé une augmentation de l'activité du CPF médial (Denson et al., 2009). Cette augmentation est aussi présente lors du traitement autoréférentiel des stimuli positifs chez les personnes avec TDC (Yoshimura et al., 2014). Le CPF dorsolatéral gauche implique les fonctions exécutives avec un contrôle inhibiteur et le CPF dorsolatéral droit implique une anticipation des stimuli émotionnels (Beevers et al., 2010; Grimm et al., 2008). Il a été montré un volume de matière grise réduit dans le CPF dorsolatéral gauche chez des patients avec TDC (C.-T. Li et al., 2010). Il a également été rapporté une réactivité au stimuli émotionnels et une activité réduite à l'état de repos (Gotlib & Hamilton, 2008). Dans le CPF dorsolatéral droit, il y a une augmentation d'activité en rapport à une tâche d'anticipation élevée aux stimuli émotionnels chez les personnes avec TDC (Liotti et al., 2002; Ueda et al., 2003). En revanche, à l'état de repos, des études d'IRMf chez des individus avec TDC ont montré une hypoactivité (Mayberg et al., 1999). Certaines études qui ne distinguent pas le CPF dorsolatéral droit et le gauche ont trouvé une hyperactivation neuronale chez des adultes et des adolescents avec TDC lors des tâches à valence négative (Fales et al., 2009; Kerestes et al., 2012; C. H. Miller et al., 2015).

Le CPF ventrolatéral est impliqué dans la mise en place des objectifs et de la motivation, il est impliqué dans l'attribution d'une aux stimuli de l'environnement et contrôle ainsi le processus attentionnel qu'engage l'individu. Une activité réduite est retrouvée dans cette région chez les patients avec TDC combiné à un biais attentionnel négatif, c'est-à-dire une valeur inappropriée attribuée à des stimuli négatifs (Drevets et al., 2008; Kellough et al., 2008; Roiser & Sahakian, 2013). Une diminution de l'activité neuronale dans le CPF latéral a été observée chez des patients déprimés lors de tâches de régulation des émotions et de contrôle exécutif (Johnstone et al., 2007; Siegle et al., 2007). Le CPF ventromédian module la réponse émotionnelle par la régulation des affects et la génération d'émotions négatives tandis que le CPF dorsomédian est impliqué dans la signification émotionnelle attribuée aux indices contextuels. Une hypoactivation neuronale est retrouvée dans le CPF ventromédian des patients avec TDC (Ming et al., 2017). Il a été trouvé une activité réduite du CPF dorsomédian corrélée à des symptômes dépressifs (Hilz et al., 2006; Sheline et al., 2010).

## 4) Cortex cingulaire antérieur

Le cortex cingulaire antérieur (CCA) est une région corticale impliquée dans les mécanismes d'aversion comme l'amygdale et des connexions fonctionnelles entre les deux régions ont été observées (Cisler et al., 2009; M. J. Kim et al., 2011). Des études d'IRMs chez des adolescents avec un symptôme dépressif ont montré des volumes de CCA et de CCA rostral plus faibles que chez les sujets sains en fonction de la gravité des symptômes (Boes et al., 2008; Kempton et al., 2011). Cette atrophie est associée à des dysfonctionnements dans la régulation du stress et dans le traitement des émotions (Koolschijn et al., 2009). Des études d'IRMf chez des individus avec TDC ont montré une augmentation de l'activité du CCA lors de paradigmes expérimentaux (Ming et al., 2017). De même, une hyperactivité dans le CCA sub-guénal à l'état

de repos et pendant des paradigmes expérimentaux a été rapportée. En revanche, une réduction de l'activité métabolique dans le cortex cingulaire a été trouvée lors de la TEP chez les personnes avec TDC (Su et al., 2014).

## 5) Striatum ventral

Le striatum ventral est constitué du noyau accumbens et du tubercule olfactif. Il est intégré au circuit de la récompense et son déficit a été trouvé dans le TDC.

Des études en IRMs ont mis en évidence des volumes réduits du noyau accumbens chez les patients. Ce dernier est impliqué dans l'apprentissage par renforcement, dans le traitement de la récompense et sa dérégulation contribue aux symptômes de l'anhédonie dans la dépression (Pittenger & Duman, 2008). Dans ce contexte, les personnes déprimées ressentent une affectivité positive réduite, une incapacité d'affect positif en cas de stimuli gratifiants et ils éprouvent fortement les stimuli négatifs. Chez des adolescents avec TDC, il a été montré grâce à l'IRMf, un niveau d'activation neuronale faible dans le noyau accumbens en réponse à des stimuli gratifiants, tels que des informations positives (Quevedo et al., 2017). Ce schéma est similaire chez des adultes avec TDC mais n'est pas maintenu dans le temps (Del Arco & Mora, 2008; Nestler & Carlezon, 2006; Pizzagalli et al., 2009; Tremblay et al., 2005). C'est-à-dire que la faible réponse neuronale chez les patients, témoigne de leur incapacité à maintenir un affect positif et à adopter des comportements gratifiants. Cependant, ce phénomène est aboli par les traitements (Epstein et al., 2006; Heller et al., 2009). Dans ce contexte, une augmentation de l'activité est retrouvée chez des patients en rémission ou avec un traitement AD (Admon et al., 2015). L'activité réduite a aussi été retrouvée chez des adolescents sains qui ont ensuite présenté des symptômes de TDC. Par conséquent, ce schéma d'activité neuronale est un potentiel biomarqueur de vulnérabilité et de développement au TDC à l'adolescence (Stringaris et al., 2015). Dans le cas de stimuli négatifs, on assiste à une activité accrue du noyau accumbens due à l'effort cognitif pour détourner l'attention de ces stimuli (C. Park et al., 2019). Cette hyperactivation associée aux valences négatives est corrélée à la présence d'anhédonie chez des adolescents avec TDC (Stringaris et al., 2015).

## 6) Insula

L'insula est une région impliquée dans l'identification de la saillance émotionnelle et des états affectifs (Y. Li et al., 2020). Des études en IRMs ont montré des volumes réduits de l'insula chez des individus avec TDC. Des études en IRMf chez des adultes avec TDC ont montré une hyperactivité à l'état de repos dans l'insula antérieure (Mayberg et al., 1999). Cependant, lors de paradigmes expérimentaux, il a été observé une hypoactivité associée à la dépression (Fitzgerald et al., 2008). Chez des adolescents atteints de TDC, une faible activité de l'insula postérieure a été observée lors des tâches à valence positive (C. H. Miller et al., 2015). Une réduction de l'activité métabolique dans l'insula bilatérale a été trouvée par TEP chez les

personnes avec TDC (Su et al., 2014). Des adolescents présentant une grande activité de l'insula bilatérale lors des tâches de fonctionnement exécutif pendant l'IRMf ont développé un TDC dans les 2 années qui suivaient (Whalley et al., 2013).

## 7) Parties diencéphaliques

Le thalamus régule les états de sommeil et d'éveil qui sont altérés lors du TDC. Des études d'IRMs ont montré des réductions de volume dans le thalamus et les ganglions de la base chez les patients avec TDC (Kempton et al., 2011). Des études d'IRMf chez des individus avec TDC ont montré une hyperactivité lors de paradigmes expérimentaux (Fitzgerald et al., 2008; Yamamura et al., 2016). Un métabolisme élevé a été mesuré dans le thalamus par TEP chez les personnes avec TDC (Su et al., 2014).

## 8) Conclusion

Les différentes régions du cerveau sont connectées entre elles et peuvent donc interagir les unes avec les autres. En effet, une connectivité accrue entre les régions corticales et limbiques chez les patients avec TDC a été observée (Dichter et al., 2015). Plus précisément, des altérations de la connectivité fonctionnelle sont trouvées entre l'amygdale et les zones préfrontales chez les individus avec TDC (K. D. Young et al., 2018). Aussi, une connectivité fonctionnelle existe entre le CPF dorsolatéral et le striatum avec un schéma d'hyperactivation entre les deux zones lors de paradigmes expérimentaux chez des patients avec TDC (Ming et al., 2017). Ces régions sont interconnectées pour moduler les processus cognitifs tels que l'apprentissage ou le contrôle cognitif et l'hyperactivation neuronale augmente la régulation cognitive pour compenser l'effort cognitif (Robertson et al., 2015). Une connectivité fonctionnelle réduite est trouvée entre le CPF médial et le cortex cingulaire postérieur chez les personnes avec TDC (Wise et al., 2017). Une connectivité importante entre l'amygdale et le cortex orbitofrontal est associée à une augmentation des symptômes dépressifs chez des adolescents avec TDC (Connolly et al., 2017).

La connectivité fonctionnelle ne se limite pas aux régions cérébrales de façon isolée mais intervient aussi à travers les réseaux fonctionnels à grande échelle. Plusieurs d'entre eux sont associés à la survenue et au développement du TDC tels que le réseau du mode par défaut (Default Mode Network, DMN), le réseau de contrôle exécutif (Executive Control Network, ECN) et le réseau de saillance (Salience Network, SN) (K. Zhang et al., 2016). Le DMN est constitué du cortex préfrontal, du cortex cingulaire postérieur, des cortex temporo-pariétaux et du précuneus ; il n'est actif que lorsque le sujet est dans un repos passif (Sheline et al., 2010). Ce réseau est associé aux pensées spontanées et aux processus psychologiques d'introspection. Une connectivité fonctionnelle anormale à l'état de repos et pendant l'exécution de paradigmes expérimentaux est observée dans le DMN chez les individus avec TDC (Broyd et al., 2009; Greicius et al., 2007; Sheline et al., 2010). Plus précisément, une

connectivité accrue est retrouvée entre le cortex cingulaire postérieur et le précuneus, entre le CPF dorsomédian et le précuneus ainsi qu'entre le CPF dorsolatéral et le CCA sub-génual. Les personnes ayant une fréquence élevée de TDC sont les plus susceptibles de développer une augmentation de la connectivité fonctionnelle du DMN (C.-G. Yan et al., 2019). Cependant, les patients en rémission ont une connectivité réduite comparée à celle des personnes en bonne santé (Karim et al., 2017).

L'ECN est constitué des régions pariétales, préfrontales et postérieures et est impliqué dans le contrôle cognitif et affectif. Il s'agit des tâches cognitives, comme la mémoire de travail qui sont exigeantes en attention, la résolution des conflits et la prise de décision (Corbetta & Shulman, 2002; Rogers et al., 2004). A l'état de repos et lors de différentes tâches, une connectivité fonctionnelle accrue a été observée entre le CCA et le thalamus alors qu'une diminution est observée entre le CCA et la région du gyrus frontal supérieur chez des patients déprimés (Beaty et al., 2015; Bush et al., 2000; Dichter et al., 2015; L. Wang et al., 2012).

Le SN est constitué des régions cingulaires, frontales et insulaires et est impliqué dans le traitement autonome et émotionnel ; il mesure la corrélation entre les stimuli internes et externes afin de produire en réponse des comportements appropriés (C.-H. Liu et al., 2015). Des études d'IRMf à l'état de repos ont montré une hypoconnectivité dans le SN chez les patients avec TDC (R. H. Kaiser et al., 2015a).

Les incohérences retrouvées dans les patterns d'activation neuronale au sein des mêmes régions peuvent être dues à la différence entre les tâches expérimentales utilisées (émotionnelles, cognitives, stress) ainsi qu'aux différences dans les cohortes expérimentales (patients en rémission versus patients non traités versus patients sous AD).

## III- Modèles d'Interventions neuronales

Les études de neuroimagerie humaines ne suffisent pas à tester l'implication causale des processus neuronaux dans le TDC. Pour cette raison, les chercheurs s'appuient sur les modèles animaux, car ils ont la capacité de compléter les approches cliniques et de progresser dans les hypothèses mécanistes en manipulant l'activité des différentes cellules. Des techniques ont été mises au point pour étudier et contrôler l'activité neuronale dans différentes régions : l'optogénétique et la chémogénétique.

### 1) L'optogénétique

L'optogénétique (Fig.31) consiste à manipuler l'activité neuronale, le plus souvent via l'ouverture de canaux ioniques sensibles à la lumière et à certaines longueurs d'ondes. Cette approche nécessite l'expression de ces protéines sensibles à la lumière dans des neurones et l'implantation de fibres optiques permettant l'apport d'une source de lumière (Boyden et al., 2005). Cette méthode a ainsi recours à un modulateur photosensible (sensible à la lumière) exprimé dans les neurones cibles via un vecteur viral, ou avec une approche transgénique, qui

sera manipulée par le biais d'une fibre optique connectée à une source lumineuse externe pour cibler et moduler les neurones de la région d'intérêt. Pour exciter ou inhiber les cellules, des protéines sensibles à la lumière telles que l'halorhodopsine (canal chlore inhibiteur) et la channelrhodopsine (canal sodique excitateur) sont utilisées (Biselli et al., 2021). L'implantation des fibres optiques est réalisée par voie chirurgicale ainsi que l'injection du vecteur viral transportant le transgène codant pour l'opsine. Sa résolution temporelle élevée par la modulation de l'activité neuronale est immédiate de l'ordre de la milliseconde (Poth et al., 2021). Sa résolution spatiale est élevée car la fibre optique qui permet la stimulation lumineuse peut être contrôlée. Cette méthode permet de contrôler la fréquence de la stimulation lumineuse et par conséquent la fréquence de l'activité neuronale (Whissell et al., 2016).

La difficulté à utiliser l'optogénétique dans certaines expérimentations réside dans le fait que l'animal se déplace avec la fibre qui administre la lumière, ce qui peut représenter un inconvénient dans la mesure de certains comportements ou dans des environnements denses (présence d'autres animaux dans la même cage).



**Figure 31 : L'optogénétique.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris implantée avec une fibre optique lumineuse.

## 2) La chémogénétique

La chémogénétique (Fig.32) est une méthode qui utilise des récepteurs DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by a Designer Drug) pour cibler et manipuler de façon sélective une sous-population de cellules à moduler (Armbruster et al., 2007). En effet, les DREADDs sont un groupe de récepteurs créés à partir des récepteurs couplés aux protéines G qui ont été génétiquement modifiés. Ce sont des GPCRs (G protein-coupled receptors) qui ont la capacité de se lier à un ligand spécifique, inexistant dans l'organisme de manière naturelle, et ensuite de stimuler ou d'inhiber les neurones en présence du ligand. L'étude des GPCRs a donc conduit au développement des DREADDs, ces récepteurs capables d'activer ou d'inhiber les neurones par des ligands synthétiques (exogènes), pouvant représenter des pistes de développement pour des médicaments de synthèse futurs (Biselli et al., 2021).

La signalisation GPCR endogène déclenche des signaux intracellulaires qui provoquent une modification du potentiel membranaire et entraînent indirectement une modulation neuronale (activation ou inactivation des neurones) (Cassataro & Sjulson, 2015). Les DREADDs utilisés sont produits par différents récepteurs muscariniques humains (human Muscarinic, hM) et sont couplés à des protéines de signalisation excitatrice (protéine Gαq/11) ou inhibitrice (protéine Gαi/o). Pour stimuler la signalisation neuronale, il est utilisé différents récepteurs tels que hM1Dq, hM3Dq, hM5Dq (human Muscarin Dreadd excitateur) alors que pour inhiber la signalisation neuronale, différents récepteurs tels que hM2Di, hM4Di (human Muscarin Dreadd inhibiteur) et plus rarement le KORD (Kappa-Opioid Recepteur Dreadd) sont utilisés (Armbruster et al., 2007; Vardy et al., 2015). Les DREADDs activateurs en petite dose ont une plus grande efficacité de neuromodulation que les DREADDs inhibiteurs qui nécessitent une plus grande concentration (G. M. Alexander et al., 2009; Campbell & Marchant, 2018; Farrell & Roth, 2013).

Les récepteurs DREADDs sont introduits dans les cellules à partir de vecteurs viraux. La construction virale de ces vecteurs est basée sur la manipulation des AAVs (adeno-associated virus) dépendants de la recombinase Cre (Muir et al., 2019; Whissell et al., 2016). La construction virale transporte le transgène DREADDs sous le contrôle d'un promoteur spécifique au type cellulaire et un rapporteur fluorescent (K. S. Smith et al., 2016). L'induction du vecteur peut être limitée en optimisant le titre (concentration de particules virales) et le volume d'injection dans les régions d'intérêt et éviter ainsi une expression hors cible des modulateurs DREADDs (Cassataro & Sjulson, 2015). L'expression de DREADDs dans une population cellulaire se fait à travers des micro-injections stéréotaxiques du vecteur dans une région cérébrale d'intérêt lui conférant une résolution spatiale élevée (Poth et al., 2021). Des approches transgéniques sont aussi utilisées pour insérer les modulateurs DREADDs dans le génome via les souris transgéniques exprimant DREADDs. Actuellement, il existe 19 lignées de souris chémogénétique (Claes et al., 2022). Le risque se situe au niveau des expressions hors cible à la suite de stratégies utilisant des souris transgéniques : c'est en ce sens que les injections localisées des vecteurs viraux permettent une meilleure spécificité (Cassataro & Sjulson, 2015).

La neuromodulation par les médicaments de synthèse est progressive avec une durée d'action prolongée, c'est-à-dire qu'en administration aigue, les effets biologiques peuvent s'étendre sur une durée de 6 à 24h (Desloovere et al., 2019; Farzi et al., 2018; Paretkar & Dimitrov, 2019). Ainsi, une administration en chronique permet de moduler de manière continue l'activité neuronale ce qui en fait un atout pour une expérimentation à long terme. Les médicaments de synthèse utilisés comme ligands exogènes sont le CNO (Clozapine N-oxyde) pour le hM1Dq, hM3Dq, hM5Dq, hM2Di, hM4Di et le salvinorin B pour le KORD (Armbruster et al., 2007; Vardy et al., 2015). La technique DREADDs module les seules catégories de neurones d'intérêts qui sont ciblées et expriment les récepteurs DREADDs. L'administration du ligand exogène se fait par différentes voies telles que les injections intrapéritonéales sous-cutanées (la plus utilisée), la prise orale par l'aliment, l'eau de consommation quotidienne ou par micropipette (surtout en chronique), le traitement par

instillation oculaire de collyre et par mini-pompe osmotique implantée (Carvalho Poyraz et al., 2016; Jiang et al., 2020; Keenan et al., 2017; Nation et al., 2016; Schalbetter et al., 2021; Urban et al., 2016). Des méthodes plus invasives comme la mise en place de canules intracrâniennes pour relâcher la substance peuvent être utilisées, mais la plupart des études font des administrations systémiques et non invasives (Fan et al., 2018).

Même si l'utilisation de la chémogénétique en chronique permet des études longitudinales et à long terme, les bases moléculaires de la neuromodulation chronique des maladies psychiatriques via les DREADDs sont inexplorées et restent floues.



**Figure 32 : La chémogénétique.** (Photographie réalisée par l'auteur)
Représentation d'une souris qui peut recevoir différentes variantes de DREADD, utilisées pour activer et inhiber des neurones à l'aide de CNO orale ou en injection.

# Objectifs

Nous venons de voir que l'adolescence est une période sensible caractérisée par une myriade de changements physiologiques et de perturbations comportementales. Cette sensibilité favorise la survenue et le développement du TDC en présence de plusieurs facteurs de risque (génétiques, biologiques, environnementaux), qui interagissent en augmentant la vulnérabilité à ce trouble au cours de l'adolescence. Cette vulnérabilité engendre la survenue et le développement du TDC à l'adolescence et est liée à la récurrence, ainsi qu'à la résistance au traitement, à l'âge adulte. Il est donc nécessaire d'améliorer les stratégies de préventions et d'interventions, en mettant en place des approches plus ciblées à la personne dès l'adolescence. Malgré les chiffres alarmants du TDC et la description des mécanismes qui ont été décrits dans l'introduction, il faudrait approfondir les effets des fondements neuronaux qui sous-tendent la vulnérabilité et la survenue du TDC à l'adolescence. Notre travail avait donc pour objectif, d'identifier les processus cérébraux au cours de l'adolescence qui expliquent la transition de la vulnérabilité aux troubles dépressifs, vers le trouble dépressif caractérisé à l'âge adulte.

En effet, la plupart des études sur les facteurs de vulnérabilité et de survenue du TDC ont été menées chez les adultes, et nous n'avons pas identifié de biomarqueur clairement défini pour valider le développement du trouble à l'adolescence (Nikkheslat et al., 2020). Dans ce cadre, définir des trajectoires de changements neuronaux, comportementaux et cognitifs du TDC à l'adolescence nous permettrait de mettre l'accent sur l'évaluation des marqueurs biologiques, afin de mieux déterminer et développer des interventions et des stratégies de réponse à l'adolescence et ainsi envisager de prévenir sa survenue à l'âge adulte (Lombardo et al., 2019).

Dans ce but, nous avons utilisé un modèle animal pour modéliser le TDC à l'adolescence. Dans un premier temps, nous avons exploré une approche de phénotype spontané chez des souris adolescentes à travers un paradigme de dépistage comportemental combiné à la neuroimagerie pour caractériser les changements neuronaux associés aux différents phénotypes. Ainsi, pour évaluer la vulnérabilité, nous avons émis l'hypothèse de différents profils comportementaux des animaux, selon les capacités cognitives, la réactivité émotionnelle et les traits liés à l'anxiété à l'adolescence. Ensuite, un indice composite (z-score) a été calculé et nous a permis de catégoriser les souris selon les phénotypes, du risque faible, intermédiaire ou élevé au TDC. Enfin, nous avons identifié les altérations neuronales qui sont associées aux différents phénotypes, en utilisant une micro-TEP qui a évalué l'activité métabolique cérébrale à l'état de repos par l'absorption locale du [18F]-FDG. **Article 1**

Dans un deuxième temps, nous avons mis en place un modèle d'isolement social post-sevrage, afin de cibler les processus neuronaux à l'adolescence pour explorer une réponse de neuromodulation. Nous avons d'abord validé ce modèle en déterminant s'il fournissait un profil vulnérable au TDC à l'adolescence, à partir de différents tests comportementaux. Ensuite, nous avons caractérisé les changements neuronaux associés aux phénotypes comportementaux, grâce à l'imagerie métabolique cérébrale, à l'état de repos par l'absorption locale du [18F]-FDG. Puis nous avons observé l'évolution du profil vers l'âge adulte en évaluant le développement d'un phénotype de type dépressif chez l'adulte après un

isolement social à l'adolescence. Grace à l'imagerie cérébrale, nous avons pu identifier une altération du noyau accumbens à l'adolescence. Cette caractéristique pourrait être une cible impliquée dans la transition du TDC de l'adolescence à l'âge adulte. Enfin, nous avons appliqué la chémogénétique ciblée du noyau accumbens à l'adolescence comme technique de neuromodulation pour modifier la trajectoire de développement au TDC à l'âge adulte. Ainsi, nous avons pu évaluer l'efficacité d'une stratégie d'intervention basée sur les patterns neuronaux identifiés à l'adolescence dans le but de prévenir les comportements de type dépressif à l'âge adulte. **Article 2**

# Résultats

# Article 1

Translational Psychiatry www.nature.com/tp

ARTICLE OPEN

Check for updates

# An ecological animal model of subthreshold depression in adolescence: behavioral and resting state $^{18}$F-FDG PET imaging characterization

Georgine Accrombessi[1], Laurent Galineau[1], Clovis Tauber[1], Sophie Serrière[1], Esteban Moyer[1], Bruno Brizard[1], Anne-Marie Le Guisquet[1], Alexandre Surget[1] and Catherine Belzung[1]✉

© The Author(s) 2022

The different depressive disorders that exist can take root at adolescence. For instance, some functional and structural changes in several brain regions have been observed from adolescence in subjects that display either high vulnerability to depressive symptoms or subthreshold depression. For instance, adolescents with depressive disorder have been shown to exhibit hyperactivity in hippocampus, amygdala and prefrontal cortex as well as volume reductions in hippocampus and amygdala (prefrontal cortex showing more variable results). However, no animal model of adolescent subthreshold depression has been developed so far. Our objective was to design an animal model of adolescent subthreshold depression and to characterize the neural changes associated to this phenotype. For this purpose, we used adolescent Swiss mice that were evaluated on 4 tests assessing cognitive abilities (Morris water maze), anhedonia (sucrose preference), anxiety (open-field) and stress-coping strategies (forced swim test) at postnatal day (PND) 28–35. In order to identify neural alterations associated to behavioral profiles, we assessed brain resting state metabolic activity in vivo using $^{18}$F-FDG PET imaging at PND 37. We selected three profiles of mice distinguished in a composite Z-score computed from performances in the behavioral tests: High, Intermediate and Low Depressive Risk (HDR, IDR and LDR). Compared to both IDR and LDR, HDR mice were characterized by passive stress-coping behaviors, low cognition and high anhedonia and anxiety and were associated with significant changes of $^{18}$F-FDG uptakes in several cortical and subcortical areas including prelimbic cortex, infralimbic cortex, nucleus accumbens, amygdala, periaqueductal gray and superior colliculus, all displaying higher metabolic activity, while only the thalamus was associated with lower metabolic activity (compared to IDR). LDR displayed an opposing behavioral phenotype and were associated with significant changes of $^{18}$F-FDG uptakes in the dorsal striatum and thalamus that both exhibited markedly lower metabolic activity in LDR. In conclusion, our study revealed changes in metabolic activities that can represent neural signatures for behavioral profiles predicting subthreshold depression at adolescence in a mouse model.

*Translational Psychiatry* (2022)12:356 ; https://doi.org/10.1038/s41398-022-02119-1

## INTRODUCTION

Depressive disorders affects all ages, including adolescents [1]. Adolescence requires personality adjustment; the slightest environmental alteration during this period of life can undermine the stability of the organism, increasing its vulnerability to affective disorders later in life or even inducing a subthreshold depressive state during adolescence. The onset of depressive disorders is frequent during adolescence [2] as at least one depressive episode is experienced by 15% of the 12–17-year-old population [3]. Generally, diagnosis of depressive disorders is not even detected in 40% of adolescents who are affected [4], although it represents a significant risk factor for suicide [5]. The symptomatic heterogeneity among patients has been identified as a critical cause that is able to hamper diagnosis [6].

At adolescence, some personality traits have been linked with higher risks of developing depressive symptoms [7–9] and correlate with severity of depressive symptoms [10, 11]. More specifically, negative affect and poor cognition increase vulnerability to depressive disorders in adolescence [12, 13] and high anxiety trait is a risk factor for the onset of adolescent and adult depressive disorders [14]. These traits are associated with negative affect, high trait anxiety and poor cognition as well as with altered activities of different brain areas like prefrontal cortex (PFC), amygdala, hippocampus and cerebellum in adolescents and adults [15–18].

Further, there are functional and structural modifications in the prefrontal and limbic areas that have been linked with the onset of adolescent depressive disorders including subthreshold depression [19–21]. It is noteworthy that these regions undergo neurochemical and physiological maturation during adolescence [22], which might underlie behavioral adjustments and promote the beginning of adolescent depressive disorders.

A high functional magnetic resonance imaging resting state activity was observed in the prefrontal cortex, the hippocampus,

[1]UMR 1253, iBrain, Inserm, Université de Tours, CEDEX 1, 37032 Tours, France. ✉email: catherine.belzung@univ-tours.fr

Received: 24 March 2022 Revised: 10 August 2022 Accepted: 11 August 2022
Published online: 01 September 2022

the thalamus, the striatum, and the amygdala in adolescents affected with different depressive disorders [19, 23–26]. There is a reduction in the volume of the hippocampus [27] which is intensified with the severity of depressive symptoms [28]. A decrease in the volume of the amygdala has also been found in adolescent with depressive symptoms [29]. Inconsistent results have been observed in prefrontal cortex with studies reporting higher volumes of the left dorsolateral prefrontal cortex in adolescents with depressive symptoms [22, 30], while others detected reduced volumes of the dorsolateral and medial prefrontal cortices of adolescent with subthreshold depression as well as of depressed adults [31–34].

Moreover, we observe a divergence of results for the prefrontal cortex like a greater volume of the dorsolateral and left-side prefrontal cortex in adolescent depressive disorders [22, 30] while adolescents with subthreshold depression [33] and major depression [32] as well as adult with depressive disorders show a significant atrophy of the dorsolateral and medial prefrontal cortex [31, 34].

Studies in human are however limited to investigate the neurobiological mechanisms when compared to animal models. Indeed, only animal models may enable approaches to precisely unravel the mechanistic underpinnings of disorders and vulnerability traits. Considering the lack of animal models for subthreshold depression at adolescence, our objective was to design such a model based on phenotypic profiles relevant for depressive disorders vulnerability in adolescent and to characterize the neural changes associated to these phenotypic profiles.

We used a mouse model as this species displays neuronal, hormonal, behavioral and developmental similarities with human subjects in adolescence [35, 36]. Adolescence is a life span that is determined by the transition from childhood to adulthood and is characterized by a myriad of physiological changes and behavioral disturbances that are associated with puberty [36]. In the rodent literature, this developmental stage correspond to the period starting at the end of weaning at PND 21 (Post Natal Day) and ending at PND 59 [37]. Most studies perform experimental manipulations in adolescence in order to increase depression-related behaviors at adulthood [38]. However, our study used a different approach as identification of depressive-like state was carried out using the spontaneous variation within a heterogeneous group of mice.

We used Swiss mice (300 mice) at early adolescence that were evaluated for their behavioral and cognitive abilities (PND 28–35) as well as for metabolic activity in basal conditions using $^{18}$F-FDG PET imaging (PND 37).

We used the Morris water maze for assessing spatial learning performances, the sucrose preference test for anhedonia, the forced swim test for stress-coping strategies and the Open field test for anxiety-like behaviors. A composite index was calculated to select mice for extreme in risk for depression discriminating high depression risk (HDR, 10% mice with low cognitive performance, anhedonia, passive stress-coping and anxiety), low depression risk (LDR, 10% mice with the opposite pattern) and intermediate depression risk (IDR, 10% mice with intermediate pattern). We then characterized the neural alterations associated to the different phenotypic profiles using of metabolic activity in basal conditions using $^{18}$F-FDG PET brain imaging (PND 37).

## MATERIALS AND METHODS

### Animals

A total number of 300 male Swiss mice was obtained from Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France) at the age of 3 weeks. They were familiarized with the animal facility for a week before the start of the experiment and kept under standard laboratory conditions (12-hour light-dark cycle, lights on at 8:30 p.m., 21 ± 2 °C, food, and water ad libitum, housed 4–5 per cage with plastic tunnels and shelters). All procedures were carried out according to European Directive 2010/63/EU guidelines on animal ethics, complied with the 3Rs and were approved by a local ethical committee and the French Ministry of Higher Education, Research and Innovation (#2019020412052173).

### Experimental design

Animals were phenotyped (investigator blinded) between PND 28 and PND 35 using a test battery that included: open-field, sucrose preference, Morris's water maze and forced swim test. They were then submitted to PET imaging using $^{18}$F-FDG in basal conditions at PND 37 (Fig. 1). Over 300 animals, mice were selected based on a composite z-score calculated from performances in the 4 different behavioral tests (see next section). Mice were thereafter assigned to one of the 3 experimental groups (HDR, IDR, LDR), each group encompassing 10% of the total mouse number ($n = 30$ per group). Sample size was calculated to detect an effect size of $\eta^2 = 0.1$ for the behavioral tests between the selected 3 groups at $\alpha = 0.05$ and a statistical power $(1–\beta) = 0.80$. Testing was performed in a semi random order so that animals from all groups were tested each day, in each cohort.

### Behavioral phenotypes

*Open field*. The open field test takes advantage of the natural aversion of mice to large and unknown environments to evaluate the level of anxiety-related behaviors [39]. We used a circular arena with a diameter of 40 centimeters and delimitated several zones from the center to the periphery. We used 40 lx of lighting to illuminate the center of the device. Mice were placed individually close to the wall of the arena and the time in center zone (10 centimeters in diameter) was recorded during 10 min using and Ethovision a computerized videotracking system (Ethovision XT, 14.0, Noldus IT, The Netherlands).

*Sucrose preference*. This test was performed to assess motivation for a palatable stimulus: 1% sucrose solution. A low preference for sucrose (versus water) is commonly interpreted as anhedonia in mouse models of depression [40]. All the mice were individually housed during the five days of this test and had free access to two bottles all along: a first bottle with water and a second bottle with either water or 1% sucrose solution. The test started with a first stage of habituation for three days, which consisted in a first day where mice were exposed to two bottles of water followed by a second day where the bottle position was inverted, and eventually by a third day where mice were exposed to both a bottle of water and a bottle of 1% sucrose. Then, a final stage assessing the sucrose preference occurred the last two days of the test and consisted in measuring the consumption of both water and 1% sucrose solution for 2 days. The bottle position were interchanged between the 2 days. The consumption was estimated by measuring the weight difference of each bottle in 24 h each day. From this, we assessed the sucrose preference according to the following formula: 1% sucrose solution consumption / (1% sucrose solution + water) consumption.

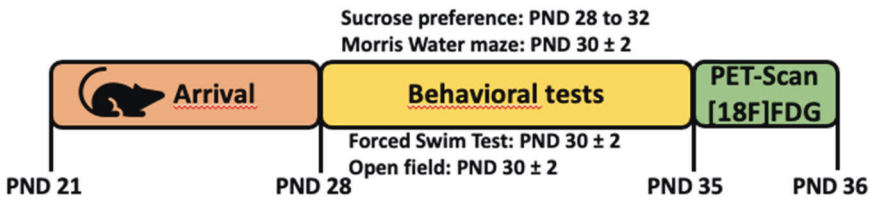



**Fig. 1 Schematic design of the experiment. mice were phenotyped using open field, sucrose preference, morris water and forced swim test ($N = 300$) at PND (Post Natal day) 28–35.** Then, they were subjected to resting state $^{18}$F-FDG imaging ($N = 90$) at PND 37.

*Morris water maze*. To assess cognitive functions, we used a modified version of the Morris water maze that can evaluate mouse performance for spatial learning and memory [41]. The device consisted in a pool (diameter: 90 cm) filled with water (22 °C), which also included a small platform (5 cm × 5 cm) immerged 1 cm below the water surface. We used 10 lx of lighting to illuminate the test room. The water was made opaque by adding small blue plastic lenses (length 2 mm). Many visual cues were present in the room, including furnitures (table, lamp) and a poster (white and black stripes) on the wall. First, a learning stage was performed consisting in 4 sessions of 3 trials, where the mouse had to swim to find the platform. If a mouse failed to find the platform in a trial of 1 min, the observer gently guided it to the platform. The 3 trials had different starting points within the same session with 1 min of rest on the platform for mice between each trial. After the last session of the learning stage, a probe test took place during which we removed the platform. The mouse was then allowed to swim for 1 min, and the frequency of crossing the initial position of the platform was recorded using a camera placed above the center of pool and analyzed using Ethovision (Noldus).

*Forced swim test (FST)*. This test allowed us assessing stress-coping behavioral strategy by placing the animals in a small water tank with neither exit nor platform forcing the mouse to keep swimming [42]. Swimming and struggling are commonly interpreted as active stress-coping behaviors while immobility is interpreted as passive stress-coping or despair-like behaviors. Mice were individually placed in a plexiglass cylinder (height: 40 cm; diameter: 18 cm) containing 15 cm of water (22 °C) for 6 min. We recorded and scored the time spent immobile during the 6 min of the test using Ethovision. The test was carried out under red light.

*Z-score computation*. To select mice with extreme multidimensional phenotypic traits at adolescence, we implemented a composite z-score ($z_{tot}$) reducing in a single readout the depression vulnerability or level based on the mouse performances in 4 behavioral tests, each one assessing different phenotypic dimensions: anxiety-like behaviors (open field test), reward valuation (sucrose preference), cognitive performance (Morris water maze) and stress-coping strategy (forced swim test). Similar approaches have already been used and validated previously in animal models to assess integrated behavioral dimensions including emotionality in the context of animal models of chronic stress and depression [43].

z-scores are dimensionless standardized (=normalized) values indicating how many standard deviations a particular observation is below or above the mean of a reference group. In our study, we computed z-scores for each individual behavioral test per animal. Considering that successive cohorts of mice ($n = 30$ per cohort, 10 cohorts) were used all along the experiment for a total number of 300 mice, the reference group for the z-score computation of each mouse were its cohort group ($n = 30$). Accordingly, the z-scores obtained for each mouse were normalized against the mean and the standard deviation of its own cohort group in the corresponding test.

The z-scores of each individual test were therefore computed as such:

- z-score in the open-field ($z_{OF}$) was calculated for each animal using normalization of its "duration passed in the central area of the OF arena" (against its cohort group),
- z-score in the sucrose solution preference ($z_{SP}$)was calculated for each animal using normalization of its the "sucrose preference" (against its cohort group),
- z-score in the Morris water maze ($z_{WM}$) was calculated for each animal using normalization og its "number of crossingthe platform position during the probe test" (against its cohort group).

z-score in the FST ($z_{FST}$) was calculated for each animal using normalization of its "duration passed immobile during the 6-min FST" (against its cohort group).The $z_{tot}$ score calculation was constructed in a way that (1) a low negative $z_{tot}$ score reflects a higher depression vulnerability or level, and that (2) a high positive $z_{tot}$ score reflects a lower depression vulnerability or level, With this purpose, the $z_{tot}$ score was computed according to the following formula:

$$z_{tot} = \frac{z_{OF} + z_{SP} + z_{WM} - z_{FST}}{4}$$

Indeed, the directionality of the z-scores from each individual test within the $z_{tot}$ formula was adjusted in order to have a positive $z_{tot}$ when the animal displayed a lack of depression vulnerability or levels. Hence, the formula associate the sign "+" to $z_{OF}$, $z_{SP}$ and $z_{WM}$ and the sign "−" to $z_{FST}$, denoting high center exploration in OF test, high sucrose preference, high platform position crossings in the water maze, and/or low immobility duration in the forced swim stress, reflecting together low or lack of depression vulnerability or level.

Eventually, the individual test z-scores and the $z_{tot}$ score of each mouse were computed within each cohort. The mice within each cohort having the 10% lowest ($n = 3$ per cohort, 30 in total), 10% intermediate ($n = 3$ per cohort, 30 in total) and 10% highest ($n = 3$ per cohort, 30 in total) $z_{tot}$ scores were selected to make up HDR, IDR and LDR groups respectively. HDR are the mice with higher probability to exhibit low time percentage in the center of the open field, poor sucrose preference, low frequency at the platform location in the Morris water maze, high immobility duration in the FST; LDR mice having higher probability to exhibit high time percentage in the center of the open field, high sucrose preference, high frequency at the platform location in the Morris water maze and low immobility duration in the FST; and IDR mice having intermediate scores between LDR and HDR.

*Brain imaging*. Metabolic imaging using $^{18}$F-FDG was performed under basal conditions. Mice were habituated to the PET experimental procedures for 3 days and were not fasted before the scan. At PND 37, the day of brain-imaging acquisition, awake mice were injected with $^{18}$F-FDG (18.5 MBq/100 g i.p.; Cyclopharma, Tours, France), and placed in their home cage for 45 min. Then, animals were anesthetized using isoflurane 4% (Baxter, Maurepas, France), placed on a heating pad (Minerve, Esternay, France) and centered in the field of view of the Explore VISTA-CT microPET camera (GE Healthcare, Velizy, France). A CT-scan was performed for attenuation correction of PET images and a list-mode PET acquisition of 30 min started 60 min after $^{18}$F-FDG injection. After data reconstruction using a 2-D OSEM algorithm, all images were co-registered and normalized for tissue activity in the whole brain. Quantitative results were expressed as mean ± SD and were presented on Z-score maps using an array of regions of interest already defined in PMOD v3.2 software (PMOD Technologies Ltd, Switzerland).

During the experiments, the respiratory rate and body temperature of each animal were monitored and kept as constant as possible (70 respirations per minutes and 37 °C, respectively). List-mode scans were rebinned into 6 frames of 300 s, corrected for random, scatter and attenuation, and images were reconstructed using a 2-D OSEM algorithm (GE Healthcare, Velizy, France) into voxels of 0.3875 × 0.3875 × 0.775 mm$^3$. Data summed over the entire acquisition were used for image registration. Since brain anatomy is very similar for mice of similar weight, registration was accomplished as a rigid body transformation, with no warping or scaling. Each summed scan was individually smoothed with a Gaussian filter to improve the signal-to-noise ratio and to reduce the bias of misregistration into template space. For this smoothing, a kernel of 0.6 × 0.6 × 0.6 mm3 FWHM was used. Each scan was coregistered using PMOD v3.2 software (PMOD Technologies Ltd, Switzerland) to a $^{18}$F-FDG PET template in Paxinos coordinates [44] using a mutual information similarity function with Powell's convergence optimization method [45]. The results were visually checked for misregistration. Each summed image was also used for statistical analysis. The regions of interest (ROI) atlas of Mirrione in Paxinos coordinates were merged to create a whole brain mask (WBM). To normalize the $^{18}$F-FDG uptake, tissue activity was divided by the whole brain activity, calculated as the average activity in the WBM. Prior to statistical analysis, the WBM was applied over all PET scans to exclude extracerebral regions.

*Statistical analysis*. Behavioral data were analyzed from Z-score computation and with one-way analysis of variance (ANOVA). The Tukey's test was used for post hoc when the F value was significant ($P < 0.05$). All results are presented as mean ± SEM in the figures and mean ± SD in the text.

For PET imaging, a voxel-based analysis was used to assess the differences in cerebral $^{18}$F-FDG uptake between the averaged brains of HDR vs LDR, HDR vs IDR and LDR vs IDR groups. This was performed using unpaired Student's two-tailed *t*-test with *p*-values corrected for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg control of false discovery rate [46]. However, all the individual voxel comparisons missed significance, as described in other PET studies with low degrees of freedom [47]. Therefore, Z-score maps with a threshold of $p = 0.05$ for uncorrected *p* values were generated with signals extracted from regions of interest for further analysis when representing at least 50 contiguous voxels. Effect size was evaluated for each significant differences observed and expressed as *d* values corresponding to a moderate, large or very large effect sizes for *d* values inferior to 0.80, compared between 0.80 and 1.20 or superior to 1.20, respectively [48, 49].

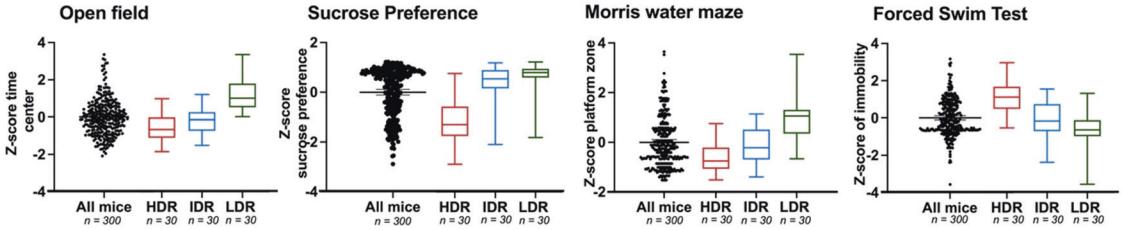



**Fig. 2 Spontaneous vulnerability at adolescence ($N = 300$) between PND 29–34.** After Z-score computation, we selected 10% of extreme and intermediate phenotype. HDR high depression risk, IDR intermediate depression risk, LDR low depression risk, PND post natal day.

## RESULTS

### Z-score computation

To select mice with extreme multidimensional phenotypic traits at adolescence relevant to subthreshold depression, we employed a composite z-score ($z_{tot}$) reducing in a single readout the mouse performances across tests for anxiety-like behaviors (open-field), reward valuation (sucrose preference), spatial learning and memory (Morris water maze), and stress-coping strategy (FST) using spontaneous interindividual variability in swiss mice ($n = 300$). From this analysis, we selected the most extreme 10% mice for $z_{tot}$ as well as the 10% intermediate mice, distinguishing each phenotype group: HDR, IDR and LDR (Fig. 2).

### Behavioral phenotypes

*Open field*. To characterize anxiety-like behaviors, all mice ($n = 300$) were subjected to an open field test at PND $30 \pm 2$ (Fig. 2). After Z-score calculation, the subdivision of mice allowed us observing the behavioral profiles of the selected phenotypes. A one-way ANOVA and post hoc Tukey's test compared the time spent in the center of the open field and revealed a significant effect (one-way ANOVA, $F_{2,87} = 26$, $P < 0.0001$). LDR mice ($46.81 \pm 17.70$) spent more time in the central area compared to HDR ($21.13 \pm 13.75$) and IDR ($24.96 \pm 12.69$) (Fig. 3A).

*Sucrose preference*. Mice ($n = 300$) were subjected to this test from PND 29 to PND 34 (Fig. 2). After Z-score calculation, we observed a significant difference between the different phenotypes (one-way ANOVA, $F_{2,87} = 44$, $P < 0.0001$) indicating that HDR mice ($0.27 \pm 0.27$) show reduced sucrose preference ratio when compared to IDR ($0.77 \pm 0.28$) and LDR ($0.86 \pm 0.22$) (Fig. 3B).

*Morris water maze*. We assessed the spatial memory of all mice ($n = 300$) in the probe test at PND $30 \pm 2$ (Fig. 2). After Z-score calculation, we found that LDR mice ($3.48 \pm 1.43$) displayed a high frequency at crossing the location of the platform compared to IDR ($1.60 \pm 1.16$) and HDR ($0.96 \pm 1.09$) (one-way ANOVA, $F_{2,87} = 33$, $P < 0.0001$; Fig. 3C).

*Forced swim test*. All mice ($n = 300$) underwent this test between at PND $30 \pm 2$ (Fig. 2). After Z-score calculation, the HDR mice ($85.85 \pm 62.61$) showed a significantly higher time of immobility than IDR ($44.81 \pm 61.53$) and HDR ($19.91 \pm 31.56$) mice (one-way ANOVA, $F_{2,87} = 11$, $P < 0.0001$; Fig. 3D).

### Brain imaging

*Brain Metabolic Activity in HDR vs IDR mice*. At PND 37, in HDR mice the metabolic activity of the infralimbic and prelimbic ($Z = 2.60 \pm 0.38$; $P = 0.0047$), dorsal secondary auditory ($Z = 2.27 \pm 0.14$; $P = 0.0026$) and motor cortex ($Z = 2.27 \pm 0.16$; $P = 0.0071$), ventral striatum (nucleus accumbens) ($Z = 2.58 \pm 0.43$; $P = 0.0067$), amygdala ($Z = 2.61 \pm 0.46$; $P = 0.0028$), was significantly increased compared to IDR mice. On the other hand, the thalamus ($Z = -2.48 \pm 0.32$; $P = 0.0047$) of HDR mice shows a hypoactive metabolism compared to the one of IDR mice (Fig. 4, Table 1). There was no difference regarding the other brain regions.

*Brain metabolic activity in LDR vs IDR mice*. At PND 37, in the striatum ($Z = -2.31 \pm 0.17$; $P = 0.0045$) and thalamus ($Z = -2.50 \pm 0.38$; $P = 0.0022$) the [18F]DG uptake was increased in IDR compared to LDR mice (Fig. 4, Table 1). No difference was seen between these groups regarding the other brain regions.

*Brain metabolic activity in HDR vs LDR mice*. At PND 37, $^{18}$F-FDG uptake was increased in HDR mice compared to LDR mice in the infralimbic and prelimbic ($Z = 2.59 \pm 0.35$; $P < 0{,}0001$), somatosensory ($Z = 2.53 \pm 0.34$; $P < 0{,}0001$), and motor cortex ($Z = 2.36 \pm 0.20$; $P < 0{,}0001$), in the ventral (nucleus accumbens) ($Z = 2.26 \pm 0.11$; $P = 0.0002$), and dorsal striatum ($Z = 2.57 \pm 0{,}38$; $P < 0{,}0001$), thalamus ($Z = 2.38 \pm 0.28$; $P < 0{,}0001$), amygdala ($Z = 2.60 \pm 0.34$; $P < 0{,}0001$), hippocampus ($Z = 2.36 \pm 0.23$; $P < 0.0001$), cerebellum ($Z = 2.35 \pm 0.21$; $P < 0.0001$), periaqueductal gray ($Z = 2.46 \pm 0.29$; $P < 0.0001$) and red nucleus ($Z = 2.96 \pm 0.61$; $P < 0.0001$) (Fig. 4, Table 1). The metabolic activity remained unchanged in the other brain regions.

## DISCUSSION

With the objective to characterize mice with varying depression risk at adolescence, we identified 3 profiles of mice based on their spontaneous interindividual variability in behaviors: the HDR, IDR, and LDR mice. The HDR mice were selected for a phenotype displaying decreased cognitive performance, anhedonia, elevated anxiety-like behaviors and passive stress-coping strategy, which was associated with changes in metabolic activity of brain regions playing a key role in depressive-like behaviors such as amygdala and nucleus accumbens. Based on the construction of our selection strategy, LDR mice displayed the opposite phenotype, exhibiting lower anxiety, anhedonia, and despair in addition to a better performance in spatial memory as well as a low level of changes in metabolic activity of the regions as given above. We present that spontaneous interindividual variability in adolescent Swiss mice generate a panel of changes in metabolic activity based on different behavioral phenotypes.

We propose that HDR mice may represent a rodent model of depression risk or subthreshold depression at adolescence. Indeed, human adolescents with higher risk for adolescent depressive disorders show high trait anxiety and consummatory anhedonia [14, 50]. In the same vein, individuals that present higher anxiety and vulnerability to depressive disorders are prone to present disrupted cognitive abilities including altered acquisitions in spatial learning tasks [51].

These results are also convergent with animal studies showing that these different behavioral dimensions can be associated one with the others. For example, rats with increased immobility in forced swim test showed poor performance in spatial memory tasks [52]. Accordingly, our selection of mice for extreme in multidimensional phenotypic traits at adolescence are consistent with behavioral traits associated with distinct vulnerability to depressive disorders as showed by previous preclinical and clinical studies [53–55].

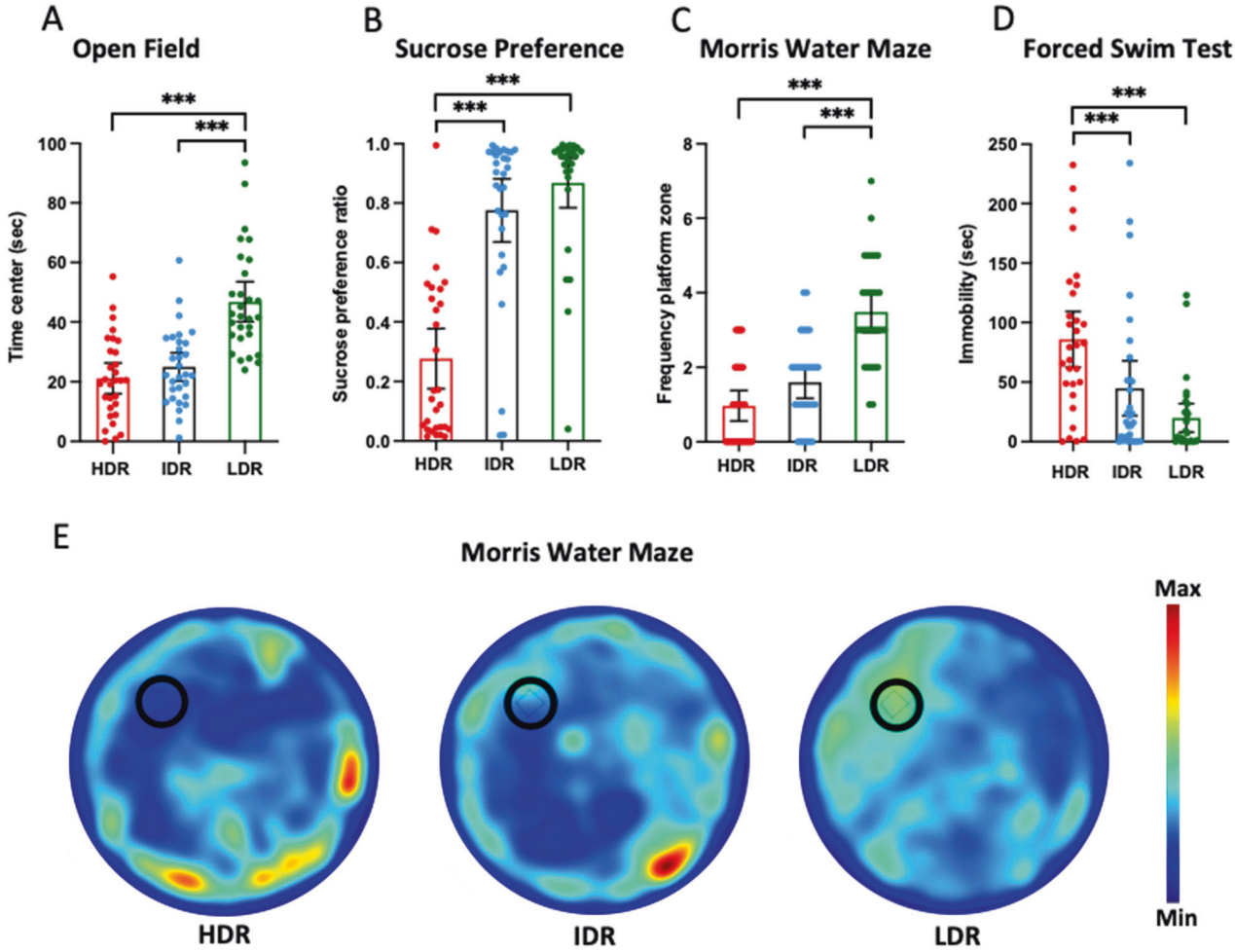



**Fig. 3 Behavioral profile after Z-score computation ($n = 90$). A** Open field (anxiety). **B** Sucrose preference (anhedonia). **C** Morris water maze test (cognition). **D** Forced swim test (resignation). **E** Representative heatmap images of platform zone frequency for each phenotype in Morris water maze. Results are presented as mean ± S.E.M. ***$P < 0.001$ between groups. PND post natal day, HDR high depression risk, IDR intermediate depression risk, LDR low depression risk.

Our study identified divergent patterns of brain resting state metabolic activity according to the phenotypic category. Indeed, our results revealed that the resting state metabolic activity in the prefrontal cortex (infralimbic and prelimbic cortex), the motor and somatosensory cortex, the periaqueductal gray, the red nucleus, the striatum, the nucleus accumbens, the hippocampus, the amygdala, the thalamus and the cerebellum were significantly more elevated in HDR compared to LDR. When we compared the HDR to the IDR, a significant hyperactivity was found in all these regions except in the thalamus that displayed a hypoactivity instead. The metabolic activity of the LDR and the IDR remained close except for the thalamus and the striatum that showed lower activity in LDR. The metabolic profile of the HDR is very close to other findings from neuroimaging studies in human subjects with subthreshold depression at adolescence. Indeed, an hyperactivation at resting state was found in the prefrontal cortex, the striatum, the thalamus and the hippocampus of depressed adults [19, 23, 25] and depressed adolescents [26] as revealed by PET and functional magnetic resonance imaging (fMRI). Further, using fMRI at resting state and emotional information processing, it was shown that activity was increased in the nucleus accumbens and amygdala of adolescents with depressive disorders and anxiety trait [56–59], as well as in depressed adults [2, 59, 60]. Another evidence suggesting a link between the brain activity of the cerebellum and depressive disorders through fMRI has been observed in individuals with subthreshold depression, which displayed an overactivation of cerebellum [61]. Finally, in an adult animal model of depressive-like behaviors, the $^{18}$F-FDG uptake was found to be increased in the striatum and the cerebellum [62]. Taken together, these data confirm that the HDR mice can be proposed as an animal model of sub-threshold depression in adolescence.

However, it is worth to mention that our results also differ from some studies that found a reduced neuronal response in the striatum and cerebellum of adolescents with subthreshold depression using resting state fMRI, [63, 64]. Further, some preclinical studies found a reduction in the metabolic activity of the hippocampus and periaqueductal gray in adults rodent as response to acute swim stress in association with behavioral despair involved in depression [62, 65]. Others found that areas like the prefrontal cortex, the thalamus, the amygdala, the hippocampus, the periaqueductal gray, the striatum, the nucleus accumbens, the cerebellum that are affected in adults depressive disorders were also impacted in adolescents depressive disorders in both human and animal studies [59], which is similar to our findings on vulnerability to depressive symptoms in adolescence. However, other findings differed from ours, particularly regarding the hippocampus, periaqueductal gray, striatum, and cerebellum which have been associated with a reduced activity in several reports while our study associated the vulnerability phenotype HDR with an increase activity in these areas. A possible explanation for this discrepancy is that neuroimaging is not

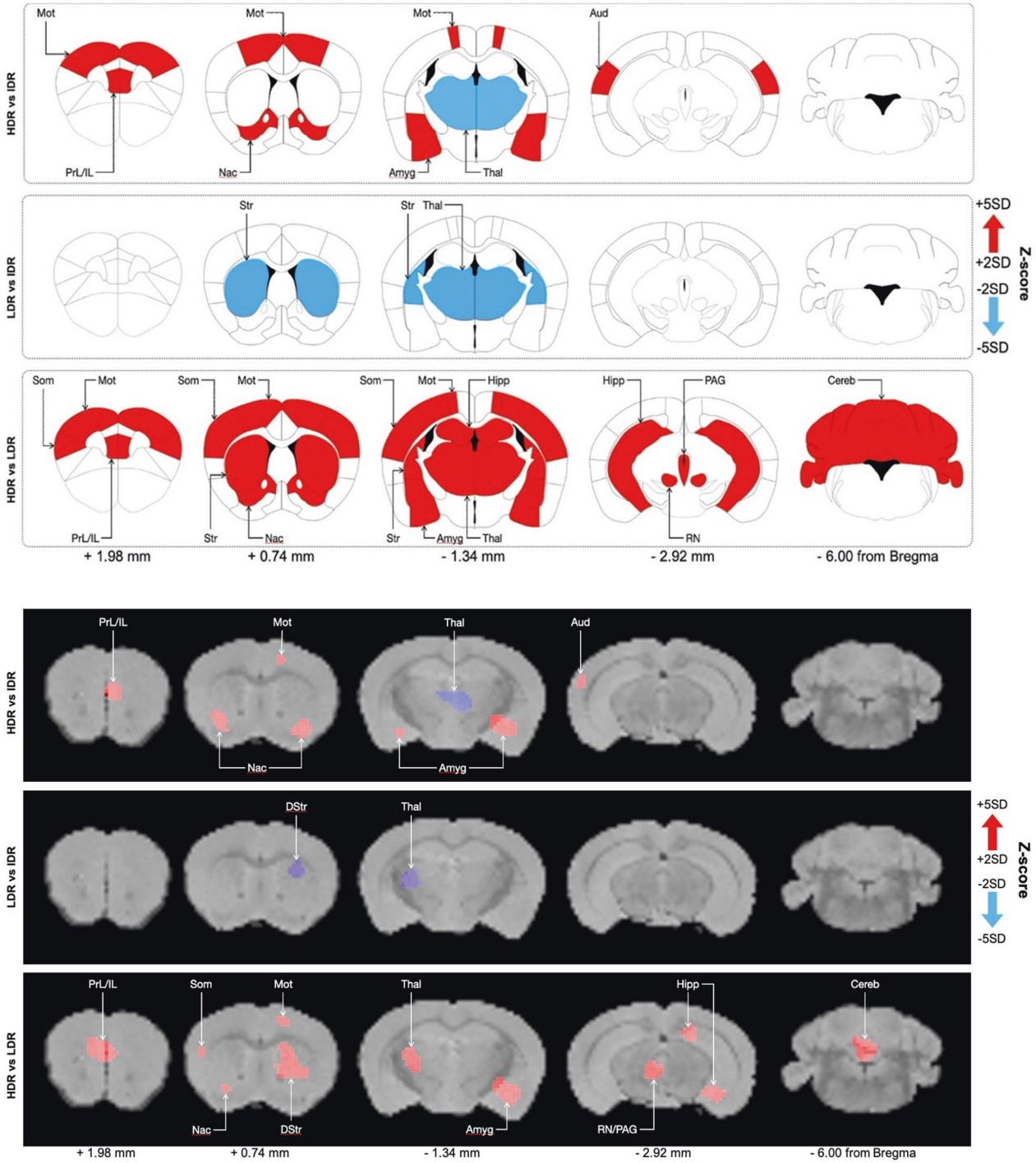



**Fig. 4 Comparisons of the changes in metabolic activity in the different phenotypes at PND 37. A** Summary of the significant increases (red) and decreases (blue) in uptake observed in HDR vs LDR; HDR vs IDR and IDR vs LDR ($n = 33$) at PND 37 presented on representative coronal plates of the Paxinos and Watson atlas with $P < 0.01$. **B** Example of the significant differences in $^{18}$F-FDG uptake observed in HDR vs LDR; HDR vs IDR and IDR vs LDR ($n = 33$) at PND 37 presented on coronal images of Z-scores maps fused with an MRI template (increases in 18-FDG uptake in red, decreases in $^{18}$F-FDG uptake in blue). Aud dorsal secondary auditory cortex, Thal thalamus, Amyg amygdala, Hipp hippocampus, PAG periaqueductal gray, RN red nucleus, DStr dorsal striatum, Str striatum, IL infralimbic cortex, PrL prelimbic cortex, Mot motor cortex, Som somatosensory cortex, Nac nucleus accumbens, cereb cerebellum, PND post natal day, HDR high depression risk, IDR intermediate depression risk, LDR low depression risk.

performed at the same age in these other studies and/or because of species differences.

The changes of brain activity observed in our study in the HDR mice suggests that the behavioral phenotype observed in these mice might be related to these neural underpinnings. It is interesting to note that many regions engaged in these differences include cortico-limbic regions that have a profound influence on cognitive processing and emotional regulation [66]. Indeed, PFC, a pivotal brain center for the regulation of thought and behavior, is involved in cognitive and attentional control, as

**Table 1.** Statistical significances between the different phenotypes.

| | HDR vs IDR | | | LDR vs IDR | | | HDR vs LDR | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Z-Score** | ***d* value** | ***p* value** | **Z-Score** | ***d* value** | ***p* value** | **Z-Score** | ***d* value** | ***p* value** |
| Cortex | | | | | | | | | |
| OF | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| PrL/IL | 2.60 ± 0.38 | 0.98 ± 0.10 | $p = 0.0047$ | – | – | – | 2.59 ± 0.35 | 0.99 ± 0.10 | $p < 0.0001$ |
| Cing | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Ins | - | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Mot | 2.27 ± 0.16 | 0.89 ± 0.05 | $p = 0.0071$ | – | – | – | 2.36 ± 0.20 | 0.93 ± 0.06 | $p < 0.0001$ |
| Som | | | | – | – | – | 2.53 ± 0.34 | 0.98 ± 0.10 | $p < 0.0001$ |
| Par | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| RSC | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Aud | 2.27 ± 0.14 | 0.89 ± 0.04 | $p = 0.0026$ | – | – | – | – | – | – |
| Vis | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Temp | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Subcortical areas | | | | | | | | | |
| DStr | – | – | – | −2.31 ± 0.17 | 0.88 ± 0.05 | $p = 0.0045$ | 2.57 ± 0.38 | 0.99 ± 0.10 | $p < 0.0001$ |
| VStr | 2.58 ± 0.43 | 0.97 ± 0.12 | $p = 0.0067$ | – | – | – | 2.26 ± 0.11 | 0.90 ± 0.03 | $p = 0.0002$ |
| Thal | −2.48 ± 0.32 | 0.95 ± 0.08 | $p = 0.0047$ | −2.50 ± 0.38 | 0.93 ± 0.11 | $p = 0.0022$ | 2.38 ± 0.28 | 0.93 ± 0.08 | $p < 0.0001$ |
| Amyg | 2.61 ± 0.46 | 0.98 ± 0.12 | $p = 0.0028$ | – | – | – | 2.60 ± 0.34 | 1.00 ± 0.10 | $p < 0.0001$ |
| Hypo | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Hipp | – | – | – | – | – | – | 2.36 ± 0.23 | 0.93 ± 0.07 | $p < 0.0001$ |
| PAG | – | – | – | – | – | – | 2.46 ± 0.29 | 0.96 ± 0.08 | $p < 0.0001$ |
| SupCol | – | – | – | – | – | – | 2.71 ± 0.50 | 1.02 ± 0.13 | $p < 0.0001$ |
| RN | – | – | – | – | – | – | 2.96 ± 0.61 | 1.08 ± 0.15 | $p < 0.0001$ |
| Cerebellum | – | – | | – | – | – | 2.35 ± 0.21 | 0.93 ± 0.06 | $p < 0.0001$ |

*OF* orbitofrontal cortex, *Cing* cingulate cortex, *Ins* insular, *Par* parabrachial nucleus, *RSC* retrosplenial cortex, *Vis* visual cortex, *Temp* temporal cortex, *Hypo* hypothalamus, *Aud* dorsal secondary auditory cortex, *Thal* thalamus, *Amyg* amygdala, *Hipp* hippocampus, *PAG* periaqueductal gray, *RN* red nucleus, *DStr* dorsal striatum, *VStr* ventral striatum, *IL* infralimbic cortex, *PrL* prelimbic cortex, *Mot* motor cortex, *Som* somatosensory cortex, *Nac* nucleus accumbens, *cereb* cerebellum, *SupCol* superior colliculus, *HDR* high depression risk, *IDR* intermediate depression risk, *LDR* low depression risk.

well as in the regulation of affect and the behavioral flexibility [2, 67, 68]. Deficits in these functions have been associated with vulnerability to depressive disorders [69, 70]. Further, passive stress-coping and despair-like behaviors have been associated with activity changes in the prefrontal cortex in mice [62] which is consistent with our findings showing that HDR mice displayed passive stress-coping behaviors in the FST together with metabolic hyperactivity in the prefrontal cortex. The nucleus accumbens participates in reward processing and its dysregulation contributes to symptoms of anhedonia in depression [71–73]. Studies using the social defeat paradigm in rodents demonstrated that mice exhibiting vulnerability to social defeat in the model or to develop depressive symptoms such as anhedonia, also show overactivation in the nucleus accumbens (eg: increased BDNF signaling, elevation of CREB activity [74–77]. These studies show that social defeat produces pathological effects (anhedonia) which can be explained by behavioral susceptibility to stress. In our case, this nucleus accumbens hyperactivity emerges in mice without manipulation (spontaneous phenotype) and exempt from stress paradigm seems to be free of causal link with the presence of anhedonia. However, this suggests that the disruption of this region in these HDR mice is associated with behavioral results.

The amygdala plays a key role in mood, emotional memory, fear and anxiety [71, 73, 78–82]. The high anxiety behavior found in HDR mice can thus be associated with metabolic hyperactivity of the amygdala. Interestingly, this link between anxiety and the increased activity of the amygdala has also been found in adolescent primates using functional neuroimaging [83]. Some functions like explicit memory, working memory, spatial learning and spatial memory rely on the hippocampus both in humans and in animal models of depression [72, 84–87]. Using fMRI, abnormal activity of the hippocampus has been observed together with memory impairment in patients with depressive disorders [19]. Here, the spatial memory deficit that we found related to HDR phenotype is associated with an increase in the metabolic activity of hippocampus. Further on, the thalamus, which participates in emotional salience [26], and the cerebellum, which is involved in emotional and cognitive processing in depressive disorders [63, 88], displayed altered metabolic activity in the HDR phenotype. Finally, the periaqueductal gray, the motor and somatosensory cortex and the red nucleus are also hyperactive in the HDR mice. Interestingly, activity of these brain regions is altered in adolescents with depressive symptoms or with high vulnerability to develop depressive symptoms and this can be normalized after antidepressant treatments with fluoxetine. It has thus been suggested to represent a marker of vulnerability to depressive disorders and of treatment response [59, 89].

Individual differences illustrated in our study are associated with anxiety-like behaviors, cognitive processing, stress-coping strategy and affect regulation, which influence each other and might be associated to distinct patterns of brain activity. Adolescent animals with the "high anxiety, cognitive impairment, passive stress-coping, negative affect" profile suggesting a subthreshold depression at adolescence could provide the ground for later development of this disorder at adulthood [82]. Similar profiles have also been found in human adolescents indicating the reliability of our spontaneous interindividual variability in adolescent mice [13]. More precisely, the "high anxiety, cognitive impairment, passive stress-coping, negative affect" profile of the HDR mice is similar to human traits of high neuroticism, low extraversion and low conscientiousness, which are proposed to be predictors of vulnerability to depressive disorders [79, 90]. Conversely, LDR individuals which display "low anxiety, good cognitive performance, active stress-coping, positive affect" might be proposed as a model of resilience to develop depressive disorders at adulthood, corresponding to medium neuroticism, medium extraversion, and high conscientiousness in human subjects [53, 90, 91]. In summary, the HDR mice can be considered as an animal model displaying the behavioral and neural markers associated to adolescent subthreshold depression or higher depression risk. This model will allow to design environmental and neuromodulation interventions to modify risk trajectories. However, some limits should also be highlighted, as our study does not allow to establish a causal relationship between the neural and the behavioral phenotype: longitudinal studies could be helpful to provide such causal link. As our study was set up using a large number of animals, we only included male animals and did not use female animals, which is a limitation. Further investigation should be done at adolescence using female mice.

## CONCLUSION

The combination of behavioral traits in adolescent mice allowed us sorting different profiles linked to the risk of developing depressive-like behaviors. These individual differences obtained in adolescence in anxiety, affect, cognition, stress-coping strategy and emotional reactivity in connection with the imbalance of neuronal activity between different brain regions suggest a subthreshold depression at adolescence. Selection of mice based on the spontaneous interindividual variability in adolescent mice thus represents a valid approach to model these features.

## REFERENCES

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet Lond Engl. 2006;367:1747–57.
2. Davey CG, Yücel M, Allen NB. The emergence of depression in adolescence: development of the prefrontal cortex and the representation of reward. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32:1–19.
3. Avenevoli S, Swendsen J, He J-P, Burstein M, Merikangas KR. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015;54:37–44.e2.
4. Stein K, Fazel M. Depression in young people often goes undetected. Practitioner. 2015;259:17–22. 2–3
5. Chahal R, Gotlib IH, Guyer AE. Research Review: Brain network connectivity and the heterogeneity of depression in adolescence - a precision mental health perspective. J Child Psychol Psychiatry. 2020;61:1282–98.
6. Blom EH, Forsman M, Yang TT, Serlachius E, Larsson J-O. Latent classes of symptoms related to clinically depressed mood in adolescents. Scand J Child Adolesc Psychiatry Psychol. 2014;2:19–28.
7. Allen TA, Carey BE, McBride C, Bagby RM, DeYoung CG, Quilty LC. Big five aspects of personality interact to predict depression. J Pers. 2018;86:714–25.
8. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. Am J Psychiatry. 2008;165:969–77.
9. Foster JA, MacQueen G. Neurobiological factors linking personality traits and major depression. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2008;53:6–13.
10. Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ. Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. Annu Rev Clin Psychol. 2011;7:269–95.
11. McIntyre A, Mehta S, Janzen S, Rice D, Harnett A, MacKenzie HM, et al. Coping strategies and personality traits among individuals with brain injury and depressive symptoms. NeuroRehabilitation. 2020;47:25–34.
12. Caspi A, Houts RM, Belsky DW, Goldman-Mellor SJ, Harrington H, Israel S, et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? Clin Psychol Sci J Assoc Psychol Sci. 2014;2:119–37.
13. Castellanos-Ryan N, Brière FN, O'Leary-Barrett M, Banaschewski T, Bokde A, Bromberg U, et al. The structure of psychopathology in adolescence and its common personality and cognitive correlates. J Abnorm Psychol. 2016;125:1039–52.
14. Hettema JM. What is the genetic relationship between anxiety and depression? Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2008;148C:140–6.
15. DeYoung CG, Hirsh JB, Shane MS, Papademetris X, Rajeevan N, Gray JR. Testing predictions from personality neuroscience. Brain structure and the big five. Psychol Sci. 2010;21:820–8.
16. Ferschmann L, Fjell AM, Vollrath ME, Grydeland H, Walhovd KB, Tamnes CK. Personality traits are associated with cortical development across adolescence: a longitudinal structural MRI study. Child Dev. 2018;89:811–22.
17. Lu F, Huo Y, Li M, Chen H, Liu F, Wang Y, et al. Relationship between personality and gray matter volume in healthy young adults: a voxel-based morphometric study. PloS One. 2014;9:e88763.

18. Riccelli R, Toschi N, Nigro S, Terracciano A, Passamonti L. Surface-based morphometry reveals the neuroanatomical basis of the five-factor model of personality. Soc Cogn Affect Neurosci. 2017;12:671–84.
19. Dai L, Zhou H, Xu X, Zuo Z. Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review. PeerJ. 2019;7:e8170.
20. Du M-Y, Wu Q-Z, Yue Q, Li J, Liao Y, Kuang W-H, et al. Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012;36:11–16.
21. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37:2331–71.
22. Straub J, Brown R, Malejko K, Bonenberger M, Grön G, Plener PL, et al. Adolescent depression and brain development: evidence from voxel-based morphometry. J Psychiatry Neurosci. 2019;44:237–45.
23. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. Am J Psychiatry. 2012;169:693–703.
24. Kerestes R, Davey CG, Stephanou K, Whittle S, Harrison BJ. Functional brain imaging studies of youth depression: a systematic review. NeuroImage Clin. 2014;4:209–31.
25. Kühn S, Gallinat J. Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis. Schizophr Bull. 2013;39:358–65.
26. Miller CH, Hamilton JP, Sacchet MD, Gotlib IH. Meta-analysis of functional neuroimaging of major depressive disorder in youth. JAMA Psychiatry. 2015;72:1045–53.
27. Roddy DW, Farrell C, Doolin K, Roman E, Tozzi L, Frodl T, et al. The hippocampus in depression: more than the sum of its parts? Advanced Hippocampal substructure segmentation in depression. Biol Psychiatry. 2019;85:487–97.
28. Buddeke J, Kooistra M, Zuithoff NPA, Gerritsen L, Biessels GJ, van der Graaf Y, et al. Hippocampal volume and the course of depressive symptoms over eight years of follow-up. Acta Psychiatr Scand. 2017;135:78–86.
29. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TGM, Sämann PG, Frodl T, Jahanshad N, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. Mol Psychiatry. 2016;21:806–12.
30. Nolan CL, Moore GJ, Madden R, Farchione T, Bartoi M, Lorch E, et al. Prefrontal cortical volume in childhood-onset major depression: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry. 2002;59:173–9.
31. Bludau S, Bzdok D, Gruber O, Kohn N, Riedl V, Sorg C, et al. Medial prefrontal aberrations in major depressive disorder revealed by cytoarchitectonically informed voxel-based morphometry. Am J Psychiatry. 2016;173:291–8.
32. Shad MU, Muddasani S, Rao U. Gray matter differences between healthy and depressed adolescents: a voxel-based morphometry study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012;22:190–7.
33. Vulser H, Lemaitre H, Artiges E, Miranda R, Penttilä J, Struve M, et al. Subthreshold depression and regional brain volumes in young community adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015;54:832–40.
34. Wang K, Wei D, Yang J, Xie P, Hao X, Qiu J. Individual differences in rumination in healthy and depressive samples: association with brain structure, functional connectivity and depression. Psychol Med. 2015;45:2999–3008.
35. Buffalo EA, Movshon JA, Wurtz RH. From basic brain research to treating human brain disorders. Proc Natl Acad Sci USA. 2019. https://doi.org/10.1073/pnas.1919895116.
36. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neurosci Biobehav Rev. 2000;24:417–63.
37. McCormick CM, Mathews IZ. Adolescent development, hypothalamic-pituitary-adrenal function, and programming of adult learning and memory. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010;34:756–65.
38. Caruso MJ, Kamens HM, Cavigelli SA. Exposure to chronic variable social stress during adolescence alters affect-related behaviors and adrenocortical activity in adult male and female inbred mice. Dev Psychobiol. 2017;59:679–87.
39. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. Eur J Pharm. 2003;463:3–33.
40. Liu M-Y, Yin C-Y, Zhu L-J, Zhu X-H, Xu C, Luo C-X, et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice. Nat Protoc. 2018;13:1686–98.
41. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods. 1984;11:47–60.
42. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature. 1977;266:730–2.
43. Guilloux J-P, Seney M, Edgar N, Sibille E. Integrated behavioral z-scoring increases the sensitivity and reliability of behavioral phenotyping in mice: relevance to emotionality and sex. J Neurosci Methods. 2011;197:21–31.
44. Paxinos G, Franklin KBJ. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. Elsevier Science, 2007.
45. Schiffer WK, Mirrione MM, Biegon A, Alexoff DL, Patel V, Dewey SL. Serial microPET measures of the metabolic reaction to a microdialysis probe implant. J Neurosci Methods. 2006;155:272–84.
46. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Ser B Methodol. 1995;57:289–300.
47. Endepols H, Sommer S, Backes H, Wiedermann D, Graf R, Hauber W. Effort-based decision making in the rat: An [18F]fluorodeoxyglucose micro positron emission tomography study. J Neurosci. 2010;30:9708–14.
48. Cohen J *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Routledge: New York, 1988. https://doi.org/10.4324/9780203771587.
49. Sawilowsky SS. New effect size rules of thumb. J Mod Appl Stat Methods. 2009;8:597–9.
50. Watson R, Harvey K, McCabe C, Reynolds S. Understanding anhedonia: a qualitative study exploring loss of interest and pleasure in adolescent depression. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020;29:489–99.
51. Herrero AI, Sandi C, Venero C. Individual differences in anxiety trait are related to spatial learning abilities and hippocampal expression of mineralocorticoid receptors. Neurobiol Learn Mem. 2006;86:150–9.
52. Naudon L, Jay TM. Opposite behaviours in the forced swimming test are linked to differences in spatial working memory performances in the rat. Neuroscience. 2005;130:285–93.
53. Castro JE, Diessler S, Varea E, Márquez C, Larsen MH, Cordero MI, et al. Personality traits in rats predict vulnerability and resilience to developing stress-induced depression-like behaviors, HPA axis hyper-reactivity and brain changes in pERK1/2 activity. Psychoneuroendocrinology. 2012;37:1209–23.
54. Einat H, Ezer I, Kara NZ, Belzung C. Individual responses of rodents in modelling of affective disorders and in their treatment: prospective review. Acta Neuropsychiatr. 2018;30:323–33.
55. van der Goot MH, Boleij H, van den Broek J, Salomons AR, Arndt SS, van Lith HA. An individual based, multidimensional approach to identify emotional reactivity profiles in inbred mice. J Neurosci Methods. 2020;343:108810.
56. Casey BJ, Jones RM, Hare TA. The adolescent brain. Ann NY Acad Sci. 2008;1124:111–26.
57. Liao C, Feng Z, Zhou D, Dai Q, Xie B, Ji B, et al. Dysfunction of fronto-limbic brain circuitry in depression. Neuroscience. 2012;201:231–8.
58. Pérez-Edgar K, Roberson-Nay R, Hardin MG, Poeth K, Guyer AE, Nelson EE, et al. Attention alters neural responses to evocative faces in behaviorally inhibited adolescents. NeuroImage. 2007;35:1538–46.
59. Tao R, Calley CS, Hart J, Mayes TL, Nakonezny PA, Lu H, et al. Brain activity in adolescent major depressive disorder before and after fluoxetine treatment. Am J Psychiatry. 2012;169:381–8.
60. Doerig N, Krieger T, Altenstein D, Schlumpf Y, Spinelli S, Späti J, et al. Amygdala response to self-critical stimuli and symptom improvement in psychotherapy for depression. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2016;208:175–81.
61. Xu L-Y, Xu F-C, Liu C, Ji Y-F, Wu J-M, Wang Y, et al. Relationship between cerebellar structure and emotional memory in depression. Brain Behav. 2017;7:e00738.
62. Virdee K, Cumming P, Caprioli D, Jupp B, Rominger A, Aigbirhio FI, et al. Applications of positron emission tomography in animal models of neurological and neuropsychiatric disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36:1188–216.
63. Mao N, Che K, Chu T, Li Y, Wang Q, Liu M, et al. Aberrant resting-state brain function in adolescent depression. Front Psychol. 2020;11:1784.
64. Stringaris A, Vidal-Ribas Belil P, Artiges E, Lemaitre H, Gollier-Briant F, Wolke S, et al. The brain's response to reward anticipation and depression in adolescence: dimensionality, specificity, and longitudinal predictions in a community-based sample. Am J Psychiatry. 2015;172:1215–23.
65. Jang D-P, Lee S-H, Lee S-Y, Park C-W, Cho Z-H, Kim Y-B. Neural responses of rats in the forced swimmingtest: [F-18]FDG micro PET study. Behav Brain Res. 2009;203:43–47.
66. Cheng C, Dong D, Jiang Y, Ming Q, Zhong X, Sun X, et al. State-related alterations of spontaneous neural activity in current and remitted depression revealed by resting-state fMRI. Front Psychol. 2019;10:245.
67. Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. Prog Brain Res. 2000;126:413–31.
68. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu Rev Neurosci. 2001;24:167–202.
69. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2001;178:200–6.
70. Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, Holmes AJ, Park MTM, Chakravarty MM, et al. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. Biol Psychiatry. 2015;77:285–94.

71. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. Neuron. 2005;48:175–87.
72. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. Neuropsychopharmacol Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2008;33:88–109.
73. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. Neuropsychopharmacol Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2008;33:368–77.
74. Koo JW, Chaudhury D, Han M-H, Nestler EJ. Role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in depression. Biol Psychiatry. 2019;86:738–48.
75. Krishnan V, Han M-H, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ, et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. Cell. 2007;131:391–404.
76. Nestler EJ, Carlezon WA. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. Biol Psychiatry. 2006;59:1151–9.
77. Wook Koo J, Labonté B, Engmann O, Calipari ES, Juarez B, Lorsch Z, et al. Essential role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in chronic social stress–induced depressive behaviors. Biol Psychiatry. 2016;80:469–78.
78. Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. Nat Rev Neurosci. 2002;3:563–73.
79. Lara DR, Akiskal HS. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits: II. Implications for neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. J Affect Disord. 2006;94:89–103.
80. Merali Z, Michaud D, McIntosh J, Kent P, Anisman H. Differential involvement of amygdaloid CRH system(s) in the salience and valence of the stimuli. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27:1201–12.
81. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. Nat Neurosci. 2005;8:828–34.
82. Sandi C, Richter-Levin G. From high anxiety trait to depression: a neurocognitive hypothesis. Trends Neurosci. 2009;32:312–20.
83. Fox AS, Shelton SE, Oakes TR, Davidson RJ, Kalin NH. Trait-like brain activity during adolescence predicts anxious temperament in primates. PloS One. 2008;3:e2570.
84. Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OFX, Jay TM, Sousa N. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. J Neurosci J Soc Neurosci. 2007;27:2781–7.
85. Flores-Ramirez FJ, Parise LF, Alipio JB, Garcia-Carachure I, Castillo SA, Rodriguez M, et al. Adolescent fluoxetine history impairs spatial memory in adult male, but not female, C57BL/6 mice. J Affect Disord. 2019;249:347–56.
86. Sandi C. Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. Nat Rev Neurosci. 2004;5:917–30.
87. Touyarot K, Venero C, Sandi C. Spatial learning impairment induced by chronic stress is related to individual differences in novelty reactivity: search for neurobiological correlates. Psychoneuroendocrinology. 2004;29:290–305.
88. Lin W-C, Chou K-H, Chen H-L, Huang C-C, Lu C-H, Li S-H, et al. Structural deficits in the emotion circuit and cerebellum are associated with depression, anxiety and cognitive dysfunction in methadone maintenance patients: a voxel-based morphometric study. Psychiatry Res. 2012;201:89–97.
89. Capitão LP, Chapman R, Murphy SE, Harvey C-J, James A, Cowen PJ, et al. A single dose of fluoxetine reduces neural limbic responses to anger in depressed adolescents. Transl Psychiatry. 2019;9:30.
90. Li Y, He L, Zhuang K, Wu X, Sun J, Wei D, et al. Linking personality types to depressive symptoms: A prospective typology based on neuroticism, extraversion and conscientiousness. Neuropsychologia. 2020;136:107289.
91. Wardenaar KJ, Conradi HJ, Bos EH, de Jonge P. Personality modulates the efficacy of treatment in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2014;75:e916–923.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by funding from ERA-NET NEURON ADORe (Network of European funding for Neuroscience Research).

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

GA, LG, SS, EM, BB, AMLG performed experiments, GA, CT, AS did data analysis, GA, AS, CB participated in the design of the experiment, GA, LG, CT, AS, CB participated in the writing of the manuscript, CB obtained the grant supporting the data collection.

## COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to Catherine Belzung.

**Reprints and permission information** is available at http://www.nature.com/reprints

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as 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. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2022

# Article 2

# L'implication du noyau accumbens dans la prévention d'un phénotype dépressif induit par un isolement social post-sevrage

**Introduction**

L'adolescence est une période de la vie très sensible compte tenu des processus pubertaires, comportementaux, développementaux et neuronaux qui se construisent et deviennent matures au cours de cette période [1]. Elle est caractérisée par l'augmentation des interactions sociales (donc de l'influence des pairs), la recherche de nouveauté (curiosité), des comportements à risque (consommations abusives de substances, compétition sexuelle) et de l'exploration (indépendance parentale) [2,3]. Les mêmes comportements sont observés chez les rongeurs adolescents et plus particulièrement à la période de jeu social qui se situe entre J20 et J40 (Jour) [4,5]. En parallèle, au niveau des circuits cérébraux, on assiste à la maturation des régions corticolimbiques tandis que les régions préfrontales sont encore immatures chez les adolescents [6,7]. Des études en neuroimagerie chez l'homme ont rapporté une augmentation exagérée de l'activité neuronale des régions sous-corticales et du noyau accumbens lors de traitements émotionnels et de récompense chez les adolescents comparés aux autres périodes de la vie [2,8]. Ces régions sont donc impliquées dans le circuit de la récompense, du traitement émotionnel, de la réponse au stress et des comportements types de l'adolescence. Dans ce contexte, l'adolescence représente une période de vulnérabilité au stress qui est un facteur de risque majeur d'apparition des premiers symptômes de troubles psychiatriques, notamment le trouble dépressif caractérisé (TDC) [9–11].

Le TDC à l'adolescence représente un énorme problème de santé publique qui selon l'OMS est la quatrième cause de maladie et d'incapacité et la troisième principale cause de décès chez les adolescents entre 15 et 19 ans [12]. Il a été démontré que 1/3 des personnes avec TDC ne répondent pas aux traitements, ce qui souligne l'importance de développer des interventions préventives et des traitements efficaces pour réduimmnkce taux [13]. Chez les adolescents souffrant de TDC, on observe une humeur irritable comme symptôme de base ; à cela s'ajoute l'instabilité émotionnelle et l'impulsivité [14]. D'autres symptômes comme l'insomnie, la perte d'énergie et les changements de poids sont très fréquents chez les adolescents [15].

La sensibilité accrue des adolescents à leur environnement social implique que les facteurs de stress sociaux (perte de contact social, rejet et victimisation par les pairs) ont des effets délétères à ce stade de la vie, et ceci est associé à la survenue de symptômes dépressifs [16]. Parmi les facteurs de stress qui induisent le TDC à l'adolescence, nous avons identifié la privation sociale qui entraine les changements comportementaux ainsi que les altérations structurelles et fonctionnelles cérébrales qui sont présents dans le TDC et ceci aussi bien chez les humains que chez les rongeurs [17–19]. Plus précisément, l'Isolement Social Post-Sevrage (ISPS) induit des comportements de types dépressifs, des déficits sociaux ainsi que la perturbation des circuits neuronaux tels que l'hippocampe, le cortex préfrontal, l'amygdale ou le noyau accumbens et ce, aussi bien chez les humains que chez les rongeurs de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte [20–23]. D'une part, l'ISPS entraine une hyperactivité, un comportement exploratoire élevé et une diminution des interactions sociales chez des rongeurs à l'adolescence [24] et ceci bien que des résultats controversés sur le développement d'un profil anxieux et sur les performances cognitives [25,26] ont été également décrits. D'autre part, des altérations structurelles cérébrales ont été rapportées telles que l'augmentation de la densité des épines dendritiques dans le cortex préfrontal à la suite d'un modèle d'isolement social à l'adolescence [27]. Chez le rongeur, l'ISPS dérègle l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe du stress) ainsi que la production de corticostérone (hormone du stress) dans l'hippocampe [28]. Elle altère la signalisation du glutamate et augmente la densité des épines dendritiques dans le noyau accumbens [27,29]. Ces perturbations de la plasticité synaptique à l'adolescence dans le cadre de l'ISPS nécessitent d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes impliquées dans cet engagement du noyau accumbens.

Le noyau accumbens est une région impliquée dans le traitement des récompenses ; il s'agit d'une région qui subit des changements au cours de l'adolescence [30]. Il a été montré que des adolescents ayant vécu un stress social ont présenté une sensibilité réduite à la récompense associée à une activation réduite du noyau accumbens lors d'une tâche de récompense en imagerie [31]. Le noyau accumbens comporte des neurones épineux moyens (medium spiny neurons, MSNs) exprimant des récepteurs dopaminergiques D1 et D2. Lors d'un stress, on observe une diminution de l'expression de ces récepteurs de la dopamine MSNs D1 et MSNs D2 qui se traduit par une altération de l'activité neuronale de cette région dans le sens d'une activation ou d'une inhibition [32,33].

L'importance du noyau accumbens à l'adolescence et dans l'ISPS étant décrite, une approche pour étudier son rôle causal dans le TDC à l'adolescence chez le rongeur consiste à utiliser la chémogénétique pour contrôler les neurones à l'aide des DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by a Designer Drug). Cette technique sert à cibler et à manipuler de façon sélective une sous-population de cellules pour moduler l'activité neuronale en recherchant des effets excitateurs ou inhibiteurs (Armbruster 2007). Il existe des DREADDs excitateurs tels que hM1Dq, hM3Dq, hM5Dq (human Muscarin) pour stimuler la signalisation neuronale et des DREADDs

inhibiteurs tels que hM2Di, hM4Di pour inhiber la signalisation neuronale [34]. L'administration d'un ligand spécifique exogène aux DREADDs appelé CNO (Clozapine-N-Oxyde) est alors utilisé par voie orale ou parentérale (injection intrapéritonéale) [35,36] pour moduler sélectivement les DREADDs au sein de la région cérébrale d'intérêt. A notre connaissance, aucune étude n'a été menée pour explorer cette stratégie de neuromodulation afin de tenter de prévenir l'apparition d'un phénotype dépressif à l'âge adulte chez des adolescents préalablement exposés à l'ISPS. Le but de notre étude a été de mettre au point et de valider un modèle animal de TDC induit par un ISPS chez des souris à l'adolescence, d'identifier les altérations neuronales induites par cette manipulation expérimentale et d'explorer l'efficacité d'une intervention de chémogénétique ciblée sur le noyau Accumbens à l'adolescence. Nous avons utilisé des souris mâles C57BL/6J exposées en début d'adolescence (J22) à un ISPS de 3 semaines, et évalué leur phénotype à l'âge adulte (J42) (Figure 1A). Dans un premier temps, nous avons évalué l'activité métabolique cérébrale à l'état de repos en utilisant l'imagerie TEP (Tomographie par Émission de Positons) au 18F-FDG (fluorodésoxyglucose), dans le but de caractériser les altérations neuronales associées au phénotype de type dépressif (J35) chez ces souris. Nous avons pu, en particulier, identifier une activité métabolique élevée du noyau accumbens et nous l'avons choisie comme cible d'intervention de la neuromodulation. Nous avons également observé l'évolution du phénotype de type dépressif après un ISPS à l'adolescence de 6 semaines à l'aide d'autres tests comportementaux (J63-J67). Dans un second temps, nous avons utilisé la méthode de chémogénétique (J28) comme stratégie d'intervention neuromodulatoire à l'adolescence dans le but d'évaluer son efficacité dans l'évolution du phénotype de type dépressif à l'âge adulte chez la souris (Figure 1B). Nous avons utilisé un DREADD inhibiteur, le hM4Di, pour inhiber l'activité métabolique élevée que nous avons retrouvée dans le noyau accumbens. Notre but était de réduire l'activité neuronale dans le noyau accumbens induite par l'isolement social à l'adolescence afin de prévenir un phénotype de type dépressif à l'âge adulte.

**Matériels et méthodes**

**Animals**

Des souris C57BL/6J mâles et femelles âgées de 8 semaines ont été fournies par le Centre d'élevage Janvier (Le Genest-Saint-Isle, France). Après une semaine d'habitation, un cycle d'accouplement a été mis en place, échelonné dans le temps pour produire un nombre suffisant de souris mâles. Les femelles gestantes ont été surveillées durant les trois semaines de gestation avant la mise basse. Le jour où les portées ont été découvertes a été défini comme le premier jour de naissance (J1). Le sexe des souris a été déterminé autour de J10 et les portées ont été réduites à 6/8 petits par femelle. Les petits mâles ont été sélectionnées au hasard le jour du sevrage à J21 pour commencer la procédure d'ISPS. Les animaux ont été maintenus dans les conditions standards de laboratoire (12 heures de cycle lumière-obscurité avec la lumière à partir de 08h30 ; 21 ± 2°C ; accès libre à la nourriture et à l'eau). Toutes les expériences ont été réalisées conformément aux directives européennes 2010/63/UE sur l'éthique animale et approuvées par le comité d'éthique local conformément aux 3R.

**Procédure d'ISPS**

A J22, les animaux ont été retirés à leurs mères et répartis au hasard dans deux conditions de logement : les cohortes socialement isolées et les cohortes groupées (Figure 1A, B). Pour les cohortes isolées, il s'agissait de mettre la souris seule dans une cage sans interaction physique par contact avec les autres. Néanmoins, elles pouvaient percevoir les signaux olfactifs, visuels et auditifs émis par les autres souris se trouvant dans la même pièce, seules les interactions physiques ont été rendues impossibles. Pour les cohortes groupées, quatre souris de mères différentes ont été groupées par cage. Une première expérimentation a été faite pour valider le modèle à l'adolescence et à l'âge adulte (Figure 1A). La procédure ISPS s'est déroulée pendant 6 semaines et une série de tests comportementaux a été réalisé soit à l'adolescence soit après 3 semaines d'isolement (J22-J42) pour vérifier le phénotype dépressif sur un nombre total de 48 souris. A la fin de cette période de 6 semaines, une autre série de tests comportementaux a été réalisée pour évaluer l'évolution des comportements de type dépressif à l'âge adulte (J43-J63) sur un nombre total de 24 souris. Les 48 souris ont été soumises à une imagerie TEP utilisant du 18F-FDG dans des conditions basales à J35 (Figure 1A). Une deuxième expérimentation a été mise en place pour évaluer l'efficacité de la stratégie chémogénétique à l'adolescence. La procédure ISPS ainsi que les tests comportementaux étaient similaires, mais avec une intervention chirurgicale à J30±2 pour injecter le DREADD puis l'administration du CNO à partir de J46 pendant 3 semaines (Figure 1B). Nous avons utilisé 44 souris dans cette expérience mais 10 d'entre elles ont été éliminés car elles ne présentaient pas l'expression du vecteur.

**Interventions chirurgicales**

Les animaux ont reçu en injection intracrânienne d'un vecteur viral dépendant de la Cre-recombinase portant les récepteurs DREADD inhibiteurs hM4Di dans le noyau accumbens (Figure 1B). Les vecteurs viraux DREADDs étaient des virus adéno-associés qui étaient de sérotype 8 sous le contrôle du promoteur de la synapsine humaine pour assurer la spécificité neuronale [37,38]. Ces vecteurs étaient fusionnés avec le rapporteur de protéines fluorescentes rouge mCherry permettant d'obtenir un vecteur pAAV-h8yn-hM4D(Gi)-mCherry, Addgene # 50475 qui induit des effets inhibiteurs quand il est activé ; en pour les souris contrôle nous avons utilisé le vecteur pAAV-h8Syn-mCherry, Addgene # 114472. Nous avions quatre groupes expérimentaux : les groupés mCherry et hM4Di ainsi que les isolés mCherry et hM4Di.

Le jour de la chirurgie, les souris ont reçu une injection d'analgésique (buprénorphine 0.1mg/kg, s.c., Buprecare®) puis elles ont été introduites dans une chambre d'induction en atmosphère contrôlée contenant 2,5% d'isoflurane, un anesthésique gazeux. Les souris ont ensuite été positionnées sur un plan stérile, l'anesthésie étant maintenue à l'aide d'un masque entre 1 et 1.5% pour son entretien et l'oxygène à 0,5L/min. La température corporelle des souris a été maintenue constante à l'aide d'une couverture chauffante reliée à une sonde rectale et ses yeux étaient protégés par de l'Ocrygel afin d'éviter le dessèchement ainsi que les effets d'éventuelles projections de produits. Après rasage et désinfection de la tête des souris avec de la Bétadine dermique 10%, le plan cutané a été incisé à la surface du crâne sur la ligne médiane selon l'axe antéro-postérieur à l'aide d'un bistouri. Un anesthésique local (Lidocaïne, Xylovet®) était appliqué sur la zone incisée puis nous avons aligné les repères bregma et lambda. A l'aide d'une perceuse, le crâne a été percé au niveau des sites d'injection sur la base des coordonnées stéréotaxiques du noyau accumbens : au niveau de l'hémisphère gauche, les coordonnées dans l'axe antéro-postérieur 1,34 ; dans l'axe médio-latéral 0,75 et 1,25 , dans l'axe dorso-ventral -4,25 et -4,75 et au niveau de l'hémisphère droit, les coordonnées dans l'axe antéro-postérieur -1,34 ; dans l'axe médio-latéral -0,75 et -1,25 ; dans l'axe dorso-ventral -4,25 et -4,75. Les injections ont été réalisés de manière bilatérale à l'aide d'un micro injecteur de haute précision fixé sur un bras stéréotaxique permettant l'injection directement dans la zone ciblée par une micro-seringue Gastight Hamilton de 10µl. L'expérimentateur faisait descendre lentement la micro-seringue dans chaque site d'injection selon les différentes coordonnées et un volume de 0,4µl de vecteur était injecté avec un débit de 0,1µl/min. Après l'injection du vecteur, l'aiguille était laissée en place pendant 5 minutes sur chaque site avant d'être remontée pour permettre une diffusion suffisante dans les cellules du noyau accumbens. Une injection par voie sous-cutanée de Nacl était réalisée toutes les heures pour hydrater la souris et quelques points de suture furent réalisés afin de refermer la zone d'incision. L'expérimentateur appliquait ensuite de la bétadine sur la zone d'incision puis injectait de la buprénorphine par voie sous-cutanée à la souris (0.1mg/kg) pour prévenir la douleur. La souris était mise en salle de réveil avec une température élevée (42°C) pour éviter une hypothermie à son réveil et elle était surveillé jusqu'à son réveil complet.

**Administration CNO**

Environ deux semaines après l'injection du vecteur, le temps que les DREADDs inhibiteurs hM4Di soient activés et s'expriment, le CNO (MedChemExpress, France) fut chroniquement administré. Il était dissout dans une solution saline à 0,9 % pour obtenir une concentration finale de 5mg/ml. Les souris ont consommé le CNO par voie orale dans l'eau de biberon à partir de J46 pendant trois semaines (J67). La dose de CNO était de 1 mg/kg par souris et la consommation quotidienne était de 3 ml.

**Tests comportementaux**

**Adolescence (J42)**

**Open field**

Ce test basé sur l'aversion naturelle des souris pour les environnements vastes et inconnus ; il implique un conflit entre la motivation à explorer et la peur de ces espaces pour évaluer l'anxiété [39]. Nous avons utilisé une arène circulaire d'un diamètre de 40 centimètres et délimité des zones du centre vers la périphérie avec un éclairage de 40 lx. Les souris ont été positionnées en périphérie de l'arène au début du test et le temps passé dans la zone centrale (10 centimètres de diamètre) a été enregistré pendant 10 min avec une caméra vidéo et analysé par Ethovision, un système de suivi informatisé (Ethovision XT, 14.0, Noldus IT, Les Pays-Bas).

**Test de la nage forcée**

Ce test nous a permis d'évaluer la stratégie comportementale d'adaptation au stress et la résignation. Les souris ont été placées individuellement dans un cylindre en plexiglas (hauteur : 40 cm ; diamètre : 18 cm) contenant 15 cm d'eau (22°C) les obligeant à nager [40]. Dans cette situation, la natation et la lutte pour s'échapper sont généralement interprétées comme des comportements actifs d'adaptation au stress, tandis que l'immobilité est

interprétée comme un comportement passif d'adaptation au stress ou de désespoir. Nous avons enregistré le temps passé immobile avec Ethovision pendant 6 minutes et les observations ont été réalisées sous lumière rouge.

**Splash test**

Ce test correspond à la mesure de l'état du pelage pour évaluer le comportement de soins corporels à travers le toilettage. Il s'agit de vaporiser 10 % de sucrose sur le dos de l'animal et d'évaluer la latence, la fréquence et la durée de son toilettage pendant cinq minutes. En effet la viscosité de la solution imite la saleté sur le pelage des rongeurs et déclenche un nettoyage qui se traduit par le fait que les souris se lèchent ou se grattent [25].

**Age adulte (J63-J67)**

**Test de la préférence sociale : les trois chambres**

Ce test permet d'évaluer le comportement social en observant la sélection que fait la souris lorsqu'elle a le choix entre une cible sociale et une autre cible non sociale. L'utilisation de ce test met en évidence des évitements des situations sociales qui seraient dus à une anxiété sociale. Le dispositif est une boite rectangulaire (40 x 20 x 25 cm) qui est divisée en trois chambres avec des cloisons amovibles. Les cloisons ont des ouvertures qui permettent la libre circulation de l'animal dans les chambres. La chambre centrale sert de zone de départ tandis que les chambres latérales sont utilisées pour placer une cible. Les cibles sont placées dans une cage cylindrique en acrylique d'une hauteur de 15 cm et d'un diamètre de 7 cm avec des barres espacées de 1 cm. Les cages cibles sont placées dans les chambres latérales. Les barres minces et espacées de la cage métallique permettent des interactions (contact nasal), mais empêchent la cible sociale d'initier tout contact social et limite la possibilité d'interactions agressives [41]. Pour l'habituation, l'animal est placé dans la chambre du milieu du dispositif avec toutes les portes de séparation ouvertes et il explore ce dispositif pendant 10 minutes. Pendant ce temps, les cages vides sont placées dans un coin dans les chambres latérales pour permettre à l'animal de se familiariser. Après cette période de familiarisation, les cloisons sont fermées pour positionner les cibles. Enfin, pendant la phase de test, la cible sociale (animal du même sexe, du même âge et de la même souche) est placée dans la cage de l'une des chambres latérales. La cible non sociale (peluche du même poids environ) est mise dans la cage de la chambre opposée. Les cloisons sont ensuite ouvertes, permettant à l'animal d'explorer librement les trois chambres et les deux cages de l'appareil pendant 10 minutes. L'intensité lumineuse est de 30 Lux environ. Le dispositif est essuyé avec de l'éthanol avec des serviettes en papier après chaque passage d'animal. Les mesures prises sont : le temps passé dans chacune des trois chambres, le nombre d'entrées dans les chambres, les latences pour s'approcher de chaque cible, le temps passé à renifler chaque cage (qualité) et le nombre de contacts (renifle la cage) (quantité). Les enregistrements ont été réalisés par une caméra vidéo et enregistrés par Ethovision qui est le système de suivi informatisé (Ethovision XT, 14.0, Noldus IT, Les Pays-Bas).

**Test de suppression de la consommation de nourriture par la nouveauté**

Ce test repose sur la motivation de l'animal dans une situation conflictuelle : l'expérimentateur cherche à observer chez l'animal sa crainte de s'aventurer dans un espace ouvert et éclairé où se trouve une croquette (préférence pour les espaces fermés et sombres) et sa détermination à aller manger la croquette [42]. Les animaux sont mis à jeun durant une période de 18 heures précédant le début du test. Celui-ci se déroule à l'intérieur d'une enceinte carrée tapissée d'une couche de sciure d'environ 2 cm et présentant en son centre un granule d'aliment identique à celles utilisées quotidiennement et disposées sur un papier blanc. L'animal est alors placé dans un coin du dispositif, la tête face à la paroi. La latence du premier contact avec la nourriture, la fréquence de ces contacts et le temps qu'a mis l'animal à mordre dans le granule sont pris en compte. On ajoute à ce test une mesure de la consommation alimentaire pendant les 5 minutes qui suivent son retour dans la cage afin de vérifier si le traitement modifie ou non la consommation.

**Labyrinthe en croix surélevé**

Ce test mesure le comportement d'évitement à travers quatre bras perpendiculairement opposés qui sont élevés à un mètre du sol. Deux bras opposés ont des parois hautes (les bras fermés) et les 2 autres n'en sont ouverts sur le vide (les bras ouverts). Les bras ouverts sont considérés comme plus anxiogènes et peuvent être l'objet d'évitement par les souris. Chaque souris est placée sur le carré central et son comportement d'exploration est enregistré pendant une période de 5 minutes. Les souris passent plus de temps à explorer les bras fermés et elles évitent les bras ouverts. Ainsi, les latences élevées, et de durées courtes dans les bras ouverts seront considérées comme de l'anxiété [43,44]. Le dispositif a été nettoyé avec de l'alcool entre chaque passage pour éviter toute trace olfactive laissée par l'individu testé juste avant. Les enregistrements ont été réalisés par une caméra vidéo et enregistrés par Ethovision qui est le système de suivi informatisé (Ethovision XT, 14.0, Noldus IT, Les Pays-Bas).

**Test de suspension par la queue**
Ce test consiste à une séance unique de suspension de la souris par la queue (3 cm de la base de la queue) à environ 80 cm du sol en utilisant un adhésif. Chaque passation dure 6 minutes au cours desquelles les animaux se débattent activement et présentent aussi de l'immobilité dont la durée est comptabilisée [45]. La procédure est filmée puis analysée à l'aide du logiciel Ethovision.

**Test de la reconnaissance d'objet**
Ce test permet d'évaluer la cognition, et en particulier les performances en mémoire de reconnaissance. Le test de la reconnaissance d'objet explore la tendance innée des animaux à explorer la nouveauté. Lorsqu'un animal est confronté à deux objets, dont l'un est nouveau et l'autre familier, la mémoire est considérée déficitaire lorsque l'animal ne marque pas de préférence entre les deux objets. Plusieurs jours et différentes phases sont mise en œuvre lors de ce test.
1er jour : Habituation : l'animal est placé au milieu d'une enceinte circulaire et explore librement pendant 10 min. L'intensité lumineuse est de 30 Lux environ. Nous avons fixé la limite de temps à 10 minutes car les souris les plus anxieuses peuvent nécessiter une session de 10 minutes pour atteindre le critère d'exploration minimum [46].
2ème jour : Phase 1 : deux objets identiques sont positionnés de manière symétrique dans l'arène. Les deux objets sont généralement similaires en hauteur et en volume, mais leur forme et leur apparence sont différentes. L'animal est placé au centre de l'enceinte à égale distance des 2 objets identiques et explore les objets pendant une durée de 20 secondes cumulées. Quand l'animal dirige le nez vers l'objet à une distance ne dépassant pas 2 cm et/ou touche l'objet avec le nez c'est-à-dire les vibrisses actives balayant ou reniflant, c'est un comportement exploratoire (AyhanŞık 2003).
2ème jour : Phase 2 : après un délai d'1 heure, on place dans l'arène l'un des objets utilisés pendant la phase 1 mais aussi un nouvel objet, toujours de manière symétrique. L'animal est placé au centre de l'enceinte et à égale distance des 2 (le familier et le nouveau) et explore l'ensemble du dispositif 10 minutes maximum.
Le dispositif est nettoyé à l'alcool entre chaque passage pour éviter toute trace olfactive laissée par la souris précédemment testée. Les objets aussi doivent être soigneusement nettoyés entre les sessions. L'expérimentateur calcule « le temps passé à explorer le nouvel objet » - « le temps passé à explorer l'objet familier » / « le temps d'exploration total ». Couramment utilisée, cette valeur de discrimination est souvent appelée indice de discrimination et n'est pas influencée par les différences de temps d'exploration [46].

**Imagerie cérébrale**
A J35, 12 souris éveillées ont reçu une injection de [18F] DG (18,5 MBq/100g i.p. ; Cyclopharma, Tours, France) et ont été remplacées dans leur cage d'origine pendant 45 minutes. Elles ont ensuite été anesthésiées à l'isoflurane 4 % (Baxter, Maurepas, France), puis placées sur un lit chauffant (Minerve, Esternay, France) et enfin centrées dans le champ de vision de la caméra microTEP Explore VISTA-CT (GE Santé, Vélizy, France). L'anesthésie est maintenue à environ 2% d'isoflurane pendant toute la durée du scan. Au cours des expériences, la fréquence respiratoire et la température corporelle de chaque animal ont été surveillées et maintenues aussi constantes que possible (70 respirations par minute et 37°C respectivement). Une tomodensitométrie a été effectuée pour la correction de l'atténuation des images TEP et une acquisition TEP de 30 minutes à 60 minutes après l'injection de [18F] DG. Une image de l'accumulation cérébrale de 18FDG est reconstruite à partir des données acquises à l'aide d'un algorithme OSEM 2D (GE Healthcare, Vélizy, France) en voxels de 0,3875 x 0,3875 x 0,775 $mm^3$.
Les images reconstruites sont traitées grâce aux logiciels PMOD v3.2 (PMOD Technologies LTD, Zurich, Suisse). Chaque scan est individuellement lissé à l'aide d'un filtre gaussien afin de réduire les distorsions et d'améliorer le rapport signal sur bruit. Pour ce faire, l'image est convoluée avec un noyau gaussien de largeur à mi-hauteur de dimensions 0,6 x 0,6 x 0,6 $mm^3$. Comme l'anatomie du cerveau est très proche chez les animaux de même poids, le recalage des images est effectué en réalisant une transformation rigide, sans aucune déformation ou mise à l'échelle. La transformation pour chaque animal est obtenue à partir des images sommées de 30 minutes en utilisant une fonction de similarité d'informations mutuelles avec la méthode de convergence d'optimisation de Powell vers un référentiel commun qui est un Template TEP-18FDG [47]. Ce Template est recalé dans les coordonnées de l'atlas de Paxinos et Watson et implémenté dans le logiciel PMOD [49]. Pour normaliser la fixation du 18FDG sur chaque scan, l'activité de chaque tissu est divisée par la moyenne de l'activité cérébrale globale, délimitée par le masque du cerveau entier qui provient de la fusion des régions d'intérêts (ROI). Les zones extra-cérébrales sont exclues avant l'analyse statistique par l'application de ce masque sur chaque scan TEP. Les images TEP de chaque animal sont ensuite moyennées afin de créer des scans moyens pour chaque groupe de souris. A partir des images moyennées, des cartes de z-scores sont générées afin de représenter les différences

significatives de capture de 18FDG entre les groupes d'animaux. Ces cartes sont présentées pour un seuil de significativité de $p < 0,01$ (t-test de student non apparié) afin d'éviter les faux positifs [50].
Les régions d'intérêt significativement différentes sont ensuite identifiées à partir du Template dans le logiciel PMOD v3.2 (PMOD Technologies LTD, Zurich, Suisse) et l'atlas de Paxinos & Watson. Le logiciel PMOD est utilisé pour le traitement quantitatif des données à partir des images TEP individuelles pour chaque animal et des cartes de z-scores. Les zones sur les cartes de z-scores correspondant à une différence significative sont délimitées en fonction des ROIs déterminées et de l'atlas de Paxinos & Watson afin de créer un jeu de ROIs spécifiques à un groupe. L'impact du faible effectif sur les données a été évalué via la réalisation de carte de valeurs de d [51]. Les régions d'intérêt obtenues à partir des cartes de z-scores ont été appliquées sur les cartes de d, une valeur > à 0,80 signifiant un faible impact de la taille de l'effectif sur les données.

**Histologie**

Après les tests comportementaux à l'âge adulte, les souris ont été sacrifiées. Elles ont d'abord été tranquillisées avec de la xylazine (Rompun® 10 mg/kg IP), puis elles ont reçu une dose létale de pentobarbital (Euthasol®, 100mg/kg) en IP. La profondeur de l'anesthésie a été évaluée par la disparition des sensations douloureuses en testant la disparition des réflexes : reflexe de retrait de la patte, pincement de la queue et réflexe palpébral. Une perfusion transcardiaque a été réalisée en ouvrant la cage thoracique et en introduisant une aiguille dans le ventricule gauche puis en incisant l'oreillette droite. Grace à une pompe péristaltique, une solution de liquide physiologique hépariné a été injectée pour laver le système vasculaire, puis une solution de paraformaldehyde à 4% a été injectée pour fixer les tissus. Finalement, les cerveaux ont été prélevés et laissés dans le paraformaldéhyde pendant 2 heures puis mis dans une solution de sucrose maintenue à 4°C jusqu'au jour de la coupe des cerveaux au Cryostat®.
Pour la coupe, le cervelet a été coupé afin de donner une surface plane et de permettre au cerveau d'être droit. Un microtome et un gel de congélation pour sectionner le cerveau et des coupes coronales d'une épaisseur de 30 micromètres ont été réalisées de la partie cérébrale la plus antérieure jusqu'au début du cervelet. Une coupe sur six a été conservée sur 6 réplicas. L'ensemble des coupes a été recueilli dans une solution cryoprotectrice (composée de PBS (1x), d'éthylène glycol, de glycérol et d'eau distillée) et ont été montées sur lames pour l'observation au microscope. La région d'intérêt qui est le noyau accumbens a été identifiée à l'aide d'un objectif x10 et nous avons pu observer les cellules m-cherry positives.

**Figure 1**

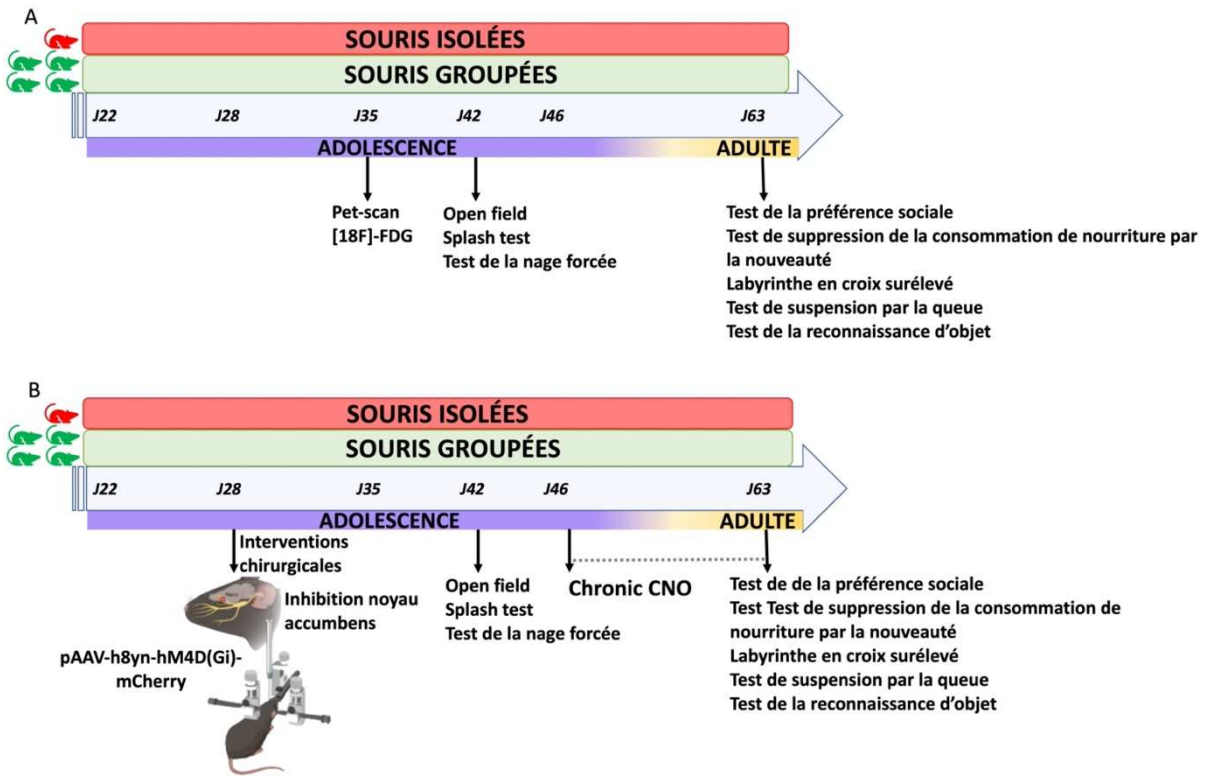



**Figure 1 : procédure expérimentale**

A) Pour la validation du modèle, les souris ont été isolées/groupées et évaluées après trois semaines à l'aide du test d'open field, du splash test et du test de la nage forcée (N = 48) à J42. Elles ont été soumises à une imagerie 18F-FDG à l'état de repos (N = 12) à J35. A la suite des six semaines d'isolement, les souris ont été évaluées à l'aide du test de la préférence sociale, du test de suppression de la consommation de nourriture par la nouveauté, du labyrinthe en croix surélevé, du test de suspension par la queue et du test de la reconnaissance d'objet (N = 24) à J63. B) Pour la stratégie chémogénétique, les souris ont subi la procédure de chirurgie à J30 ±2 pour injecter le vecteur pAAV-h8yn-hM4D(Gi)-mCherry, Addgene # 50475 ayant des effets inhibiteurs et son contrôle pAAV-h8Syn-mCherry, Addgene # 114472 (N= 44). Les souris ont été évaluées avec les même tests comportementaux que précédemment et elles ont reçu la Clozapine-N-Oxyde par voie orale en administration chronique pendant trois semaines à partir de J46.

**Analyse statistique**

Les données comportementales de la première expérimentation (adolescence et âge adulte) ainsi que celles à l'adolescence (J42) de la deuxième expérimentation ont été analysées à partir du test « t » bilatéral de Student d'échantillons indépendants (bilatéral). Les données obtenues à l'âge adulte dans la seconde expérience ont été effectuées par des analyses de variance bidirectionnelle (ANOVA). Le test de Benjamini-Hochberg a été utilisé pour le post hoc lorsque la valeur « F » était significative ($P < 0,05$). Tous les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± SEM dans les figures et de moyenne ± SD dans le texte (logiciel Graphpadprism).

Pour l'imagerie TEP, une analyse basée sur les voxels a été utilisée pour évaluer les différences d'absorption cérébrale du 18F-FDG entre les cerveaux moyens des groupes isolés et groupés. Cela a été réalisé à l'aide du test « t » bilatéral de Student non apparié avec des valeurs « p » corrigées pour les comparaisons multiples à l'aide du contrôle Benjamini-Hochberg du taux de fausses découvertes [52]. Cependant, toutes les comparaisons individuelles de voxels manquaient de signification, comme décrit dans d'autres études TEP avec de faibles degrés de liberté [53]. Par conséquent, des cartes de score Z avec un seuil de p = 0, 05 pour les valeurs « p » non corrigées ont été générées avec des signaux extraits de régions d'intérêt pour une analyse plus approfondie lorsqu'elles représentent au moins 50 voxels contigus. La taille d'effet a été évaluée pour chaque différence significative observée et exprimée en valeurs « d » correspondant à des tailles d'effet modérées, grandes ou très grandes pour des valeurs d inférieures à 0,80, comparées entre 0,80 et 1,20 ou supérieures à 1,20 [51,54].

**Résultats**

**Le modèle d'ISPS induit une altération du comportement à l'adolescence**

Pour valider le modèle d'isolement social à l'adolescence, des souris mâles (J22) ont été assignées au hasard à des cohortes d'animaux groupés ou isolés pendant une première période de 3 semaines puis leur comportement a été évalué dans les tests du splash, de la nage forcée et l'open field pour mesurer les comportements de type anxieux et dépressifs (J42). Les souris isolées ont présenté une diminution de la durée de toilettage comparées aux souris groupées ($t_{(48)} = 3,643$ ; $p= 0,001$ ; $d= 46$ ; Figure 2A) mais aucune différence n'a été observée concernant la fréquence de toilettage des groupées ($t_{(48)} = 0,854$ ; $p= 0,397$ ; $d= 46$ ; Figure 2A). Aucune différence du comportement d'immobilité n'a été observée entre les souris isolées et groupées ($t_{(48)} = -0,965$ ; $p= 0,34$ ; $d= 46$ ; Figure 2A) dans le test de la nage forcée (Figure 2A) suggérant que l'ISPT n'a pas induit un phénotype de type dépressif. Les souris isolées ont présenté un phénotype moins anxieux que les souris groupées, passant plus de temps dans la zone centrale de l'arène de l'open field ($t_{(48)} = -3,174$ ; $p= 0,003$ ; $d= 46$ ; Figure 2A). Dans le même test, les souris isolées ont présenté un comportement plus exploratoire en parcourant plus de distance que les souris groupées ($t_{(48)} = -2,249$ ; $p= 0,029$ ; $d= 46$ ; Figure 2A).

**Le modèle d'ISPS induit une anhédonie sociale et alimentaire à l'âge adulte**

Pour évaluer l'évolution du profil comportemental à l'âge adulte (J63), les mêmes souris ont continué à être exposées au protocole d'ISPT pendant une deuxième période de 3 semaines, pour atteindre un total de 6 semaines d'isolement. Les animaux ont été testés dans les tests de la préférence sociale (trois chambres), de la suspension par la queue, de la reconnaissance d'objet, du labyrinthe en croix surélevé, de la suppression de la consommation d'aliment induite par la nouveauté. Nous avons trouvé un effet de l'isolement sur le comportement social des souris isolées. Ces dernières ont passé peu de temps avec la cible sociale comparées au souris groupées ($t_{(24)} = 1,836$ ; $p= 0,082$ ; $d= 19$ ; Figure 2B). Cependant, aucune différence n'a été trouvée sur la durée passée dans la zone de la cible sociale ($t_{(24)} = -0,365$ ; $p= 0,719$ ; $d= 19$ ; Figure 2B) ni par rapport à la fréquence dans la zone objet entre les souris isolées et groupées ($t_{(24)} = 0,845$ ; $p= 0,409$ ; $d= 19$ ; Figure 2B). Il ne ressort aucun effet de l'ISPS sur le comportement d'immobilité, les performances cognitives et le comportement de type anxieux mesurés respectivement dans le test de la suspension par la queue ($t_{(24)} = 0,281$ ; $p= 0,781$ ; $d= 22$ ; Figure 2B), le test de la reconnaissance d'objet ($t_{(24)} = -0,665$ ; $p= 0,513$ ; $d= 22$ ; Figure 2B et le labyrinthe en croix surélevé ($t_{(24)} = -0,181$ ; $p= 0,858$ ; $d= 22$ ; Figure 2B) entre les souris isolées et groupées. Les souris isolées

ont présenté une latence plus longue à mordre dans la croquette ($t_{(24)}$ = -2,281 ; $p$= 0,034 ; $d$= 19 ; Figure 2B) et une fréquence d'approche plus élevée que les souris groupées ($t_{(24)}$ = -2,267 ; $p$= 0,035 ; $d$= 19 ; Figure 2B).

**Figure 2**

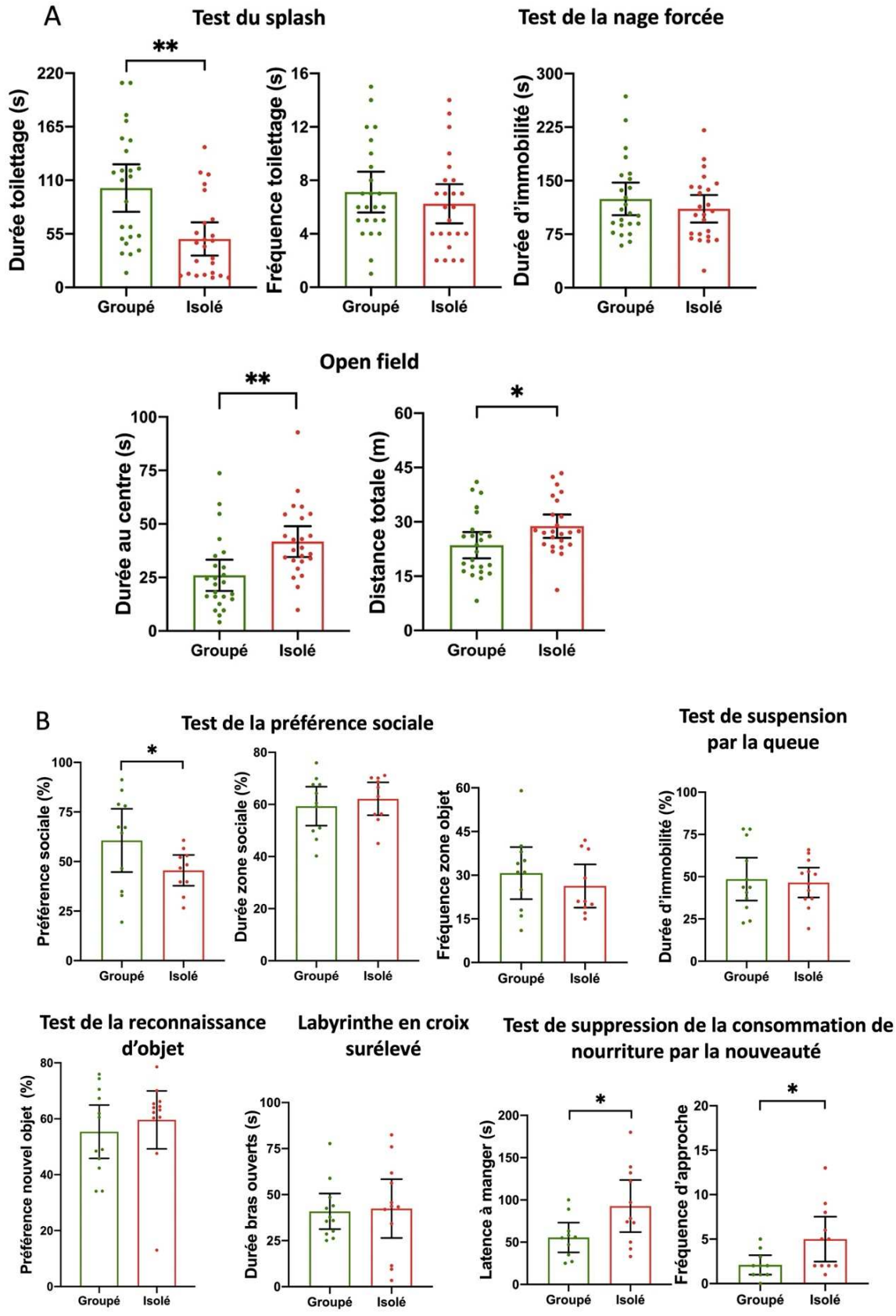


**Figure 2 : l'isolement social post-sevrage entraine une altération du comportement à l'adolescence et une anhédonie sociale et alimentaire à l'âge adulte.**
Nous présentons respectivement les effets de l'ISPT à l'adolescence (J42) (Panneau A) et à l'âge adulte (J63-J67) (Panneau B). En vert, les souris groupées et en rouge les souris isolées.
A) Splash test : durée du comportement de toilettage ($t_{(48)}$ = 3,643 ; $p$= 0,001 ; $d$= 46) ; fréquence du comportement de toilettage ($t_{(48)}$ = 0,854 ; $p$= 0,397 ; $d$= 46). Test de la nage forcée : temps passé immobile ($t_{(48)}$ = -0,965 ; $p$= 0,34 ; $d$= 46). Test de l'open field : temps passé au centre ($t_{(48)}$ = -3,174 ; $p$= 0,003 ; $d$= 46) ; distance parcourue ($t_{(48)}$ = -2,249 ; $p$= 0,029 ; $d$= 46). B) Préférence sociale : rapport du temps passé avec la cible sociale ($t_{(24)}$ = 1,836 ; $p$= 0,082 ; $d$= 19) ; durée passée dans la zone sociale ($t_{(24)}$ = -0,365 ; $p$= 0,719 ; $d$= 19) ; fréquence de passage dans la zone objet ($t_{(24)}$ = 0,845 ; $p$= 0,409 ; $d$= 19). Test de suspension par la queue : ratio de la durée d'immobilité ($t_{(24)}$ = 0,281 ; $p$= 0,781 ; $d$= 22). Test de la reconnaissance d'objet : préférence pour le nouvel objet ($t_{(24)}$ = -0,665 ; $p$= 0,513 ; $d$= 22). Labyrinthe en croix surélevé : temps passé dans les bras ouverts ($t_{(24)}$ = -0,181 ; $p$= 0,858 ; $d$= 22). Test de suppression de la consommation d'aliment par nouveauté : temps mis pour croquer l'aliment ($t_{(24)}$ = -2,281 ; $p$= 0,034 ; $d$= 19) ; nombre de passages pour s'approcher et sentir l'aliment ($t_{(24)}$ = -2,267 ; $p$= 0,035 ; $d$= 19). Les données sont moyennes ± SEM. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne (SEM). Absence d'effet : p<O,05 ; effet significatif * p<0.05, ** p<0.001.

**Le modèle d'ISPS induit une modification de l'activité métabolique cérébrale à l'adolescence**
Chez les souris isolées, l'activité métabolique du noyau accumbens, de l'amygdale, du thalamus, de l'hippocampe et du mésencéphale a été significativement augmentée par rapport aux souris groupées (Figure 3). Aucune autre différence n'a été retrouvée dans d'autres régions cérébrales.

**Figure 3**

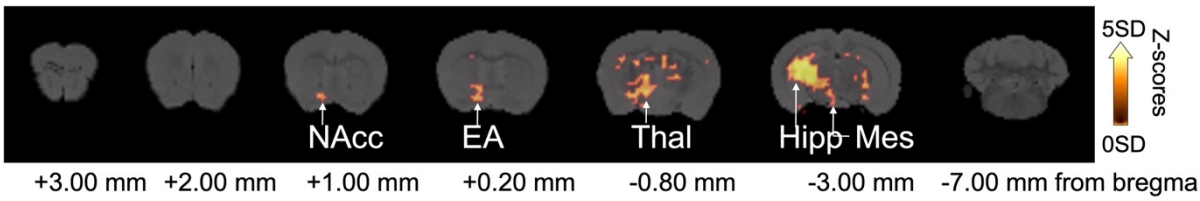


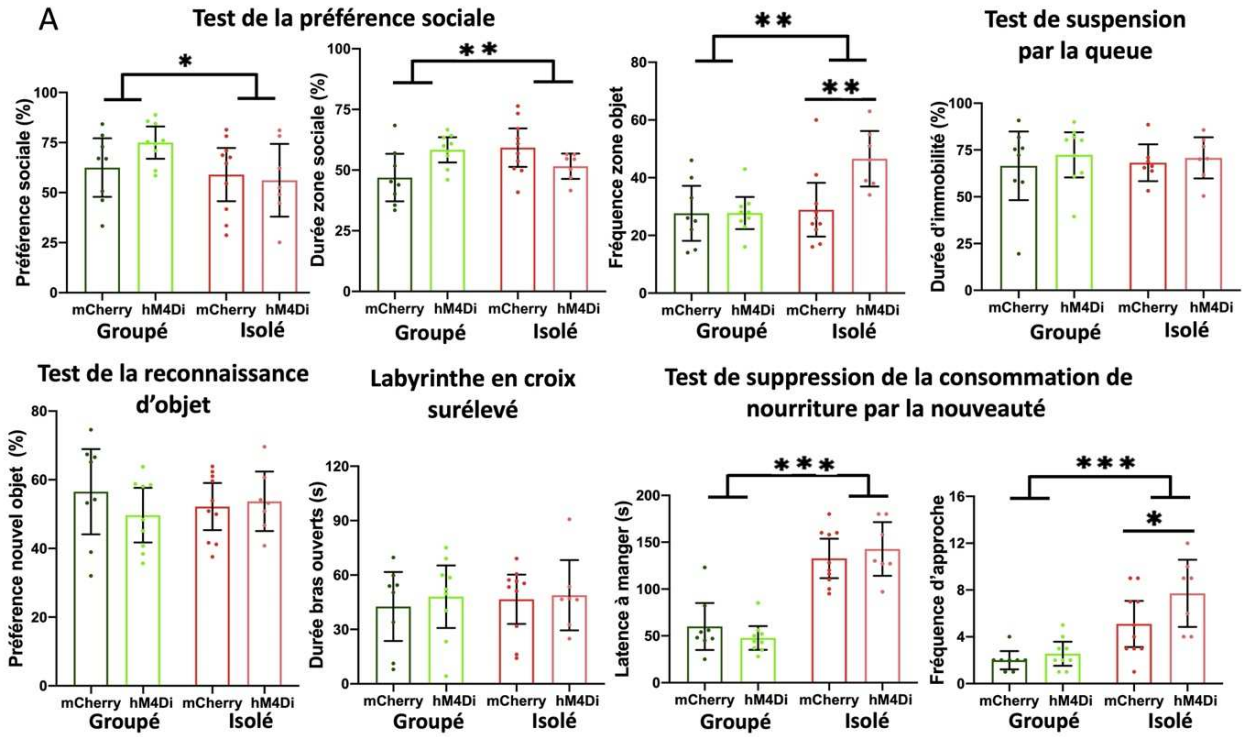

**Figure 3 : altérations neuronales à l'état basal**
Comparaison des changements d'activité métabolique entre les souris groupées et isolées à J35. Différence significative dans l'absorption de 18F-FDG observées chez les souris isolées Versus groupées (N=44) présenté sur des images coronales de cartes Z-score fusionnées avec un modèle IRM. Augmentation de l'absorption du 18F-FDG en jaune. NAac= Noyau Accumbens, EA= Amygdale Étendue, Thal= Thalamus, Hipp= Hippocampe, MES= Mésencéphale.

**L'inhibition chronique par chémogénétique du Noyau Accumbens entre l'adolescence et l'âge adulte aggrave le phénotype comportemental lié à l'ISPS à l'âge adulte**.
Pour tester l'efficacité l'inhibition du Noyau accumbens par chémogénétique (interventions chirurgicales à J28) dans l'évolution du phénotype dépressif retrouvé dans la première procédure à l'âge adulte, nous avons utilisé le DREADD inhibiteur hM4Di pour inhiber de façon chronique l'activité métabolique élevée que nous avons retrouvée dans le noyau accumbens à l'adolescence. Les animaux ont été testés dans les mêmes tests comportementaux à l'âge adulte que lors de la première expérimentation pour évaluer le phénotype comportemental à la suite de l'inhibition chronique du noyau accumbens.

Nous avons trouvé un effet de l'isolement, de l'inhibition et une interaction entre les deux conditions (isolement et inhibition) concernant le comportement social des souris isolées. En effet, les souris isolées mcherry/hM4Di ont passé peu de temps avec la cible sociale en comparaison aux souris groupées mcherry/hM4Di ($F_{(1,30)}$ =5,120 ; p=0,031 ; Figure 4A) ; nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les souris mcherry/hM4Di groupées et isolées ($F_{(1,30)}$ =0,299 ; p=0,588 ; Figure 4A). Le test Anova à deux facteurs ne révèle pas d'interaction entre les deux conditions ($F_{(1,30)}$ =2,706 ; p=0,110 ; Figure 4A). Aucune différence entre les groupes n'a été trouvée concernant la durée passée dans la zone de la cible sociale sur le paramètre de l'inhibition ($F_{(1,30)}$ =0,500 ; p=0,485 ; Figure 4A) ; ($F_{(1,30)}$ =0,188 ; p=0,668 ; Figure 4A). Cependant, on trouve une interaction significative entre les deux conditions (isolement et inhibition) a été constatée entre les souris groupées mcherry/hM4Di et les souris isolées mcherry/hM4Di ($F_{(1,30)}$ =8,086 ; p=0,008 ; Figure 4A). Concernant la fréquence dans la zone objet nous observons un effet de l'isolement ($F_{(1,30)}$ =9,745 ; p=0,004 ; Figure 4A), un effet de l'inhibition ($F_{(1,30)}$ =7,931 ; p=0,009 ; Figure 4A) et un effet de l'interaction des deux conditions ($F_{(1,30)}$ =7,698 ; p=0,009 ; Figure 4A) entre les souris groupées mcherry/hM4Di et les souris isolées mcherry/hM4Di. Plus précisément, les souris

isolées hM4Di présentent une fréquence élevée dans la zone de l'objet comparées aux souris isolées mcherry. Nous observons que l'inhibition du noyau accumbens n'améliore pas le phénotype d'approche sociale mais aggrave le profil des souris isolées. Il ne ressort aucun effet de l'isolement, de l'inhibition ni de l'interaction entre les deux conditions sur le comportement d'immobilité, les performances cognitives et le comportement de type anxieux mesuré respectivement dans le test de la suspension par la queue ($F_{(1,29)}$ =0,006 ; p=0,938 ; $F_{(1,29)}$ =0,699 ; p=0,410 ; ($F_{(1,29)}$ =0,050 ; p=0,825 ; Figure 4A), le test de la reconnaissance d'objet ($F_{(1,30)}$ =0,022 ; p=0,884 ; $F_{(1,30)}$ =0,634 ; p=0,432 ; $F_{(1,30)}$ =0,949 ; p=0,338 ; Figure 4A) et le labyrinthe en croix surélevé ($F_{(1,30)}$ =0,103 ; p=0,750 ; $F_{(1,30)}$ =0,271 ; p=0,607 ; $F_{(1,30)}$ =0,045 ; p=0,833 ; Figure 4A) entre les souris groupées mcherry/hM4Di et les souris isolées mcherry/hM4Di. On observe uniquement un effet de l'isolement ($F_{(1,30)}$ =75,668 ; p<0,0001 ; Figure 4A), mais pas de l'inhibition ($F_{(1,30)}$ =0,137 ; p=0,714 ; Figure 4A) ni de l'interaction entre les deux conditions ($F_{(1,30)}$ =0,875 ; p=0,357 ; Figure 4A). En effet les souris isolées mcherry/hM4Di présentent une latence plus longue à mordre dans la croquette comparée aux souris groupées mcherry/hM4Di. Concernant la fréquence d'approche de l'aliment, un effet de l'isolement est observé ($F_{(1,30)}$ =26,320 ; p<0,0001 ; Figure 4A) ainsi qu'un effet de l'inhibition ($F_{(1,30)}$ =4,092 ; p=0,052 ; Figure 4A) entre les souris groupées mcherry/hM4Di et les souris isolées mcherry/hM4Di. Plus précisément, les souris isolées hM4Di s'approchent et reniflent plus fréquemment l'aliment que les souris isolées mcherry. Aucun effet de l'interaction entre les deux conditions n'a été observé ($F_{(1,30)}$ =1,807 ; p=0,189 ; Figure 4A). Nous observons que l'inhibition du noyau accumbens n'améliore pas le phénotype d'appétence alimentaire mais aggrave le profil des souris isolées. Le noyau accumbens a bien été ciblé dans notre étude car il y est retrouvé l'expression mCherry ce qui nous a conduit à sélectionner uniquement les souris ayant exprimé mCherry dans l'analyse de nos résultats. Une illustration de coupe avec l'expression du mCherry sur un cerveau de souris isolé avec un DREADD inhibiteurs hM4Di est représentée sur la figure 4B.

**Figure 4**



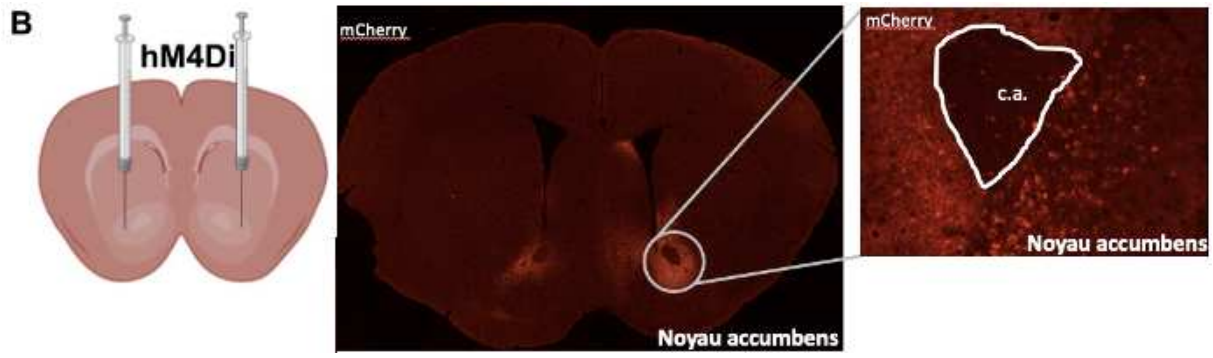



**Figure 4 : l'isolement social post-sevrage entraine une anhédonie sociale et alimentaire et l'inhibition chémogénétique chronique du Noyau accumbens entre l'adolescence et l'âge adulte aggrave le phénotype comportemental de l'âge adulte**. A) Nous présentons respectivement les effets de l'ISPT, de la chémogénétique ainsi que l'interaction entre les deux. En vert : les souris groupées et en rouge les souris isolées.
Préférence sociale : rapport du temps passé par les souris groupées mcherry/hM4Di et les souris isolées mcherry/hM4Di avec la cible sociale ($F_{(1,30)}$ =5,120 ; p=0,031 ; Figure 4A) ; ($F_{(1,30)}$ =0,299 ; p=0,588 ; Figure 4A ; ($F_{(1,30)}$ =2,706 ; p=0,110 ; Figure 4A) ; durée passée par les souris groupées mcherry/hM4Di et les souris isolées mcherry/hM4Di dans la zone sociale ($F_{(1,30)}$ =0,500 ; p=0,485 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =0,188 ; p=0,668 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =8,086 ; p=0,008 ; Figure 4A) ; fréquence de passage des souris groupées mcherry/hM4Di et les souris isolées mcherry/hM4Di dans la zone objet ($F_{(1,30)}$ =9,745 ; p=0,004 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =7,931 ; p=0,009 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =7,698 ; p=0,009 ; Figure 4A). Test de suspension par la queue : ratio de la durée d'immobilité des souris groupées mcherry/hM4Di et des souris isolées mcherry/hM4Di $F_{(1,29)}$ =0,006 ; p=0,938 ; Figure 4A) ($F_{(1,29)}$ =0,699 ; p=0,410 ; Figure 4A) ($F_{(1,29)}$ =0,050 ; p=0,825 ; Figure 4A). Test de la reconnaissance d'objet : rapport de préférence pour le nouvel objet des souris groupées mcherry/hM4Di et des souris isolées mcherry/hM4Di ($F_{(1,30)}$ =0,022 ; p=0,884 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =0,634 ; p=0,432 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =0,949 ; p=0,338 ; Figure 4A). Labyrinthe en croix surélevé : temps passé dans les bras ouverts par les souris groupées mcherry/hM4Di et les souris isolées mcherry/hM4Di ($F_{(1,30)}$ =0,103 ; p=0,750 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =0,271 ; p=0,607 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =0,045 ; p=0,833 ; Figure 4A). Test de suppression de la consommation de nourriture par la nouveauté : temps mis par les souris groupées mcherry/hM4Di et les souris isolées mcherry/hM4Di pour croquer l'aliment $F_{(1,30)}$ =75,668 ; p<0,0001 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =0,137 ; p=0,714 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =0,875 ; p=0,357 ; Figure 4A) ; nombre de passages des souris groupées mcherry/hM4Di et des souris isolées mcherry/hM4Di pour s'approcher et sentir l'aliment ($F_{(1,30)}$ =26,320 ; p<0,0001 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =4,092 ; p=0,052 ; Figure 4A) ($F_{(1,30)}$ =1,807 ; p=0,189 ; Figure 4A). Les données sont moyennes ± SEM. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne (SEM). Absence d'effet : p<O,05 ; effet significatif * p<0.05, ** p<0.001, *** p<0.0001. B) image représentative de l'expression du fluorescent DREADD, mcherry dans le noyau accumbens à un objectif de 10x. a.c anterior commissure

**Discussion**

Notre étude avait pour objectif de valider le modèle de TDC induit par l'ISPS à l'adolescence chez des souris C57BL/6J mâles, d'identifier les altérations neuronales qui y sont associées et de caractériser son évolution vers l'âge adulte dans le but de mettre en place une stratégie de réponse de neuromodulation à l'adolescence. Nous avons pu cibler le noyau accumbens et utiliser la technique de la chémogénétique à l'adolescence afin de vérifier l'efficacité de son inhibition chronique entre l'âge adolescent et l'âge adulte sur le phénotype comportemental à l'âge adulte.

Pour être en mesure de valider le modèle, nous avons mesuré les comportements de type dépressif après trois semaines d'isolement à l'adolescence (J42) et constaté une anhédonie sociale et alimentaire à l'âge adulte (J63) : ce phénomène est solide, car il a été retrouvé dans les deux expérimentations.

Par ailleurs, lors du test de l'open field, les souris isolées ont présenté une baisse du comportement de type anxieux (temps au centre) ainsi qu'une hausse de la locomotion se traduisant par une hyperactivité comparée aux souris groupées à l'adolescence. Ces résultats semblent contradictoires à ceux des études ayant démontré une augmentation du comportement de type anxieux chez les rongeurs isolés à l'adolescence [55–57]. Cependant, d''autres études sur les effets de l'ISPS sont convergentes avec la nôtre et mettent en évidence une tendance à la diminution du comportement de type anxieux [58,59]. Cette hétérogénéité inter-laboratoire du phénotype comportemental pourrait s'expliquer par la divergence entre les sous-stades de l'adolescence (début, milieu, fin). La diminution du comportement de type anxieux peut se traduire par un comportement de prise de risque généralement noté chez les adolescents [3]. L'hyperactivité des souris ISPS retrouvée dans notre expérimentation est confirmée par des résultats antérieurs qui ont montré que l'ISPS induit une augmentation de l'exploration mesurée par la distance parcourue dans l'open field [60,61]. Nos résultats suggèrent que la privation sociale à l'adolescence amplifie les comportements qui se construisent naturellement à ce stade comme la prise de risque [62].

Nous n'avons pas trouvé d'effet de l'ISPS à l'adolescence sur le comportement d'immobilité mesuré dans le test de la nage forcée. Les mêmes résultats ont été rapportés par d'autres études [57]. Ce résultat peut être dépendant du sexe car la prévalence de la plupart des troubles psychiatriques est plus élevée chez les femmes et les deux sexes peuvent différer dans la présentation des symptômes [14,63]. En effet, un isolement social chez les rats entre J30 et J50 a induit un comportement de mobilité élevé dans le test de la nage forcée, spécifiquement chez les femelles [64]. D'autres études ont rapporté une augmentation du temps d'immobilité dans le test de la nage forcée traduisant un comportement d'impuissance acquise [20,65]. L'isolement social à l'adolescence a affecté les performances de soins et le comportement de motivation dans le splash test. Les souris isolées ont passé moins de temps à se toiletter que les groupées, ce qui pourrait traduire de l'apathie mesurée ici par une réduction du comportement orienté vers un but [66,67]. L'ISPS entraine alors une perte de motivation pour l'auto-toilettage qui est un soin personnel représentant 50% des comportements du rongeur pendant son temps d'éveil [25,66]. D'autres résultats sont convergents avec les nôtres concernant la diminution du temps de toilettage chez des souris isolées [20]. Certains auteurs parlent d'anhédonie pour qualifier la diminution du comportement de toilettage dans ce test, ce qui est un indicateur d'une humeur de type « dépressive » [68,69].

Nous avons observé l'effet de l'isolement pendant six semaines sur l'évolution du phénotype de type dépressif dans notre première expérimentation et nous avons obtenu des résultats similaires dans la deuxième expérimentation. Nous avons pu remarquer que l'isolement n'a pas eu d'effet sur le comportement de type anxieux, sur les performances cognitives ni sur le comportement d'immobilité chez les souris à l'âge adulte respectivement dans le test de labyrinthe en croix surélevé, le test de reconnaissance d'objet et le test de suspension par la queue. Certains auteurs ayant étudié l'effet de l'ISPS sur l'anxiété ont obtenu des résultats similaires aux nôtres en ce qui concerne l'absence de modification du comportement de type « anxiété » chez les souris à l'âge adulte dans le test de labyrinthe en croix surélevé [70,71]. Cependant, d'autres études ont trouvé un phénotype de type anxieux après ISPS, qui serait stable et reproductible tout au long de la vie [72,73]. Des études ont mis en évidence une altération des capacités cognitives dans un test de de reconnaissance d'objet évalué par le temps d'exploration de l'objet familier chez les souris isolées, ce que nous n'avons pas trouvé dans notre étude [74,75]. D'autres chercheurs ont trouvé une augmentation du temps d'exploration de l'objet nouveau, ce qui traduirait une augmentation de recherche de nouveauté [76]. Dans les deux cas, une perturbation des capacités cognitives est relevée après l'isolement social. L'effet de l'ISPS dans le test de suppression de la consommation de nourriture par la nouveauté est intéressant. La latence à manger, qui est élevée chez les souris isolées, pourrait refléter un comportement de type anxieux (interprétation classique). Cependant, la variable de la fréquence d'approche de l'aliment, qui est aussi élevée chez ces souris, ainsi que le phénotype (absence d'anxiété) retrouvé dans les autres tests, nous obligent à envisager une interprétation différente. Nous savons que les rongeurs sont craintifs et hésitent à s'aventurer dans des espaces ouverts et éclairés : or, après 18 heures de mise à jeun, l'animal devrait être affamé. Néanmoins, nos souris isolées ont énormément reniflé et ont pris beaucoup de temps à croquer l'aliment, ce qui laisse penser qu'elles présentent un phénotype d'anhédonie de consommation se caractérisant par la perte d'intérêt voir de plaisir pour l'aliment [77]. Nos souris isolées à l'adolescence ont présenté un déficit des comportements sociaux se traduisant par une préférence envers la cible non sociale à l'âge adulte comme l'ont montré certaines études [78,79]. Ce résultat peut s'interpréter comme de l'anhédonie sociale ou de l'évitement social retrouvé chez les rongeurs qui ont subi un stress de défaite sociale ou d'isolement social [80,81]. Néanmoins, d'autres études ont conclu que l'ISPS a induit une augmentation de l'exploration et de l'interaction sociale à l'âge adulte. Cette augmentation du comportement social serait inadaptée, car en présence d'un intrus, on s'attendrait à observer une attitude de « prudence » sociale [70]. Nos résultats confirment l'hypothèse selon laquelle la privation sociale à la période de jeu a des conséquences sur le comportement social à l'âge adulte [4].

Les divergences de résultats ou l'absence d'effet sur les comportements de type anxieux, dépressifs (apathie, anhédonie, résignation), sociaux ainsi que sur les capacités cognitives peuvent avoir plusieurs causes : le moment (âge de début) et la durée de l'isolement social auquel les animaux ont été exposés [70], la souche, le sexe, les conditions expérimentales, et les différents âges des animaux au moment des tests [82]. Un protocole standardisé d'ISPS permettrait de définir les périodes durant lesquelles ce facteur de stress favorise le TDC et ainsi de disposer d'un modèle fiable permettant de tenter de déterminer les stratégies de prévention et de traitement pour lutter contre le TDC.

Nous avons observé des altérations neuronales induites par l'ISPT, ce qui suggère des mécanismes neuronaux associés au stress social. Nous avons identifié des patterns d'activité métabolique cérébrale à l'état de repos. En effet, nos résultats ont révélé que le noyau accumbens, l'amygdale, le thalamus, l'hippocampe et le mésencéphale avaient une activité métabolique significativement plus élevée chez les souris isolées comparées aux souris groupées. Pareillement à nos résultats, une hyperactivation à l'état de repos a été trouvée dans le noyau accumbens et l'amygdale des patients adolescents avec TDC selon des études en IRMf (Imagerie par

Résonnance Magnétique fonctionnelle) et en TEP [2,83–85]. De plus, une étude d'IRMf utilisant des paradigmes d'expérience d'isolement à travers une exclusion sociale dans une population adolescente, a trouvé une hyperactivation cérébrale du noyau accumbens [86]. Dans un modèle animal de stress social, il a été induit un paradigme de défaite sociale chez des souris adultes et il a été trouvé une augmentation des neurones dopaminergiques du noyau accumbens associée à un évitement social et à un symptôme de type anhédonie. Avec une modulation optogénétique, les neurones ont été inhibés et il a été trouvé une amélioration de l'évitement social et de l'anhédonie [87]. Dans une autre étude ayant induit un stress de défaite sociale, des souris montrant une sensibilité au stress, ont aussi présenté une augmentation des neurones dopaminergiques du noyau accumbens [88].

Ces résultats ainsi que les nôtres paraissent contre-intuitifs à la théorie qui stipule un déficit d'activation cérébrale du noyau accumbens corrélé aux symptômes dépressifs aussi bien chez l'homme que le rongeur. En effet, des études en IRMf à l'état de repos chez des patients déprimés montrent une activité cérébrale réduite du circuit de récompense dans la dépression, en particulier le noyau accumbens [89]. Ainsi, une stimulation cérébrale profonde du noyau accumbens améliore l'anhédonie dans le TDC [90,91]. Une faible activité neuronale du noyau accumbens lors d'un paradigme d'anticipation à la récompense associée à l'anhédonie a été trouvé chez des adolescents avec TDC [92]. Un stress de froid chronique (le pelage de l'animal est rasé de la patte arrière jusqu'au cou et l'animal est hébergé à 4°C) a entraîné la diminution de l'activité neuronale du noyau accumbens chez des rats adultes associée à des symptômes de type dépressif [93]. Des résultats de stimulations optogénétiques sur le noyau accumbens ont montré des effets antidépresseurs sur les symptômes de type dépressif chez des souris adultes exposées à un stress chronique léger [94].

Les corrélats neuronaux des différents facteurs de stress obtenus par imagerie IRMf et TEP à l'état de repos et lors de paradigmes expérimentaux chez l'homme et le rongeur indiquent que la réponse au stress est associée à des changements fonctionnels dans les régions corticolimbiques et fronto-striatales [95]. Les régions dysfonctionnelles dans le TDC à l'adolescence sont similaires à celles retrouvées dans le modèle d'isolement social. Grâce à la TEP réalisée sur nos souris, nous avons pu observer des changements d'activité métabolique au niveau des mêmes régions traduisant un lien entre le TDC et l'isolement social. Nous avons choisi de moduler le noyau accumbens dans le modèle d'ISPS à l'adolescence pour prévenir l'apparition du phénotype dépressif à l'âge adulte. Nous avons évalué l'efficacité de l'inhibition chronique du Noyau accumbens par chémogénétique pratiquée à l'adolescence pendant les six semaines d'ISPS, sur le profil comportemental des souris à l'âge adulte (J63-J67). Il s'agissait d'inhiber les neurones du noyaux accumbens pour éviter le phénotype d'anhédonie sociale et de consommation relevées à l'âge adulte comme pratiqué dans les études précitées qui ont eu des résultats similaires aux nôtres.

L'anhédonie est la perte de plaisir dans des stimuli précédemment gratifiants et est un symptôme central du TDC qui peut refléter une altération dans le traitement des récompenses [96]. Le circuit de récompense comprend principalement le cortex préfrontal, le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale (sous-région du mésencéphale, l'amygdale et l'hippocampe [97,98]. Le noyau accumbens joue un rôle dans la motivation et est impliqué dans les circuits neuronaux qui médient l'humeur [88,99,100]. Il intègre les entrées des régions corticolimbiques pour réguler le comportement de motivation [101]. Les facteurs de stress peuvent déclencher une altération de la motivation. Particulièrement, chez les rongeurs le stress de la défaite sociale induit un phénotype de type dépressif marqué par de l'anhédonie de consommation et sociale [102,103]. Nous avons retrouvé un phénotype similaire concernant le stress d'isolement social induit chez nos souris, au sein des régions impliquées dans le circuit de la récompense qui sont également similaires à celles qui ont une activité métabolique cérébrale élevée dans notre étude.

Le noyau accumbens reçoit des projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale [104,105]. Les MSNs D1 et D2 ont des rôles antagonistes fonctionnels avec les MSNs D1 qui codent pour une intégration des signaux de récompense tandis que les MSNs D2 codent pour des erreurs de prédiction de la récompense [106,107]. Ainsi une altération des projections dopaminergiques du noyau accumbens en présence de facteurs de stress favorise l'anhédonie retrouvée dans le TDC [96]. Selon cette hypothèse, nous pensons logique que notre stratégie d'inhibition a aggravé le phénotype d'anhédonie sociale et de consommation de nos souris isolées hM4Di. Alors que les résultats d'autres auteurs ayant pratiqué une inhibition à la suite d'un évitement social et d'une anhédonie ont trouvé une amélioration du phénotype comportemental [87]. En effet, des phénotypes de résilience ou de susceptibilité au stress sous-tendent l'activité des MSNs D1 mais pas ceux des MSNs D2 et la régulation optogénétique ou chémogénétique après un stress de défaite sociale qui, par exemple, modifie ces phénotypes [108,109]. Chez des souris affichant des comportements de type dépressif après un stress de défaite sociale, il a été observé une diminution des MSNs D1 et une augmentation des MSNs D2. La stimulation optogénétique des MSNs D1 a favorisé la résilience des souris tandis que l'inhibition de ces MSNs D1 a induit des résultats de type dépressif. Concernant les MSNs D2, une modulation bidirectionnelle (stimulation et inhibition) n'a pas modifié

les résultats de type dépressif après la défaite sociale [110]. Ces résultats montrent le rôle distinct des sous-types de neurones du noyau accumbens et l'importance d'un ciblage sélectif dans les stratégies de neuromodulation dans le TDC.

En conclusion, nous avons pu valider le modèle d'ISPT chez les souris à l'adolescence grâce aux phénotypes obtenus à l'adolescence et à l'âge adulte. Nous avons pu mettre en évidence des altérations neuronales en particulier concernant le noyau accumbens. Nous n'avons pas pu prévenir le phénotype d'anhédonie sociale et alimentaire constaté à l'âge adulte à la suite de l'inhibition chronique du noyau accumbens. La stratégie chémogénétique utilisée a été efficace avec un résultat différent de celui escompté car nous n'avons pas pratiqué un ciblage sélectif des différentes sous-populations de neurones qui s'expriment dans le noyau accumbens. Il serait très intéressant de pratiquer la neuromodulation en sélectionnant séparément les MSNs D1 et les MSNs D2 afin d'obtenir des résultats plus affinés.

**Bibliographie**


1. Manz, K. M., Levine, W. A., Seckler, J. C., Iskander, A. N. & Reich, C. G. A novel adolescent chronic social defeat model: reverse-Resident-Intruder Paradigm (rRIP) in male rats. *Stress* **21**, 169–178 (2018).
2. Casey, B. J., Jones, R. M. & Hare, T. A. The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* **1124**, 111–126 (2008).
3. Spear, L. P. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* **24**, 417–463 (2000).
4. Pellis, S. M. & Pellis, V. C. What is play fighting and what is it good for? *Learn Behav* **45**, 355–366 (2017).
5. Walker, D. M., Cunningham, A. M., Gregory, J. K. & Nestler, E. J. Long-Term Behavioral Effects of Post-weaning Social Isolation in Males and Females. *Front Behav Neurosci* **13**, 66 (2019).
6. Giedd, J. N. *et al.* Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* **2**, 861–863 (1999).
7. Sydnor, V. J. *et al.* Neurodevelopment of the association cortices: Patterns, mechanisms, and implications for psychopathology. *Neuron* **109**, 2820–2846 (2021).
8. Gaillard, R., Gourion, D. & Llorca, P. M. L'anhédonie dans la dépression. *L'Encéphale* **39**, 296–305 (2013).
9. Paus, T., Keshavan, M. & Giedd, J. N. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* **9**, 947–957 (2008).
10. Tsoory, M., Cohen, H. & Richter-Levin, G. Juvenile stress induces a predisposition to either anxiety or depressive-like symptoms following stress in adulthood. *Eur Neuropsychopharmacol* **17**, 245–256 (2007).
11. Weersing, V. R., Jeffreys, M., Do, M.-C. T., Schwartz, K. T. G. & Bolano, C. Evidence Base Update of Psychosocial Treatments for Child and Adolescent Depression. *J Clin Child Adolesc Psychol* **46**, 11–43 (2017).
12. World Health Organization. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610 (2017).
13. Gaynes, B. N. *et al.* What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* **60**, 1439–1445 (2009).
14. Vahia, V. N. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry* **55**, 220–223 (2013).
15. Rice, F. *et al.* Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *Journal of Affective Disorders* **243**, 175–181 (2019).
16. Andrews, J. L., Foulkes, L. E., Bone, J. K. & Blakemore, S.-J. Amplified Concern for Social Risk in Adolescence: Development and Validation of a New Measure. *Brain Sciences* **10**, 397 (2020).
17. Fox, M. E., Studebaker, R. I., Swofford, N. J. & Wightman, R. M. Stress and Drug Dependence Differentially Modulate Norepinephrine Signaling in Animals with Varied HPA Axis Function. *Neuropsychopharmacol* **40**, 1752–1761 (2015).
18. Jones, A. C., Schinka, K. C., van Dulmen, M. H. M., Bossarte, R. M. & Swahn, M. H. Changes in Loneliness during Middle Childhood Predict Risk for Adolescent Suicidality Indirectly through Mental Health Problems. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* **40**, 818–824 (2011).
19. Liu, L.-J., Sun, X., Zhang, C.-L., Wang, Y. & Guo, Q. A survey in rural China of parent-absence through migrant working: the impact on their children's self-concept and loneliness. *BMC Public Health* **10**, 32 (2010).
20. Amiri, S. *et al.* Co-occurrence of anxiety and depressive-like behaviors following adolescent social isolation in male mice; possible role of nitrergic system. *Physiology & Behavior* **145**, 38–44 (2015).
21. Burke, A. R., McCormick, C. M., Pellis, S. M. & Lukkes, J. L. Impact of adolescent social experiences on behavior and neural circuits implicated in mental illnesses. *Neurosci Biobehav Rev* **76**, 280–300 (2017).
22. Castillo-Gómez, E. *et al.* Early Social Isolation Stress and Perinatal NMDA Receptor Antagonist Treatment Induce Changes in the Structure and Neurochemistry of Inhibitory Neurons of the Adult Amygdala and Prefrontal Cortex. *eNeuro* **4**, ENEURO.0034-17.2017 (2017).
23. Okada, R. *et al.* Involvement of dopaminergic and cholinergic systems in social isolation-induced deficits in social affiliation and conditional fear memory in mice. *Neuroscience* **299**, 134–145 (2015).
24. Ferdman, N., Murmu, R. P., Bock, J., Braun, K. & Leshem, M. Weaning age, social isolation, and gender, interact to determine adult explorative and social behavior, and dendritic and spine morphology in prefrontal cortex of rats. *Behav Brain Res* **180**, 174–182 (2007).
25. Becker, M., Pinhasov, A. & Ornoy, A. Animal Models of Depression: What Can They Teach Us about the Human Disease? *Diagnostics (Basel)* **11**, 123 (2021).
26. McCormick, C. M. & Green, M. R. From the stressed adolescent to the anxious and depressed adult: Investigations in rodent models. *Neuroscience* **249**, 242–257 (2013).
27. McGrath, A. G. & Briand, L. A. Post-weaning social isolation causes sex-specific alterations to dendritic spine density in subregions of the prefrontal cortex and nucleus accumbens of adult mice. *Brain Res* **1777**, 147755 (2022).
28. Mumtaz, F., Khan, M. I., Zubair, M. & Dehpour, A. R. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model—A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **105**, 1205–1222 (2018).

29. Deutschmann, A. U., Kirkland, J. M. & Briand, L. A. Adolescent social isolation induced alterations in nucleus accumbens glutamate signalling. *Addiction Biology* **27**, e13077 (2022).
30. O'Callaghan, G. & Stringaris, A. Reward Processing in Adolescent Depression Across Neuroimaging Modalities. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* **47**, 535–541 (2019).
31. Takiguchi, S. *et al.* Ventral striatum dysfunction in children and adolescents with reactive attachment disorder: functional MRI study. *BJPsych Open* **1**, 121–128 (2015).
32. Ploj, K., Roman, E. & Nylander, I. Long-term effects of maternal separation on ethanol intake and brain opioid and dopamine receptors in male Wistar rats. *Neuroscience* **121**, 787–799 (2003).
33. Zhu, X. *et al.* Maternal deprivation-caused behavioral abnormalities in adult rats relate to a non-methylation-regulated D2 receptor levels in the nucleus accumbens. *Behav Brain Res* **209**, 281–288 (2010).
34. Whissell, P. D., Tohyama, S. & Martin, L. J. The Use of DREADDs to Deconstruct Behavior. *Front Genet* **7**, 70 (2016).
35. Biselli, T., Lange, S. S., Sablottny, L., Steffen, J. & Walther, A. Optogenetic and chemogenetic insights into the neurocircuitry of depression-like behaviour: A systematic review. *Eur J Neurosci* **53**, 9–38 (2021).
36. Urban, D. J. *et al.* Elucidation of The Behavioral Program and Neuronal Network Encoded by Dorsal Raphe Serotonergic Neurons. *Neuropsychopharmacol* **41**, 1404–1415 (2016).
37. Kügler, S., Kilic, E. & Bähr, M. Human synapsin 1 gene promoter confers highly neuron-specific long-term transgene expression from an adenoviral vector in the adult rat brain depending on the transduced area. *Gene Ther* **10**, 337–347 (2003).
38. Strong, C. E., Wright, K. N. & Kabbaj, M. Sex and Individual Differences in Alcohol Intake Are Associated with Differences in Ketamine Self-Administration Behaviors and Nucleus Accumbens Dendritic Spine Density. *eNeuro* **6**, ENEURO.0221-19.2019 (2019).
39. Prut, L. & Belzung, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* **463**, 3–33 (2003).
40. Porsolt, R. D., Le Pichon, M. & Jalfre, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* **266**, 730–732 (1977).
41. Nadler, J. J. *et al.* Automated apparatus for quantitation of social approach behaviors in mice. *Genes Brain Behav* **3**, 303–314 (2004).
42. Campos, A. C., Fogaça, M. V., Aguiar, D. C. & Guimarães, F. S. Animal models of anxiety disorders and stress. *Braz. J. Psychiatry* **35**, S101–S111 (2013).
43. Carola, V., D'Olimpio, F., Brunamonti, E., Mangia, F. & Renzi, P. Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behav Brain Res* **134**, 49–57 (2002).
44. Lezak, K. R., Missig, G. & Carlezon, W. A. Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues Clin Neurosci* **19**, 181–191 (2017).
45. Steru, L., Chermat, R., Thierry, B. & Simon, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)* **85**, 367–370 (1985).
46. Lueptow, L. M. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *J Vis Exp* (2017) doi:10.3791/55718.
47. Schiffer, W. K. *et al.* Serial microPET measures of the metabolic reaction to a microdialysis probe implant. *J Neurosci Methods* **155**, 272–284 (2006).
48. Paxinos, G. & Franklin, K. B. J. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. (Elsevier Science, 2007).
49. Paxinos, G., 1944-, Watson, C. & 1943-. *rat brain in stereotaxic coordinates*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=rat+brain+in+stereotaxic+coordinates&author=Paxinos%2C+George&publication_year=1986 (1986).
50. Genovese, C. R., Lazar, N. A. & Nichols, T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* **15**, 870–878 (2002).
51. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. (Routledge, 1988). doi:10.4324/9780203771587.
52. Benjamini, Y. & Hochberg, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* **57**, 289–300 (1995).
53. Endepols, H. *et al.* Effort-Based Decision Making in the rat: An [18F]Fluorodeoxyglucose Micro Positron Emission Tomography Study. *J. Neurosci.* **30**, 9708–9714 (2010).
54. Sawilowsky, S. S. New Effect Size Rules of Thumb. *J. Mod. App. Stat. Meth.* **8**, 597–599 (2009).
55. Huang, Q., Zhou, Y. & Liu, L.-Y. Effect of post-weaning isolation on anxiety- and depressive-like behaviors of C57BL/6J mice. *Exp Brain Res* **235**, 2893–2899 (2017).
56. Lin, S. *et al.* Social Isolation During Adolescence Induces Anxiety Behaviors and Enhances Firing Activity in BLA Pyramidal Neurons via mGluR5 Upregulation. *Mol Neurobiol* **55**, 5310–5320 (2018).
57. Torres Muñoz, P. & Franklin, T. B. The anxiogenic effects of adolescent psychological stress in male and female mice. *Behav Brain Res* **432**, 113963 (2022).
58. Adriani, W. & Laviola, G. Commentary on the special issue "The Adolescent Brain": How can we run operant paradigms in a preclinical adolescent model? Technical tips and future perspectives. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **70**, 323–328 (2016).
59. Toledo-Rodriguez, M. & Sandi, C. Stress during Adolescence Increases Novelty Seeking and Risk-Taking Behavior in Male and Female Rats. *Front Behav Neurosci* **5**, 17 (2011).
60. Niwa, M. *et al.* Adolescent Stress–Induced Epigenetic Control of Dopaminergic Neurons via Glucocorticoids. *Science* **339**, 335–339 (2013).
61. Reinwald, J. R. *et al.* Neural Mechanisms of Early-Life Social Stress as a Developmental Risk Factor for Severe Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry* **84**, 116–128 (2018).
62. Macrì, S., Adriani, W., Chiarotti, F. & Laviola, G. Risk taking during exploration of a plus-maze is greater in adolescent than in juvenile or adult mice. *Animal Behaviour* **64**, 541–546 (2002).
63. Andersen, S. & Teicher, M. Andersen SL, Teicher MH. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. Trends Neurosci 31: 183-191. *Trends in neurosciences* **31**, 183–91 (2008).
64. Hong, S. *et al.* Social isolation in adolescence alters behaviors in the forced swim and sucrose preference tests in female but not in male rats. *Physiol Behav* **105**, 269–275 (2012).
65. Cryan, J. F., Valentino, R. J. & Lucki, I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **29**, 547–569 (2005).

66. Cathomas, F., Hartmann, M. N., Seifritz, E., Pryce, C. R. & Kaiser, S. The translational study of apathy—an ecological approach. *Front Behav Neurosci* **9**, 241 (2015).
67. Levy, R. & Dubois, B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* **16**, 916–928 (2006).
68. Detanico, B. C. *et al.* Antidepressant-like effects of melatonin in the mouse chronic mild stress model. *European Journal of Pharmacology* **607**, 121–125 (2009).
69. Willner, P. Chronic Mild Stress (CMS) Revisited: Consistency and Behavioural-Neurobiological Concordance in the Effects of CMS. *NPS* **52**, 90–110 (2005).
70. Rivera-Irizarry, J. K., Skelly, M. J. & Pleil, K. E. Social Isolation Stress in Adolescence, but not Adulthood, Produces Hypersocial Behavior in Adult Male and Female C57BL/6J Mice. *Front Behav Neurosci* **14**, 129 (2020).
71. Walker, D. M. *et al.* Adolescent Social Isolation Reprograms the Medial Amygdala: Transcriptome and Sex Differences in Reward. 2020.02.18.955187 Preprint at https://doi.org/10.1101/2020.02.18.955187 (2020).
72. Butler, T., Ariwodola, O. & Weiner, J. The impact of social isolation on HPA axis function, anxiety-like behaviors, and ethanol drinking. *Frontiers in Integrative Neuroscience* **7**, (2014).
73. Skelly, M. J., Chappell, A. E., Carter, E. & Weiner, J. L. Adolescent social isolation increases anxiety-like behavior and ethanol intake and impairs fear extinction in adulthood: Possible role of disrupted noradrenergic signaling. *Neuropharmacology* **97**, 149–159 (2015).
74. MÉNARD, C., HODES, G. E. & RUSSO, S. J. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies. *Neuroscience* **321**, 138–162 (2016).
75. Võikar, V., Polus, A., Vasar, E. & Rauvala, H. Long-term individual housing in C57BL/6J and DBA/2 mice: assessment of behavioral consequences. *Genes, Brain and Behavior* **4**, 240–252 (2005).
76. Lander, S. S., Linder-Shacham, D. & Gaisler-Salomon, I. Differential effects of social isolation in adolescent and adult mice on behavior and cortical gene expression. *Behav Brain Res* **316**, 245–254 (2017).
77. Watson, R., Harvey, K., McCabe, C. & Reynolds, S. Understanding anhedonia: a qualitative study exploring loss of interest and pleasure in adolescent depression. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **29**, 489–499 (2020).
78. Balemans, M. C. M. *et al.* Reduced exploration, increased anxiety, and altered social behavior: Autistic-like features of euchromatin histone methyltransferase 1 heterozygous knockout mice. *Behav Brain Res* **208**, 47–55 (2010).
79. Medendorp, W. E. *et al.* Altered Behavior in Mice Socially Isolated During Adolescence Corresponds With Immature Dendritic Spine Morphology and Impaired Plasticity in the Prefrontal Cortex. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* **12**, (2018).
80. LaPlant, Q. *et al.* Role of nuclear factor kappaB in ovarian hormone-mediated stress hypersensitivity in female mice. *Biol Psychiatry* **65**, 874–880 (2009).
81. Wallace, D. L. *et al.* CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nat Neurosci* **12**, 200–209 (2009).
82. Lukkes, J. L., Engelman, G. H., Zelin, N. S., Hale, M. W. & Lowry, C. A. Post-weaning social isolation of female rats, anxiety-related behavior, and serotonergic systems. *Brain Research* **1443**, 1–17 (2012).
83. Liao, C. *et al.* Dysfunction of fronto-limbic brain circuitry in depression. *Neuroscience* **201**, 231–238 (2012).
84. Pérez-Edgar, K. *et al.* Attention alters neural responses to evocative faces in behaviorally inhibited adolescents. *Neuroimage* **35**, 1538–1546 (2007).
85. Tao, R. *et al.* Brain activity in adolescent major depressive disorder before and after fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* **169**, 381–388 (2012).
86. Masten, C. L. *et al.* Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. *Soc Cogn Affect Neurosci* **4**, 143–157 (2009).
87. Chaudhury, D. *et al.* Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature* **493**, 532–536 (2013).
88. Krishnan, V. *et al.* Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell* **131**, 391–404 (2007).
89. Satterthwaite, T. D. *et al.* Common and Dissociable Dysfunction of the Reward System in Bipolar and Unipolar Depression. *Neuropsychopharmacology* **40**, 2258–2268 (2015).
90. Bewernick, B. H. *et al.* Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* **67**, 110–116 (2010).
91. Schlaepfer, T. E. *et al.* Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* **33**, 368–377 (2008).
92. Stringaris, A. *et al.* The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence: Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *Am J Psychiatry* **172**, 1215–1223 (2015).
93. Valenti, O., Gill, K. M. & Grace, A. A. Different stressors produce excitation or inhibition of mesolimbic dopamine neuron activity: response alteration by stress pre-exposure. *European Journal of Neuroscience* **35**, 1312–1321 (2012).
94. Tye, K. M. *et al.* Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature* **493**, 537–541 (2013).
95. Zovetti, N., Rossetti, M. G., Perlini, C., Brambilla, P. & Bellani, M. Neuroimaging studies exploring the neural basis of social isolation. *Epidemiol Psychiatr Sci* **30**, e29 (2021).
96. Heshmati, M. & Russo, S. J. Anhedonia and the Brain Reward Circuitry in Depression. *Curr Behav Neurosci Rep* **2**, 146–153 (2015).
97. Russo, S. J. & Nestler, E. J. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* **14**, 609–625 (2013).
98. Sesack, S. R. & Grace, A. A. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology* **35**, 27–47 (2010).
99. Berton, O. *et al.* Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* **311**, 864–868 (2006).
100. Nestler, E. J. & Carlezon, W. A. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry* **59**, 1151–1159 (2006).
101. Gunaydin, L. A. *et al.* Natural Neural Projection Dynamics Underlying Social Behavior. *Cell* **157**, 1535–1551 (2014).
102. Donahue, R. J., Muschamp, J. W., Russo, S. J., Nestler, E. J. & Carlezon, W. A. Effects of striatal ΔFosB overexpression and ketamine on social defeat stress-induced anhedonia in mice. *Biol Psychiatry* **76**, 550–558 (2014).

103. Golden, S. A. *et al.* Nucleus Accumbens Drd1-Expressing Neurons Control Aggression Self-Administration and Aggression Seeking in Mice. *J Neurosci* **39**, 2482–2496 (2019).
104. Brown, M. T. C. *et al.* Ventral tegmental area GABA projections pause accumbal cholinergic interneurons to enhance associative learning. *Nature* **492**, 452–456 (2012).
105. Tritsch, N. X., Ding, J. B. & Sabatini, B. L. Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA. *Nature* **490**, 262–266 (2012).
106. Lobo, M. K. *et al.* Cell type-specific loss of BDNF signaling mimics optogenetic control of cocaine reward. *Science* **330**, 385–390 (2010).
107. Macpherson, T. & Hikida, T. Nucleus Accumbens Dopamine D1-Receptor-Expressing Neurons Control the Acquisition of Sign-Tracking to Conditioned Cues in Mice. *Front Neurosci* **12**, 418 (2018).
108. Fox, M. E. & Lobo, M. K. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. *Mol Psychiatry* **24**, 1798–1815 (2019).
109. Muir, J. *et al.* In Vivo Fiber Photometry Reveals Signature of Future Stress Susceptibility in Nucleus Accumbens. *Neuropsychopharmacology* **43**, 255–263 (2018).
110. Francis, T. C. *et al.* Nucleus Accumbens Medium Spiny Neuron Subtypes Mediate Depression-Related Outcomes to Social Defeat Stress. *Biological Psychiatry* **77**, 212–222 (2015).

# Discussion générale

Le but de cette thèse a été de déterminer les profils comportementaux et les changements métaboliques cérébraux qui favorisent la survenue du TDC à l'adolescence dans des modèles murins, afin de tester une technique de neuromodulation pour prévenir sa survenue à l'âge adulte. Pour cela, nous avons réalisé deux études : une première a tenté de mettre au point un modèle animal de susceptibilité à la dépression à l'adolescence en se basant sur la variabilité spontanée des traits liés au phénotype dépressif survenant dans un groupe de souris et la seconde a essayé d'induire un tel phénotype par des manipulations expérimentales, puis de mettre au point une intervention thérapeutique.

Ainsi, dans notre première étude, nous avons exploré la variabilité interindividuelle basée sur des phénotypes comportementaux spontanés chez des souris à l'adolescence. Nous avons aussi caractérisé les changements métaboliques cérébraux associés aux différents phénotypes obtenus. Nous avons utilisé des souris mâles Swiss en début d'adolescence (J28-J35) qui ont été sélectionnées pour leurs capacités comportementales et cognitives. Ensuite, nous avons évalué leur activité métabolique cérébrale en utilisant la neuroimagerie métabolique par TEP grâce à l'absorption locale du [18F]-FDG à l'état de repos à J36. Nous avons utilisé le labyrinthe aquatique de Morris pour évaluer les performances d'apprentissage spatial, le test de préférence au saccharose pour l'anhédonie, le test de la nage forcée pour les stratégies d'adaptation au stress et le test d'open field pour les comportements de type anxieux. Un indice composite (Z-score) a été calculé pour sélectionner des souris présentant un risque élevé de dépression (HDR : High Depression Risk, 10 % de souris avec de faibles performances cognitives, de l'anhédonie, une stratégie passive d'adaptation au stress et un comportement de type anxieux) ; un faible risque de dépression (LDR : Low Depression Risk, 10 % de souris avec une meilleure performance cognitive, une absence d'anhédonie et de comportement de type anxieux ainsi qu'une stratégie active d'adaptation au stress) ; et celles avec un risque de dépression intermédiaire (IDR : Intermediate Depression Risk, 10 % de souris présentant un modèle intermédiaire). L'activité métabolique à l'état de repos dans le cortex préfrontal (cortex infralimbique et prélimbique), le cortex moteur et somatosensoriel, le noyau rouge, le striatum dorsal, le noyau accumbens, l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus et le cervelet étaient significativement plus élevés chez les souris HDR par rapport aux LDR. Les différences individuelles retrouvées à l'adolescence dans l'anxiété, la cognition, la stratégie d'adaptation au stress et la réactivité émotionnelle associées à l'altération de l'activité neuronale entre les différentes régions du cerveau suggèrent que ce MA permet de révéler la vulnérabilité aux TDC à l'adolescence.

Dans notre deuxième étude, nous avons utilisé l'isolement social post-sevrage pour induire un phénotype de type dépressif à l'adolescence afin d'identifier une stratégie pour prévenir le phénotype à l'âge adulte. Nous avons utilisé des souris C57BL/6J exposées en début d'adolescence (J22) à un ISPS de 3 semaines et nous avons observé une altération du comportement de type anxieux, un déficit du comportement de motivation et de soin chez les souris isolées à l'adolescence. Nous avons évalué leur activité métabolique cérébrale en neuroimagerie métabolique par TEP grâce à l'absorption locale du [18F]-FDG à l'état de repos à J36. Nos résultats ont montré une activité métabolique cérébrale significativement élevée

dans le noyau accumbens, l'amygdale, le thalamus, l'hippocampe et le mésencéphale chez les souris isolées à l'adolescence. Nous avons observé l'évolution de ce phénotype de type dépressif à l'âge adulte (J63-J67) après un ISPS à l'adolescence de 6 semaines et les souris ont présenté une anhédonie sociale et alimentaire. Nous avons choisi de cibler le noyau accumbens car il est impliqué dans l'anhédonie associée aux circuits de la récompense, avec l'idée que son inhibition chronique de l'adolescence à l'âge adulte pourrait prévenir l'apparition des symptômes dépressifs à l'âge adulte chez les souris isolées. Dans ce but, nous avons utilisé la méthode de chémogénétique (injection du vecteur DREADD à J28, administration chronique de CNO à partir de J46 jusqu'à J67) comme stratégie d'intervention neuromodulatrice à l'adolescence pour prévenir le phénotype de type dépressif observé chez les souris à l'âge adulte. Un récepteur DREADD inhibant le hM4Di a été utilisé afin d'inhiber l'activité neuronale dans le noyau accumbens à l'adolescence pour prévenir le développement du phénotype d'anhédonie sociale et alimentaire. Nos résultats montrent que l'inhibition du noyau accumbens n'a pas réduit le phénotype hédonique des souris isolées mais au contraire l'a potentialisé. Nos résultats soulignent les effets de l'isolement social à l'adolescence et à l'âge adulte dans l'induction d'un phénotype de type dépressif et ont montré l'implication du noyau accumbens dans son apparition.

## Validation du modèle

La compréhension d'un trouble ainsi que la mise en place de traitements efficaces chez l'humain nécessitent l'utilisation de modèles animaux qui sont fiables. Ainsi, sur la base de certains critères, il est possible de déterminer la validité du modèle qui induit ou favorise la survenue et le développement du trouble. Nous rappelons qu'il s'agit de la validité de construction/théorique, qui se réfère au fait que le modèle se base sur la similarité entre les facteurs étiologiques, de la validité d'apparence qui concerne la similarité des symptômes entre l'être humain et l'animal et de la validité prédictive qui implique que les traitements trouvés pour le MA soient efficaces aussi bien dans les altérations chez l'animal que dans le trouble chez l'humain. Aussi, le MA doit être fiable, c'est-à-dire qu'il faut être en mesure de reproduire d'une expérimentation à l'autre, les phénotypes du modèle.

## Variabilité interindividuelle spontanée

L'étude de la variabilité interindividuelle spontanée du comportement chez la souris à l'adolescence nous a permis d'observer la validité de cette approche pour favoriser la vulnérabilité au TDC à l'adolescence. En effet, au sujet de la validité de construction, la différence de variabilité interindividuelle que nous avons explorée concernant la vulnérabilité au TDC correspondrait à l'étude des différents traits de personnalités chez l'humain pour prédire la vulnérabilité au TDC à l'adolescence. D'après nos résultats, le profil de souris HDR présentait une diminution des performances cognitives, de l'anhédonie, des comportements de type anxieux et une stratégie passive d'adaptation au stress. Le profil de souris LDR

présentait un profil opposé avec une meilleure performance cognitive, une absence d'anhédonie et de comportement de type anxieux ainsi qu'une stratégie active d'adaptation au stress.

Chez l'Homme, le trait d'anxiété élevé est un facteur de risque de survenue et de développement du TDC (Kendler et al., 2004; Merikangas & Pine, 2002). De plus, les facteurs étiologiques qui sous-tendent le trait d'anxiété sont les mêmes que ceux qui augmentent la susceptibilité au TDC (Hettema, 2008). Les personnes anxieuses présentent des déficits cognitifs similaires à ceux retrouvés chez les personnes avec TDC comme un déficit de la mémoire du travail et des nouveaux apprentissages (Castaneda et al., 2008). Un autre trait est celui du névrosisme qui se caractérise par une instabilité émotionnelle et une tendance générale à éprouver très facilement des émotions négatives. Il est généralement associé au trait d'anxiété et est un facteur de risque de survenue du TDC (Bowen et al., 2013; Kendler & Gardner, 2011; J. Zhou et al., 2019). Chez les individus avec un névrosisme élevé, il est aussi retrouvé des déficits cognitifs avec des caractéristiques de rumination retrouvées dans le TDC (Hengartner & Yamanaka-Altenstein, 2017). La sélection à l'adolescence du profil des souris HDR dans notre étude montre un phénotype comportemental de type anxieux ainsi qu'un déficit des performances cognitives concordant avec les traits d'anxiété, de névrosisme et de déficit cognitif observés chez les personnes ayant une vulnérabilité au TDC.

Un autre facteur impliqué dans l'étiologie du TDC et qui peut être associé aux traits de personnalité chez l'Homme est la stratégie de coping (réponse au stress volontaire nécessitant un effort conscient). C'est un processus dans lequel des efforts cognitifs et comportementaux sont mis en place pour gérer les sources de stress (Horwitz et al., 2011). Il s'agira de mettre en place des stratégies d'adaptation pour répondre au stress généré par l'évènement. Il existe trois catégories de stratégies d'adaptation : le premier est centré sur le problème c'est-à-dire que l'individu cherche à modifier les circonstances stressantes, le second sur les émotions c'est-à-dire que l'individu cherche à atténuer les émotions négatives liées au stress et le troisième est l'adaptation dysfonctionnelle qui implique des comportements et cognitions destinés à détourner le stress (Folkman & Lazarus, 1986; Ribadier & Varescon, 2019). Ainsi, les personnes qui utilisent une stratégie d'adaptation centrée sur les émotions et celles qui utilisent l'adaptation dysfonctionnelle présentent un risque élevé de survenue de TDC ainsi qu'une grande sévérité des symptômes dépressifs (Horwitz et al., 2011; Orzechowska et al., 2013; Rafnsson et al., 2006). Il a été rapporté une association positive entre le trait de névrosisme chez des personnes anxieuses avec une stratégie d'adaptation centrée sur les émotions (Uehara et al., 1999). Ces personnes ont une sensibilité élevée aux affects négatifs ainsi qu'une réactivité aux facteurs de stress et pour gérer les émotions négatives, elles utilisent des stratégies d'adaptation dysfonctionnelle ce qui les exposent à un risque élevé de TDC (C. Liu et al., 2020). Il a été observé chez des personnes avec des symptômes dépressifs, des stratégies d'adaptation dysfonctionnelle telles que le désengagement comportemental (Viganò et al., 2016). Ce désengagement comportemental pourrait s'apparenter au profil retrouvé chez les souris HDR sélectionnées dans notre étude pour leur stratégie passive dans l'adaptation au stress évalué par le temps d'immobilité dans le test de la nage forcée. Dans

une situation stressante les personnes avec TDC utilisent une stratégie d'adaptation centrée sur les émotions à travers des approches passives pour éviter de ressentir un niveau élevé de stress (Cong et al., 2021; Sadaghiani & sorkhab, 2013). Notre sélection de souris HDR est donc cohérente avec les traits et stratégies d'adaptation retrouvés en clinique.

L'anhédonie est un symptôme essentiel pour poser le diagnostic de TDC à l'adolescence (Watson et al., 2020). Parmi les différentes composantes de l'anhédonie nous pouvons citer l'anhédonie consommatoire (appréciation hédonique d'une consommation), l'anhédonie anticipatoire et motivationnelle (anticipation et motivation pour avoir une récompense) ainsi que l'apprentissage dans le but d'obtenir une récompense (Berridge & Kringelbach, 2008; Berridge & Robinson, 2003). En outre, chez les adolescents, une variété d'expériences subjectives telles qu'une perte d'affect positif, un émoussement émotionnel, une perte de dynamisme, un retrait social, une perte de but et un désespoir, peuvent constituer un état d'anhédonie. Ainsi, l'anhédonie va au-delà d'une simple perte d'intérêt et de plaisir dans cette population (Watson et al., 2020). Ces caractéristiques ont été rapportées aussi bien par des adolescents souffrant de TDC que par ceux qui présentent des traits d'affects négatifs liés au risque de survenue du TDC (Rizvi et al., 2016; Vrieze et al., 2013). Par ailleurs, les rongeurs sont des animaux sociaux et par conséquent une réduction des interactions sociales peut être interprétée comme de l'anhédonie sociale. En effet, des MA tels que le stress chronique, la défaite sociale et l'isolement social entraînent de l'évitement social (Berton et al., 2006; LaPlant et al., 2009; Wallace et al., 2009). Ainsi, le phénotype d'anhédonie englobe une vaste gamme d'éléments qui représentent des marqueurs de traits potentiellement prédicteurs de TDC. Il a été trouvé une anhédonie consommatoire chez des personnes présentant un risque élevé de troubles dépressifs à l'adolescence (Watson et al., 2020). Des résultats similaires ont été retrouvés chez nos souris adolescentes HDR qui présentent une vulnérabilité au TDC.

À partir de la variabilité spontanée des souris à l'adolescence nous avons exploré les différences interindividuelles à travers le comportement de type anxieux, le traitement cognitif, l'anhédonie et la stratégie d'adaptation au stress. Sur cet ensemble de traits, nous avons trouvé que le profil de souris « anxiété élevée, déficit cognitif, anhédonie et adaptation passive au stress » est similaire aux traits et caractéristiques de personnalité « anxiété-névrosisme élevé, déficit cognitif, anhédonie, adaptation passive au stress » que l'on retrouve comme prédicteurs de la vulnérabilité au TDC. Ces résultats témoignent d'une validité de construction dans la variabilité interindividuelle qui favorise la survenue du TDC.

Pour identifier les mécanismes qui sous-tendent la vulnérabilité au TDC à travers la variabilité interindividuelle à l'adolescence, nous avons exploré les schémas neuronaux associés aux phénotypes comportementaux. Ces éléments nous ont permis de vérifier la validité apparente du modèle. La sélection de souris avec le profil HDR présente une réponse métabolique élevée dans le CPF cortex préfrontal (cortex infralimbique et prélimbique), le cortex moteur et somatosensoriel, le noyau rouge, le striatum, le noyau accumbens, l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus et le cervelet. Nous retrouvons des réponses similaires dans la clinique chez des adolescents et adultes avec TDC à l'état de repos et lors de paradigmes de tâches expérimentales.

Une activité cérébrale élevée à l'état de repos en IRMf et en TEP a été observée dans l'hippocampe, le thalamus, le striatum et l'amygdale chez les adolescents atteints de TDC (Dai et al., 2019; Hamilton et al., 2012; Kerestes et al., 2014; Kühn & Gallinat, 2013). Il a été rapporté chez des patients atteints de TDC une activité métabolique cérébrale au repos accrue dans le pulvinar, qui est un noyau essentiel du thalamus dans une étude en TEP (Hamilton et al., 2012). Aussi, une méta-analyse d'IRMf et de TEP a montré, à l'état de repos, une activité cérébrale accrue dans le CPF médial ventral, le striatum ventral gauche et le thalamus gauche des patients atteints de TDC (Kühn & Gallinat, 2013). Des études en TEP et en IRMf ont montré une suractivation cérébrale à l'état de repos dans le cervelet des individus avec TDC (Phillips et al., 2015). Ce modèle d'activation cérébelleux pourrait refléter un marqueur de trait pour la dépression car certaines personnes ne présentaient aucun signe de TDC lors des études en neuroimagerie mais ont développé un TDC à long terme (Liotti et al., 2002).

Les anomalies fonctionnelles ne sont pas uniquement trouvées dans les études à l'état de repos mais aussi lors de paradigmes basés sur l'utilisation de tâches expérimentales. Une méta-analyse chez les adolescents atteints de dépression a révélé une hyperactivité cérébrale du gyrus cingulaire antérieur et du thalamus pendant le traitement des récompenses en IRMf (C. H. Miller et al., 2015). Chez des patients adultes déprimés, l'amygdale a montré un schéma d'hyperactivité cérébrale en réponse à des stimuli négatifs en IRMf (Tao et al., 2012). Des adolescents à risque de TDC ont présenté une activation cérébrale accrue de l'amygdale et des régions corticales lors de la présentation de stimuli négatifs (visage craintif) lors d'IRMf (Chai et al., 2016). Lors de différentes tâches de traitement de l'information émotionnelle, il a été montré que l'activité cérébrale était augmentée dans le noyau accumbens et l'amygdale des adolescents souffrant de troubles dépressifs (Casey et al., 2008; C. Liao et al., 2012; Pérez-Edgar et al., 2007; Tao et al., 2012). De plus, une connectivité cérébrale accrue a été trouvée entre le noyau accumbens et le CPF médial lors d'une tâche liée à la récompense en IRMf chez des adolescents qui ont développé ultérieurement un TDC (Lichenstein et al., 2017; Stringaris et al., 2015).

Mis à part les dysfonctionnements cités plus haut, les altérations sont aussi trouvées dans les réseaux fonctionnels. Par exemple, le DMN qui est impliqué dans le traitement cognitif et la régulation affective est défaillant chez les patients avec TDC en IRMf à l'état de repos. Il a été retrouvé une connectivité accrue de l'activité cérébrale à l'état de repos au sein du réseau DMN en IRMF et une hyper connectivité entre ce dernier et le réseau frontopariétal (Greicius et al., 2007; R. H. Kaiser et al., 2015b; Zhu et al., 2012). Une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le DMN et l'ECN a permis de différencier des adolescents à risque de TDC et des adolescents sains pour prédire l'apparition du TDC (Chai et al., 2016). Des adolescents avec TDC ont montré une hyperactivation cérébrale des régions du SN lors des tâches liées aux traitement affectifs en IRMf (C. H. Miller et al., 2015). De plus, il a été rapporté chez des adolescents ayant un facteur élevé de survenue de TDC une connectivité accrue entre le DMN et le cortex cingulaire antérieur (Chai et al., 2016).

Outre les anomalies fonctionnelles, des altérations structurelles sont aussi retrouvées chez des individus avec TDC ou chez des individus à risque de TDC. Plus précisément, il a été

rapporté un volume réduit de l'amygdale chez des personnes saines qui développent plus tard un TDC et chez des patients déprimés (Frodl et al., 2003; Hastings et al., 2004; MacMaster et al., 2008; Sacher et al., 2012). Chez des adolescents qui présentaient un risque élevé de TDC, il a été montré un volume réduit d'amygdale comparé à celui des adolescents sains (Chai et al., 2016). Un volume réduit des différentes sous-régions du CPF, du cortex cingulaire antérieur, de l'amygdale, et de l'hippocampe a été trouvé chez des adolescents et adultes avec TDC (Drevets et al., 2008; Kempton et al., 2011; Schmaal et al., 2016). En effet, la réduction du volume de l'hippocampe (Roddy et al., 2019) s'intensifie avec la sévérité des symptômes dépressifs (Buddeke et al., 2017). De plus, un noyau accumbens plus petit chez des individus a été associé à l'apparition ultérieure du TDC (Whittle et al., 2014).

Nous pouvons remarquer que les schémas neuraux retrouvés chez les adolescents et les adultes sont similaires et les altérations fonctionnelles et structurelles retrouvées chez les patients avec TDC sont associées à différentes symptomatologies présentes dans le TDC. Nous pouvons par exemple citer les pensées autoréférentielles et de rumination associées au DMN qui sont retrouvées dans le TDC (C. H. Miller et al., 2015; Whitfield-Gabrieli et al., 2011). Un déficit du contrôle cognitif et de la régulation des émotions dans le TDC est associé aux altérations du CPF (Gotlib & Hamilton, 2008). La mémoire explicite, de travail, les apprentissages et la mémoire spatiale qui sont impliqués dans l'hippocampe sont défaillants dans le TDC (Cerqueira et al., 2007; Flores-Ramirez et al., 2019; Pittenger & Duman, 2008; Touyarot et al., 2004). Ainsi, une activité anormale de l'hippocampe a été associée à une altération de la mémoire chez des patients souffrant de troubles dépressifs (Dai et al., 2019). L'amygdale joue un rôle clé dans l'humeur, la mémoire émotionnelle, la peur et l'anxiété et ces éléments sont associés à la symptomatologie dépressive (Baxter & Murray, 2002; Lara & Akiskal, 2006; Merali et al., 2003; Phelps & LeDoux, 2005; Schlaepfer et al., 2008). Il a été identifié des dysfonctionnements au niveau du thalamus (impliqué dans la saillance émotionnelle) et du cervelet (impliqué dans le traitement émotionnel et cognitif) qui sont associés au TDC (Mao et al., 2020; C. H. Miller et al., 2015).

L'association entre les profils comportementaux et la neuroimagerie nous a fourni des informations sur les facteurs de vulnérabilité au TDC et nous démontre que les mécanismes neuronaux peuvent être employés comme marqueurs de vulnérabilité à la survenue du TDC. Nous avons des preuves d'altérations fonctionnelles (état de repos, paradigmes expérimentaux) et structurelles chez des adolescents et adultes avec TDC ou à risque de TDC. Ainsi, nous pouvons dire que ces altérations représentent des facteurs de risques neurobiologiques de survenue et de développement du TDC. Ces résultats nous confortent dans le choix de notre modèle de variabilité interindividuelle basé sur la sélection du profil HDR qui présente « anxiété élevé, déficit cognitif, anhédonie et adaptation passive au stress », auquel est associé un schéma élevé d'activation métabolique cérébrale à l'état de repos des régions limbiques, corticales et cérébelleuse. Nous pouvons conclure à une validité apparente partielle de notre modèle. En effet, nous estimons que la validation efficace de ce critère, implique des études à l'âge adulte qui nous permettraient d'induire des symptômes de type dépressif analogues à ceux retrouvés chez l'homme. Ainsi, nous pourrions évaluer l'état

dépressif et mettre en place un traitement pharmacologique qui induirait ou non un phénotype non dépressif. Ce dernier point nous aurait permis de mesurer le critère de prédictibilité. Ici, nos résultats impliquent uniquement les modèles d'activations métaboliques cérébrales à l'état de repos selon les différents phénotypes à l'adolescence associés aux profils comportementaux.

Par la suite, nous avons exploré un autre modèle de souris basé sur un facteur de stress pour observer les profils comportementaux associés aux patterns neuronaux à l'adolescence et à l'âge adulte qui favorisent le TDC afin de cibler une intervention de neuromodulation pour prévenir la survenue du TDC.

## Isolement social post-sevrage

L'étude d'un modèle d'ISPS nous a permis d'induire des comportements associés au TDC aussi bien à l'adolescence qu'à l'âge adulte. Nous avons pu valider le modèle à travers différents critères de validité. La validité de construction est évaluée à partir de la correspondance du MA avec un facteur étiologique qui est dans notre cas l'isolement social. La privation sociale a fait ses preuves en clinique spécialement ces derniers temps où nous avons fait face à une pandémie de Coronavirus (COVID-19) ayant induit un isolement social généralisé et qui a engendré dans la population (adolescents, adultes et séniors) des taux élevés de TDC (Loades et al., 2020b; Moura et al., 2022; Robb et al., 2020). Aussi, l'ISPS a été utilisé à plusieurs reprises pour induire un état dépressif chez le rongeur (Burke et al., 2017; Ieraci et al., 2016; D. Patel et al., 2019; Torres Muñoz & Franklin, 2022). Plusieurs types d'altérations comportementales et neuronales ont été mises en évidence dans notre étude pour induire un syndrome semblable à la symptomatologie dépressive retrouvée en clinique. Nos résultats montrent que les souris isolées à l'adolescence présentent un comportement de type anxieux ainsi qu'un déficit du comportement de motivation et de soin à l'adolescence. Après un isolement prolongé de l'adolescence à l'âge adulte, ces souris présentent à l'âge adulte, une anhédonie sociale et alimentaire.

En général, à la suite d'un isolement social à l'adolescence, il est retrouvé un phénotype anxieux comme le montrent certains auteurs (Loades et al., 2020a). L'anxiété est due à la solitude induite par l'isolement car l'adolescent est privé d'interactions sociales, ce qui lui est primordial (Tanti et al., 2011; J. Wang et al., 2017). La perte de lien avec les autres et l'exclusion du groupe créées par l'isolement social favorisent l'anxiété sociale et peuvent entraîner un état dépressif (Beck & Clark, 1988; Stein et al., 2001). L'anxiété sociale est déclenchée par la crainte des relations sociales et la peur d'une évaluation négative par les pairs, par conséquent, les situations sociales sont évitées (Krygsman & Vaillancourt, 2022; Leary, 1990). Il a récemment été admis que l'anxiété sociale et les symptômes dépressifs emploient des trajectoires distinctes mais se développent conjointement et sont fortement imbriqués à l'adolescence (Danneel et al., 2019; McLaughlin & King, 2015). Le retrait social, la sensibilité accrue au stimuli sociaux perçus comme menaçants, la présence de biais cognitifs

négatifs et des biais d'attention face aux informations sociales ainsi que les déficits en compétences sociales sont des comportements retrouvés dans les deux troubles (Klein et al., 2011; Knappe et al., 2015; L. Wang et al., 2012). Le déficit en compétence sociale qui s'est traduit par un évitement social observé chez nos souris à l'âge adulte, peut relever d'un symptôme d'anxiété sociale ou dépressif (Ladd et al., 2019; Miers et al., 2014). Par ailleurs, une étude en clinique a montré que l'anxiété n'est pas forcément ressentie par des adolescents avec TDC (Danneel et al., 2020). En effet, l'adolescence est marquée par des traits spécifiques comme le comportement de prise de risque, l'impulsivité et l'hyperactivité, qui en présence d'un facteur de stress (ISPT) sont augmentés et associés à un état dépressif (Adriani & Laviola, 2016; Lichenstein et al., 2022; Toledo-Rodriguez & Sandi, 2011). De ce fait, l'absence d'anxiété relevée dans notre étude serait normale au vu de la présence exagérée d'un profil comportemental d'hyperactivité chez nos souris isolées à l'adolescence. Ainsi, l'évitement social montré par nos souris adultes à la suite de l'isolement social à l'adolescence serait un symptôme dépressif qui se traduirait par une anhédonie sociale. L'anhédonie sociale est l'expérience réduite de plaisir lors des interactions interpersonnelles et se caractérise par le désengagement des interactions sociales qui sont perçues comme stressantes (Blöte et al., 2022; Gooding et al., 2016). L'anhédonie est un symptôme nécessaire au diagnostic du TDC à l'adolescence et l'âge adulte et nous avons vu plus précédemment qu'elle inclut diverses composantes dont l'anhédonie sociale et de consommation. Le mécanisme biologique déclenché dans l'initiation du symptôme d'anhédonie est le circuit de la récompense avec le noyau accumbens et les neurotransmetteurs glutamatergiques et dopaminergiques qui y jouent un rôle central (Ernst & Fudge, 2009; Gray, 2001). Ce circuit est caractérisé par un système d'approche aux stimuli plaisants pour produire des comportements d'appétence à travers des renforcements positifs (Carver, 2006). Ainsi, un dysfonctionnement du circuit de la récompense est retrouvé chez les adolescents et adultes avec TDC associé à des expériences d'anhédonie (Bennik et al., 2014; Ely et al., 2021; Whitton & Pizzagalli, 2022). L'anhédonie sociale que représente une anhédonie motivationnelle par le manque de motivation dans l'interaction sociale peut être associée à l'humeur dépressive dans le TDC (Treadway & Zald, 2011).

Antérieurement à la présence d'anhédonie à l'âge adulte de nos souris isolées, une humeur de type dépressive se traduisant par de l'apathie avait été observée à l'adolescence. L'apathie est un trouble de la motivation et se caractérise par une réduction quantitative des comportements auto-générés ou volontaires (R. Levy & Czernecki, 2006). Ainsi, l'individu n'est plus en mesure de lier les signaux émotionnels au comportement et se trouve dans l'incapacité d'initier des actions (R. Levy & Dubois, 2006b). L'émoussement émotionnel est une caractéristique de l'apathie et se définit comme une baisse de réponse au stimuli émotionnellement saillants notamment chez les rongeurs (Magnard et al., 2016). Nos résultats ont montré que les souris isolées à l'adolescence présentaient une absence de motivation pour l'auto-toilettage qui est un soin personnel représentant 50% des comportements du rongeur pendant son temps d'éveil (Becker et al., 2021). L'isolement social à l'adolescence a donc affecté les performances de soins à travers la mesure d'un

comportement de motivation orienté vers un but (Cathomas et al., 2015). Le circuit d'aversion associé à l'amygdale et aux neurotransmetteurs noradrénergiques et sérotoninergiques, est mis en place lorsque l'individu évite d'initier des actions à la suite d'une humeur dépressive ou en présence de stimuli perçus menaçants (Carver, 2006; Ernst & Fudge, 2009; Gray, 2001). Dans notre étude, le système d'évitement s'établit par l'inhibition de l'auto-toilettage chez les souris isolées se traduisant par une absence de soins auto-centrés.

D'une manière intéressante, nous avons pu reproduire ces résultats comportementaux dans une deuxième expérience associée à l'approche chémogénétique (voir ci-dessous) confortant le critère de fiabilité pour la validité du modèle de l'ISPS. En effet, les souris ont à chaque fois présenté un phénotype d'apathie à l'adolescence et un phénotype d'anhédonie alimentaire et sociale à l'âge adulte lors des deux expérimentations utilisant ce modèle.

Nous venons de voir qu'il y a une similitude entre les résultats que nous avons obtenus et certains symptômes dépressifs chez l'être humain induits par l'isolement social. Afin d'identifier les marqueurs neuronaux associés aux phénotypes comportementaux induits par l'ISPT et associés aux symptômes dépressifs que nous avons pu observer, nous avons distingué des patterns d'activité métabolique cérébrale à l'état de repos. Nos résultats ont montré une activité métabolique cérébrale significativement élevée dans le noyau accumbens, l'amygdale, le thalamus, l'hippocampe et le mésencéphale chez les souris isolées à l'adolescence. L'activité métabolique cérébrale élevée dans les régions que nous avons révélée par TEP pourrait refléter que l'isolement affecte l'activité de ces régions qui peuvent être impliquées dans les symptômes de type dépressif. Une autre possibilité de cette activité métabolique cérébrale élevée qui a été retrouvée par TEP dans ces régions est qu'elle pourrait refléter l'engagement de ces zones cérébrales pour inhiber l'humeur de type dépressive induite par l'isolement.

Dans des études cliniques, une évaluation de l'impact de l'isolement des adolescents de leurs groupes d'âge avec lesquels il sont en interaction a été réalisée afin de simuler expérimentalement le rejet par les pairs à l'adolescence (Gross, 2009; Masten et al., 2009). Des corrélats neuronaux de rejet social ont ainsi été examinés à travers des réponses neuronales à la suite d'un isolement social. Des adolescents en état d'anxiété dans un contexte d'isolement du groupe social ont montré une activation cérébrale élevée dans l'amygdale lors des tâches d'évaluation par des pairs en IRMf (Guyer et al., 2008). De plus, il a été observé en TEP à l'état de repos une activité métabolique cérébrale élevée dans l'amygdale chez des patients avec TDC qui est positivement corrélée à la sévérité de la dépression (Drevets et al., 2002). Une faible activité neuronale du noyau accumbens lors d'un paradigme d'anticipation à la récompense associée à l'anhédonie a été trouvée chez des adolescents avec TDC (Stringaris et al., 2015). Aussi, des facteurs de stress peuvent entraîner une baisse de l'activité des régions fronto-striatales associée à des symptômes d'anhédonie et réguler à la baisse la signalisation de la dopamine dans la voie mésolimbique (mésencéphale-noyau accumbens) ou la voie du circuit de la récompense (Barik et al., 2013; Nusslock & Alloy, 2017). Une étude qui a caractérisé des biotypes (sous-type neurophysiologique) de TDC selon des signatures communes de dysfonctionnement cérébral

en IRMf à l'état de repos a révélé que les patients avec des modèles dysfonctionnels dans les régions thalamiques et fronto-striatales montrent un comportement d'anhédonie (Drysdale et al., 2017). Il a été démontré que lorsque des personnes avec TDC reçoivent une récompense inattendue, elles présentent une hypo-activation cérébrale dans le noyau accumbens par rapport aux personnes saines pendant un paradigme expérimental en IRMf (Segarra et al., 2016). Similairement, une activation cérébrale réduite dans le noyau accumbens lors d'une tâche expérimentale d'anticipation à la récompense en IRMf est positivement corrélée à la sévérité de l'anhédonie et d'autres symptômes dépressifs chez des personnes avec TDC par rapport aux personnes saines (Hägele et al., 2015; Takamura et al., 2017). Alors que plusieurs études mettent en évidence un déficit du noyau accumbens, une étude d'IRMf utilisant des paradigmes d'isolement à travers une exclusion sociale chez des adolescents, a trouvé une hyperactivation cérébrale du noyau accumbens (Masten et al., 2009). Une théorie stipule que cette activation accrue du noyau accumbens est retrouvée chez les adolescents car ils ont un fonctionnement immature des régions préfrontales qui se développeront structurellement et fonctionnellement jusqu'à la fin de l'adolescence (Gogtay et al., 2004; Sowell et al., 2004).

Un élément clé à noter au sujet de la période adolescente est que les régions préfrontales ont une maturation plus lente comparées au système limbique et qu'une telle maturation différentielle pourraient expliquer certains comportements à risques à l'adolescence par le poids du circuit mésolimbique de la récompense sur la prise de décision et les comportements dirigés vers un but (Casey et al., 2008). Le circuit mésolimbique de la récompense est composé de l'aire tegmentale ventral (VTA pour Ventral Tegmental Area, sous-région du mésencéphale) et du noyau accumbens, lesquels peuvent être régulés par des afférences du septum, du CPF, de l'amygdale, de l'hippocampe (Berridge & Kringelbach, 2015; Der-Avakian & Markou, 2012). Ces régions sont en interrelation et l'axe centrale de ce circuit étant représenté par les afférences dopaminergiques venant de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens. Ainsi, une altération des fonctions dopaminergiques et glutamatergiques de la VTA et du noyau accumbens a été associée à l'anhédonie (M. E. Fox & Lobo, 2019). Le noyau accumbens joue un rôle d'interface entre les émotions et les sorties motrices du CPF, de l'amygdale et de l'hippocampe. La maturation plus tardive progressive du CPF à l'adolescence en comparaison au circuit dopaminergique mésolimbique favoriserait la recherche de récompense chez l'adolescent (Davey et al., 2008b). L'adolescent a une sensibilité plus importante aux facteurs de stress et la réponse au stress à un impact négatif sur les processus de la récompense. Ainsi l'interaction entre le stress et le dysfonctionnement du circuit de la récompense peut favoriser la survenue du TDC. Un lien entre l'exposition au stress et la réduction de la réactivité aux récompenses est alors établi, et cette réduction est corrélée à une altération du circuit de la récompense à l'adolescence chez l'homme (Auerbach et al., 2014). Pour aller plus loin, l'anhédonie parait refléter un dysfonctionnement des circuits de récompense. Nous avons d'ailleurs vu plus haut qu'elle est associée aux altérations fonctionnelles des régions du circuit de la récompense (Gorwood, 2008; Keedwell et al., 2005).

L'anhédonie est un symptôme dépressif qui est positivement corrélé aux déficits du système de la récompense induit par un état de stress social chez l'homme (Bogdan &

Pizzagalli, 2006; Nikolova et al., 2012). Le même phénomène est décrit chez les rongeurs avec un comportement de type hédonique induit par un état de stress élevé qui est corrélé à un dysfonctionnement des voies dopaminergiques et des structures associées au traitement de la récompense (Anisman & Matheson, 2005; Yadid & Friedman, 2008). Des auteurs ont rapporté que des facteurs de stress chronique à l'adolescence induisent un comportement de type dépressif notamment une motivation réduite pour obtenir des récompenses de type alimentaire ainsi qu'une motivation sociale réduite. Ce profil comportemental est associé à un dysfonctionnement de la voie dopaminergique du VTA, projetant vers le noyau accumbens, mais aussi vers l'amygdale et l'hippocampe chez les rongeurs (Matthews & Robbins, 2003; Mintz et al., 2005; Rüedi-Bettschen et al., 2005; Strekalova et al., 2004). Nous pouvons remarquer dans notre étude, que les régions ayant une activité métabolique cérébrale élevée sont celles qui sont impliquées dans le circuit de la récompense. Ainsi, nos résultats suggèrent que les souris isolées (stress social) à l'adolescence présentent une altération de l'activité neuronale dans les structures du circuit de la récompense.

En effet, les neurones dopaminergiques de la VTA projettent vers le noyau accumbens et ce circuit est crucial pour la reconnaissance des récompenses dans l'environnement (Fig.33) (Russo & Nestler, 2013). Une étude a utilisé comme stress social le MA de la DS chez des souris adultes et a trouvé un évitement social et un symptôme de type anhédonie associé à une augmentation du déclenchement de l'activité des neurones dopaminergiques de la VTA innervant le noyau accumbens (Chaudhury et al., 2013). Les résultats peuvent paraitre contre-intuitifs au regard de l'interprétation classique du rôle du circuit mésolimbique dans la récompense et au regard des résultats où l'activité du noyau accumbens parait déficitaire dans l'anhédonie et le TDC.

Afin de confirmer ces résultats, ces mêmes auteurs ont utilisé une méthode optogénétique pour inhiber les neurones dopaminergiques de la VTA projetant vers le noyau accumbens et voir si cela pouvait contrecarrer le phénotype associé à la DS. Ils ont alors trouvé une réduction de l'évitement social et de l'anhédonie suite à l'inhibition des afférences dopaminergiques du noyau accumbens (Chaudhury et al., 2013). L'augmentation de l'activation cérébrale de la voie dopaminergique VTA-noyau accumbens a donc été associée aux symptômes de type dépressif dans ce modèle de stress chronique basé sur la DS. Ainsi, ce modèle et les résultats de cette stratégie de neuromodulation semblent être en contradiction avec la notion selon laquelle une activation de cette voie est associée à une récompense et une amélioration des symptômes. En effet, l'activité cérébrale du noyau accumbens est généralement réduite dans le TDC et son augmentation serait associée à des affects positifs et à la récompense (Russo & Nestler, 2013). Par exemple, un stress de froid chronique (le pelage de l'animal est rasé de la patte arrière jusqu'au cou et il est hébergé à 4°C) a entraîné la diminution de l'activité neuronale dopaminergique VTA-noyau accumbens chez des rats adultes associée à des symptômes de type dépressif (Valenti et al., 2012). La stimulation par optogénétique des neurones dopaminergiques du VTA-noyau accumbens a eu des effets de type « antidépresseur » chez des souris adultes exposées à un stress chronique léger (Tye et al., 2013).

A première vue, il semble difficile de réconcilier ces résultats divergents et parfois opposés de l'activation du circuit mésolimbique dopaminergique en fonction des modèles et des paradigmes utilisés. Il semblerait donc qu'il y ait différents circuits parallèles entre la VTA et le noyau accumbens, portés par des sous-populations de neurones différents (MSN D1 versus MSN D2, voir ci-dessous) et qui pourraient avoir des rôles antagonistes dans la récompense et l'aversion. Des auteurs ont d'ailleurs suggéré que l'intensité de l'exposition au stress influencerait le schéma d'activation neuronale du circuit mésolimbique ainsi que son implication dans les réponses comportementales (Russo & Nestler, 2013).

Notre MA a induit un phénotype de type dépressif semblable à certains symptômes du TDC en clinique. Nous avons retrouvé un phénotype d'apathie chez nos souris isolées à l'adolescence, et un phénotype d'anhédonie alimentaire et sociale chez les mêmes souris à l'âge adulte. Nous avons aussi observé des changements d'activité métabolique cérébrale dans différentes régions. Ces altérations comportementales et neuronales peuvent refléter un état pathologique. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence la validité apparente de nos modèles à travers le profil comportemental et des réponses neurales similaires à ceux observés dans la clinique de l'isolement social associé au TDC.

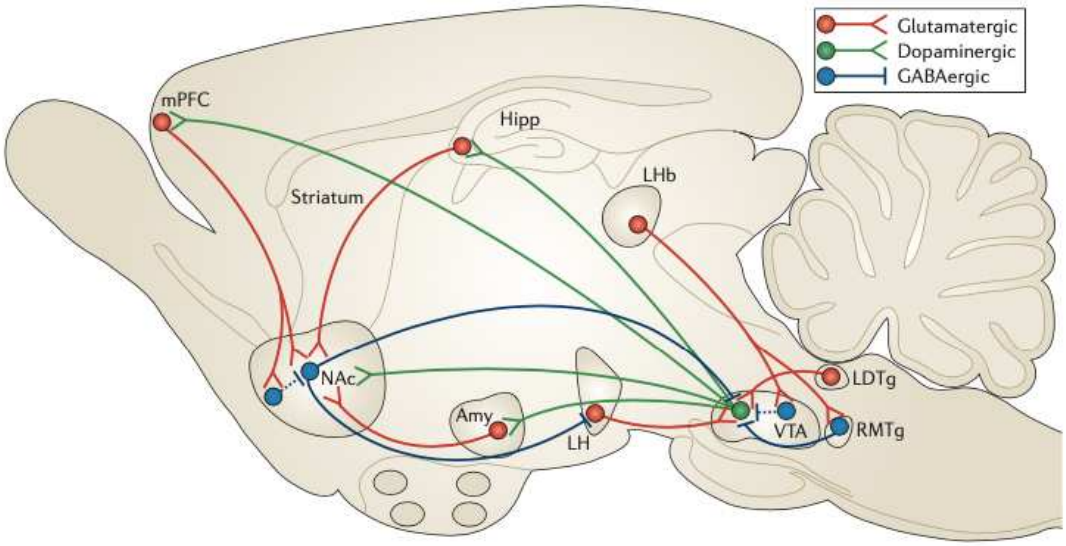



**Figure 33 : Circuit de la récompense VTA-noyau accumbens (Russo & Nestler, 2013).**
Un schéma simplifié des principales connexions dopaminergiques, glutamatergiques et GABAergiques entre la zone tegmentale ventrale (VTA) et le noyau accumbens (NAc) dans le cerveau du rongeur. La voie principale du circuit de récompense comprend les projections dopaminergiques de la VTA vers le noyau accumbens, dans lequel la dopamine est libérée en réponse à des stimuli liés à la récompense (et dans certains cas, des stimuli liés à l'aversion). Il existe également des projections GABAergiques récurrentes du noyau accumbens vers la VTA. Le noyau accumbens reçoit des innervations denses d'afférences glutamatergiques provenant du cortex préfrontal médian (mPFC), de l'hippocampe (Hipp) et de l'amygdale (Amy). La VTA reçoit des afférences glutamatergiques du tegmentum dorsal latéral (LDTg), de l'habenula latéral (LHb) et de l'hypothalamus latéral (LH). Les différentes afférences glutamatergiques de ce circuit mésolimbique dopaminergique contrôlent divers aspects de la

perception et de la mémoire d'informations liés à la récompense. Les lignes en pointillées indiquent des connections inhibitrices internes de la VTA et du noyau accumbens. Il y a également des projections GABAergiques du tegmentum rostromédian (RMTg) qui innervent la VTA.

## Chémogénétique

Nous avons voulu prévenir l'anhédonie sociale et de consommation retrouvée chez nos souris adultes par la neuromodulation du noyau accumbens dont l'activité métabolique est élevée chez les souris isolées à l'adolescence. Nous avons utilisé la chémogénétique pour effectuer une inhibition chronique de cette région dans le but de contrecarrer le phénotype d'anhédonie sociale et de consommation relevé à l'âge adulte dans notre MA. En effet, une étude précédente avait déjà montré qu'une inhibition des neurones dopaminergiques de la VTA qui projettent vers le noyau accumbens a permis une réduction de l'évitement social et de l'anhédonie dans un modèle de DS chez des souris adultes (Chaudhury et al., 2013). Cependant, dans notre étude nous avons trouvé une aggravation du phénotype induit par l'isolement social chez les souris isolées dont le noyau accumbens avait été chroniquement inhibé par chémogénétique, se traduisant par une anhédonie sociale et alimentaire encore plus forte. Nos résultats vont donc dans le sens inverse des études précédentes basées sur le modèle de DS chez la souris adulte. Toutefois, il parait être plus consistant avec la théorie classique de l'implication du circuit mésolimbique de la récompense impliquant la VTA et le noyau accumbens, laquelle stipule généralement une activité cérébrale réduite dans le TDC, et plus précisément dans l'anhédonie aussi bien chez l'homme que chez le rongeur. Nos résultats font écho à cette théorie dans le sens qu'après inhibition chronique du noyau accumbens, nous avons trouvé une potentialisation du phénotype d'anhédonie des souris isolées. Cela reste cohérent avec l'impact du stress sur ce circuit. En effet, des facteurs de stress entraînent une vulnérabilité voire un développement du TDC en clinique et la plupart des MA se basent sur des facteurs de stress pour induire un état de type dépressif chez les rongeurs. Le stress affecte les voies dopaminergiques mésolimbiques et joue un rôle crucial dans le circuit de la récompense (Nestler & Carlezon, 2006; Yadid & Friedman, 2008). L'exposition à différents facteurs de stress produit différents effets cérébraux sur les voies dopaminergiques. La nature du stress influence le type d'activation neuronale dans ces voies (Russo & Nestler, 2013). Une étude ayant utilisé deux types de facteurs de stress tels que le stress de froid chronique et le stress de contention a rapporté des effets opposés concernant l'activité neuronale dopaminergique des régions mésolimbiques médiées par le stress (Moore et al., 2001; Valenti et al., 2011). Plus précisément, le stress de froid chronique a diminué l'activité neuronale dopaminergique VTA-noyau accumbens et le stress de contention l'a augmenté tout comme le stress de la DS et le même schéma est observé dans notre MA d'isolement social (Valenti et al., 2011). Une explication possible est que les facteurs de stress dit « légers » comme le stress de froid chronique entraîne une diminution de l'activité neuronale dopaminergique tandis que les facteurs de stress dit « forts » activent le système dopaminergique (Cabib & Puglisi-Allegra, 2012). Les facteurs de stress peuvent donc engager

différentes voies biologiques modifiant ainsi les sorties comportementales de manière spécifique. Il est donc possible que dans notre modèle, le stress d'isolement soit considéré et traité par ces circuits comme un stress « léger », au contraire du modèle de stress de DS considéré comme « fort ».

Le Noyau accumbens joue un rôle important dans la prise de décision basée sur la récompense et l'apprentissage aversif (Carlezon & Thomas, 2009; Hikida et al., 2010; Iino et al., 2020; Zalocusky et al., 2016). Il reçoit les signaux dopaminergiques de la VTA et agit principalement via les récepteurs dopaminergiques de type D1 ou D2 qui sont exprimés par les neurones épineux moyens (medium spiny neurons, MSNs). Les récepteurs D1 et D2 ont une réponse antagoniste, si bien que les MSNs D1 et D2 peuvent jouer des rôles distincts en fonction du contexte (Aragona et al., 2006; Lobo et al., 2010; Macpherson & Hikida, 2018; Yawata et al., 2012). Des études ont montré que les MSNs D1 sont impliqués dans l'intégration des signaux de récompense, dans la validation d'un choix correct associée à la récompense et dans le contrôle motivationnel. De leur côté, les MSNs D2 jouent un rôle sélectif dans la stratégie d'évitement d'un mauvais choix et codent pour l'aversion (Kravitz et al., 2012). En effet, il a été démontré qu'ils sont activés lors d'un mauvais choix, codant ainsi l'erreur de prédiction et favorisant l'utilisation d'une stratégie appropriée lors de choix futurs (Lobo et al., 2010; Macpherson & Hikida, 2018; Nishioka et al., 2021). Ainsi, un état de stress continu ou excessif peut engendrer un dysfonctionnement du système de récompense biaisant potentiellement la stratégie de prise de décision. Il a d'ailleurs été montré chez des patients avec TDC des déficits dans la prise de décision basée sur la récompense caractérisée par des difficultés dans la sélection de l'action (Kunisato et al., 2012). Ainsi, lors d'une inhibition chronique des MSNs (comme avec notre stratégie chémogénétique), on peut penser que les MSNs D1 seraient liés à un déficit d'intégration des signaux de récompense entraînant une diminution de la valence positive des stimuli associés à la récompense. Dans le cas des MSNs D2, on peut s'attendre au fait que leur inhibition favorise premièrement, la motivation à travers une réduction du codage des stimuli aversifs, et deuxièmement, restreint le codage de l'erreur de prédiction limitant ainsi les capacités de corrections des erreurs et une persistance des mauvais choix.

Ainsi, il est possible que les modèles de stress chronique « léger » ou « fort » entraînent une implication et un recrutement différentiels des MSNs D1 et D2, sous-tendant les divergences apparentes des profils d'activité du nucleus accumbens dans ces modèles et des effets des stratégies d'inhibition.

On sait que dans notre étude il y a une activité métabolique cérébrale élevée du noyau accumbens chez les souris isolées à l'adolescence et que celle-ci est associée à une anhédonie sociale et alimentaire à l'âge adulte. Ainsi, en tenant compte des dissociations fonctionnelles des MSNs D1/D2, nos résultats peuvent s'interpréter par un recrutement accru des MSN D2 causé par les conditions d'isolement expliquant l'augmentation métabolique du noyau accumbens. De plus, des auteurs ont montré une augmentation de l'expression des MSN D2 dans le noyau accumbens induite par l'isolement social chez des rats adolescents (Han et al., 2012). Une autre étude a utilisé un modèle murin d'hyperfonctionnement sélectif des MSNs

D2 dans le noyau accumbens associé à un déficit du comportement de motivation pour démontrer que la stratégie d'inhibition par chémogénétique a amélioré le comportement motivationnel (Carvalho Poyraz et al., 2016). Nous avons donc pratiqué une inhibition chémogénétique pour réduire l'activité des MSNs D2 et pour corriger le phénotype d'anhédonie. Finalement, nous avons observé une aggravation du phénotype d'anhédonie chez les souris isolées. L'inhibition touchant à la fois les MSNs D1 et D2, il est possible que l'impact fonctionnel de l'inhibition des MSNs D2 ait été contrebalancé et même surpassé par l'inhibition concomitante des MSNs D1. L'inhibition des MSNs D1 a donc réduit l'intégration des signaux de récompense et a pu causer l'augmentation du phénotype d'anhédonie que nous avons observée. Des auteurs ont montré que l'inhibition chronique en optogénétique des MSNs D1 pouvait induire un phénotype dépressif chez des souris résilientes au stress de DS (Francis et al., 2015). Cette analyse nous amène à insister sur la mise en évidence d'un dysfonctionnement différentiel des sous-types de neurones du noyau accumbens dans les différents modèles de stress chronique et de l'importance d'un ciblage sélectif des MSNs D1/D2 dans les stratégies de neuromodulation des symptômes de type dépressif.

Nous n'avons pas pu prévenir l'anhédonie sociale et de consommation retrouvée chez nos souris adultes par la neuromodulation chronique du noyau accumbens entre l'adolescence et l'âge adulte, noyau dont l'activité métabolique est élevée à l'adolescence. Néanmoins, nous avons montré le dysfonctionnement du circuit de la récompense impliqué dans le phénotype comportemental de nos souris isolées et aussi que la neuromodulation peut agir sur ce phénotype. Comme nous l'avons vu, différentes sous-populations de neurones s'expriment dans le noyau accumbens et les facteurs de stress agissent de manières différentes sur ces sous-populations. Il serait donc important de cibler de manière plus spécifique les mécanismes neurocomportementaux afin d'obtenir des résultats plus affinés et de pouvoir stratifier les modèles en fonction de leurs schémas d'activation préférentiel du circuit mésolimbique de la récompense (phénotype associé à l'activation ou à la réduction du noyau accumbens, avec voie des MSNs D1 versus D2).

Les résultats d'études antérieures nous confortent dans notre choix du noyau accumbens comme cible d'intervention pour prévenir l'anhédonie sociale et de consommation associée au circuit de la récompense dans le TDC. Cependant, il faudra veiller à mieux définir les différentes sous-populations dans le cas d'interventions thérapeutique dans le modèle. Dans ce cas, nous ne pouvons prétendre à une validité prédictive du MA d'ISPS en nous basant sur nos résultats actuels.

## Perspectives

Notre étude a permis de valider des MA qui permettent d'étudier la vulnérabilité au TDC à travers la variabilité interindividuelle et de mettre l'accent sur l'isolement social à l'adolescence comme facteur de risque du TDC, au moins pour certaines de ses dimensions telles que l'anhédonie. Nos résultats supportent l'idée que la variabilité interindividuelle peut fournir une base pour identifier les trajectoires neurales favorisant la survenue du TDC à

l'adolescence. De plus amples recherches seront encore nécessaires pour examiner dans quelles mesures les divers facteurs de risque et leurs mécanismes neurobiologiques fonctionnent comme des causes potentielles de vulnérabilité au TDC. L'étude basée sur le modèle de variabilité interindividuelle n'est pas suffisante de ce point de vue car si elle a permis d'identifier des zones cérébrales présentant des différences d'activités métaboliques, elle ne permet pas de révéler quels mécanismes neurobiologiques sont précisément à l'origine des phénotypes observés, ni quelles zones cérébrales sont cruciales parmi celles identifiées. Ainsi des recherches longitudinales pourraient être nécessaires afin de mieux déterminer la temporalité de développement des phénotypes à risque et des symptômes dépressifs lors de l'adolescence, et ceci en parallèle à l'étude de la temporalité des altérations d'activité cérébrale et des processus neurobiologiques sous-jacents chez ces individus. Cela nous permettrait de suggérer des phénotypes et mécanismes neurobiologiques s'installant dès l'adolescence et se maintenant à l'âge adulte, pouvant engendrer le TDC mais également favoriser la détermination des mécanismes neurobiologiques des différences individuelles et phénotypes à risque dès l'adolescence. Les indicateurs de vulnérabilité au TDC tels que les traits interindividuels permettraient ainsi de prédire les trajectoires de morbidité et comorbidité développementales du TDC. En effet, le TDC coexiste par exemple avec les troubles anxieux à l'adolescence : par conséquent, la dépression et l'anxiété peuvent s'affecter mutuellement.

Nous avons montré que la cartographie des schémas d'hyperactivation métabolique cérébrale du noyau accumbens peut aider à comprendre la base neurale des déficits du traitement des stimuli à valence positive et des comportements liés à la récompense chez les souris adolescentes isolées. Nous avons donc pu mettre en évidence l'implication du noyau accumbens dans le phénotype d'anhédonie de ces souris. Toutefois, certains aspects restent à déterminer pour une meilleure caractérisation des mécanismes associés. Par exemple, nous ne maîtrisons pas l'intervalle de temps pendant lequel les comportements d'approche et d'évitement peuvent se déclencher selon le contexte comme ce fut le cas dans les tests comportementaux d'interaction sociale. Nous ne maîtrisons pas non plus la manière selon laquelle les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent les différents types de neurones MSNs D1 et D2 participent aux phénotypes comportementaux observés. Nous nous demandons donc si ces neurones fonctionnent mutuellement dans un état pathologique ou si l'un relaye l'autre pendant que l'on observe un profil comportemental défaillant. L'utilisation des techniques de neuromodulations comme l'optogénétique et la chémogénétique, permettrait de moduler l'activité de chaque type cellulaire du noyau accumbens de manière spécifique (MSNs D1 versus D2) et de tester leur implication respective. L'exploration par des méthodes d'imagerie calcique *in vivo* en miniscope ou photométrie par fibre permettraient d'analyser le fonctionnement des régions impliquées dans le circuit de la récompense et de monitorer spécifiquement les sous-populations MSNs D1 et D2 en situation de stress et de récompense via l'expression d'indicateur calcique spécifiquement dans l'une ou l'autre de ses sous-populations. Aussi, il faudrait approfondir les mécanismes et les conséquences fonctionnelles de la manipulation expérimentale des projections et signaux régulateurs

provenant par exemple des régions préfrontales, amygdale ou hippocampe par rapport au noyau accumbens dans ces modèles de stress chez la souris adolescente. En effet, des altérations des projections glutamatergiques du CPF médial, de l'hippocampe ventral et de l'amygdale vers le noyau accumbens ont été associées aux symptômes d'anhédonie et d'évitement social chez des souris adultes ayant subi un stress de DS (Biselli et al., 2021; Covington et al., 2010). Ainsi, des auteurs ont montré qu'une activation optogénétique du CPF médial et de l'amygdale a reversé des symptômes d'anhédonie et d'évitement social chez ces souris et ont permis une augmentation de l'apport glutamatergique dans le noyau accumbens (Bagot et al., 2015; Vialou et al., 2014). Cependant le phénomène inverse se produit par rapport à l'hippocampe ventral où est retrouvé une augmentation de l'activité des neurones glutamatergiques ainsi que leurs projections vers le noyau accumbens chez des souris adultes ayant des symptômes de type dépressif induits par un stress de DS. De plus, à la suite d'une activation optogénétique de la transmission glutamatergique de l'hippocampe ventral vers le noyau accumbens chez ces mêmes souris, les symptômes de type dépressif ont augmenté tandis qu'une inhibition a permis une amélioration de ces symptômes (Bagot et al., 2015). Ainsi il serait intéressant de voir si ces mêmes circuits sont impliqués de la même manière ou à des degrés divers dans les modèles développés dans ce travail de thèse chez les souris adolescentes.

Des recherches sur les mesures de connectivités fonctionnelles par neuroimagerie pourraient potentiellement permettre d'identifier des sous-types de phénotypes à risque ou de TDC et, selon des corrélats neurobiologiques engagés, de mettre en place des approches thérapeutiques adaptées et/ou de prédire la réactivité au traitement antidépresseur. Les traitements et préventions du TDC n'étant pas suffisants à ce jour, notre travail a été mis en place pour apporter des pistes de compréhension des facteurs comportementaux et neuraux favorisant la vulnérabilité au TDC ainsi que le développement de piste de stratégie d'intervention thérapeutique. L'identification de biomarqueurs prédicteurs associés aux changements comportementaux et neuronaux pourrait permettre de déterminer des procédures de prévention selon les trajectoires observées. Il serait possible d'identifier des changements de manière précoce dans les trajectoires préalablement définies afin d'anticiper le développement des symptômes dépressifs et ainsi d'empêcher l'évolution du trouble. Une meilleure compréhension des circuits de la récompense à travers des stratégies de neuromodulations efficaces chez les rongeurs pourrait permettre d'identifier d'éventuelles nouvelles cibles chirurgicales pour la stimulation cérébrale profonde chez l'homme ou parfaire certaines thérapies potentielles comme le neurofeedback.

Nous soulignons la nécessité d'harmoniser les tranches d'âges dans les approches précliniques à l'adolescence car les altérations cérébrales et la survenue du TDC peuvent être modifiées selon l'âge au sein d'un même stade de développement. De plus, les niveaux d'hormones qui sont changeants à la puberté affectent aussi le développement et la maturation cérébrale associés aux facteurs de risques de TDC.

Une limite à prendre en compte dans notre étude est que les expérimentations ont été faites chez des animaux mâles, malgré le fait qu'en clinique, les femmes sont deux fois plus

susceptibles de souffrir de TDC (Deecher et al., 2008). Chez les rongeurs, les femelles montrent un comportement de type dépressif plus accentué après avoir subi des facteurs de stress (Joeyen-Waldorf et al., 2009; LaPlant et al., 2009). Dans le circuit de la récompense par exemple, les hormones gonadiques pourraient modifier la sensibilité d'une femme au stress au cours du cycle œstral (E. Young & Korszun, 2010). Des études chez des femelles rongeurs ont montré que la sécrétion d'hormones ovariennes induit un déficit du traitement de la récompense et par conséquent, elles sont plus sujettes à l'anhédonie durant certaines phases du cycle œstral (Bless et al., 1997). Des études futures devront prioriser l'utilisation de rongeurs femelles. Ainsi des recherches translationnelles pourraient permettre de développer des approches holistiques basées sur le genre pour la mise en place de méthodes préventives chez les personnes vulnérables au TDC.

# Conclusion générale

L'adolescence est une période sensible à la survenue du TDC. Son apparition perturbe le fonctionnement et engendre un risque élevé de tout type de troubles mentaux. Ce travail de thèse basée sur des études associant neuroimagerie et modèles de rongeurs a permis de fournir des informations sur les phénotypes à risques de TDC et des symptômes de type dépressif tels que l'anhédonie.

En effet, nous avons observé dans un premier modèle une altération de l'activité neuronale de différentes régions du cerveau associée au modèle de susceptibilité spontanée au TDC à l'adolescence en lien avec différents profils comportementaux que nous avons sélectionnés sur la base d'un z-score.

Dans un deuxième modèle basé sur l'isolement social post-sevrage, nous avons identifié une réponse neuronale accrue à la récompense dans le noyau accumbens chez les souris isolées à l'adolescence associée à un symptôme d'anhédonie alimentaire et sociale à l'âge adulte. Dans le but de tester une éventuelle piste d'intervention thérapeutique, une stratégie de neuromodulation (la chémogénétique) a été utilisée pour réduire cette suractivation du noyau accumbens et tenter de contrecarrer le phénotype comportemental associé. Toutefois cette stratégie d'inhibition chronique du noyau accumbens n'a pas contrecarré, mais a ; au contraire ; renforcé le phénotype d'anhédonie.

Finalement, ce travail de thèse a permis de valider deux modèles de souris pour l'étude du risque et de la survenue du TDC à l'adolescence et son évolution à l'âge adulte. Ces modèles pourront fournir un outil expérimental précieux afin d'identifier les spécificités des bases neurobiologiques du TDC propre à la souris adolescente.

# Bibliographie

Abela, J. R. Z., Hankin, B. L., Haigh, E. A. P., Adams, P., Vinokuroff, T., & Trayhern, L. (2005). Interpersonal vulnerability to depression in high-risk children : The role of insecure attachment and reassurance seeking. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, *34*(1), 182-192. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp3401_17

Abela, J. R. Z., Sakellaropoulo, M., & Taxel, E. (2007). Integrating Two Subtypes of Depression : Psychodynamic Theory and Its Relation to Hopelessness Depression in Early Adolescents. *The Journal of Early Adolescence*, *27*(3), 363-385. https://doi.org/10.1177/0272431607302004

Abela, J. R. Z., & Taylor, G. (2003). Specific Vulnerability to Depressive Mood Reactions in Schoolchildren : The Moderating Role of Self-Esteem. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *32*(3), 408-418. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3203_09

Acheson, A., Conover, J. C., Fandl, J. P., DeChiara, T. M., Russell, M., Thadani, A., Squinto, S. P., Yancopoulos, G. D., & Lindsay, R. M. (1995). A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*, *374*(6521), Art. 6521. https://doi.org/10.1038/374450a0

Adam, E. K., Doane, L. D., Zinbarg, R. E., Mineka, S., Craske, M. G., & Griffith, J. W. (2010). Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(6), 921-931. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.12.007

Adamec, R., Walling, S., & Burton, P. (2004). Long-lasting, selective, anxiogenic effects of feline predator stress in mice. *Physiology & Behavior*, *83*(3), 401-410. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.08.029

Admon, R., Holsen, L. M., Aizley, H., Remington, A., Whitfield-Gabrieli, S., Goldstein, J. M., & Pizzagalli, D. A. (2015). Striatal Hypersensitivity During Stress in Remitted Individuals with Recurrent Depression. *Biological Psychiatry*, *78*(1), 67-76. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.09.019

Adriani, W., & Laviola, G. (2016). Commentary on the special issue "The Adolescent Brain" : How can we run operant paradigms in a preclinical adolescent model? Technical tips and future perspectives. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *70*, 323-328. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.028

Akatsu, S., Ishikawa, C., Takemura, K., Ohtani, A., & Shiga, T. (2015). Effects of prenatal stress and neonatal handling on anxiety, spatial learning and serotonergic system of male offspring mice. *Neuroscience Research*, *101*, 15-23. https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.07.002

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*, *4*(3), 316-329. https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.011

Alexander, G. M., Rogan, S. C., Abbas, A. I., Armbruster, B. N., Pei, Y., Allen, J. A., Nonneman, R. J., Hartmann, J., Moy, S. S., Nicolelis, M. A., McNamara, J. O., & Roth, B. L. (2009). Remote control of neuronal activity in transgenic mice expressing evolved G protein-coupled receptors. *Neuron*, *63*(1), 27-39. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.014

Ali, S. H., Madhana, R. M., K V, A., Kasala, E. R., Bodduluru, L. N., Pitta, S., Mahareddy, J. R., & Lahkar, M. (2015). Resveratrol ameliorates depressive-like behavior in repeated corticosterone-induced depression in mice. *Steroids*, *101*, 37-42. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.05.010

Alkadhi, K. (2013). Brain Physiology and Pathophysiology in Mental Stress. *ISRN Physiology*, *2013*, 1-23. https://doi.org/10.1155/2013/806104

Allen, T. A., Carey, B. E., McBride, C., Bagby, R. M., DeYoung, C. G., & Quilty, L. C. (2018). Big Five aspects of personality interact to predict depression. *Journal of Personality*, *86*(4), 714-725. https://doi.org/10.1111/jopy.12352

Altman, J., & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *The Journal of Comparative Neurology*, *124*(3), 319-335. https://doi.org/10.1002/cne.901240303

Amiri, S., Haj-Mirzaian, A., Rahimi-Balaei, M., Razmi, A., Kordjazy, N., Shirzadian, A., Ejtemaei Mehr, S., Sianati, H., & Dehpour, A. R. (2015). Co-occurrence of anxiety and depressive-like behaviors following adolescent social isolation in male mice; possible role of nitrergic system. *Physiology & Behavior*, *145*, 38-44. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.03.032

Anisman, H., & Matheson, K. (2005). Stress, depression, and anhedonia : Caveats concerning animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*(4-5), 525-546. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.007

Antkiewicz-Michaluk, L., Wąsik, A., Możdżeń, E., Romańska, I., & Michaluk, J. (2014). Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine : Behavioral and neurochemical studies in the rat. *Neurotoxicity Research*, *26*(1), 85-98. https://doi.org/10.1007/s12640-013-9454-8

Aragona, B. J., Liu, Y., Yu, Y. J., Curtis, J. T., Detwiler, J. M., Insel, T. R., & Wang, Z. (2006). Nucleus accumbens dopamine differentially mediates the formation and maintenance of monogamous pair bonds. *Nature Neuroscience*, *9*(1), 133-139. https://doi.org/10.1038/nn1613

Armbruster, B. N., Li, X., Pausch, M. H., Herlitze, S., & Roth, B. L. (2007). Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(12), 5163-5168. https://doi.org/10.1073/pnas.0700293104

Arnone, D., Mumuni, A. N., 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: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *25*(8), 1109-1117. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.016

Asarnow, J. R., Goldstein, M. J., Tompson, M., & Guthrie, D. (1993). One-year outcomes of depressive disorders in child psychiatric in-patients : Evaluation of the prognostic power of a brief measure of expressed emotion. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *34*(2), 129-137. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1993.tb00975.x

Asarnow, J. R., Jaycox, L. H., Duan, N., LaBorde, A. P., Rea, M. M., Murray, P., Anderson, M., Landon, C., Tang, L., & Wells, K. B. (2005). Effectiveness of a quality improvement intervention for adolescent depression in primary care clinics : A randomized controlled trial. *JAMA*, *293*(3), 311-319. https://doi.org/10.1001/jama.293.3.311

Atake, K., Yoshimura, R., Hori, H., Katsuki, A., Ikenouchi-Sugita, A., Umene-Nakano, W., & Nakamura, J. (2014). Duloxetine, a Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor, Increased Plasma Levels of 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol but Not Homovanillic Acid in Patients with Major Depressive Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *12*(1), 37-40. https://doi.org/10.9758/cpn.2014.12.1.37

Atzori, M., Cuevas-Olguin, R., Esquivel-Rendon, E., Garcia-Oscos, F., Salgado-Delgado, R. C., Saderi, N., Miranda-Morales, M., Treviño, M., Pineda, J. C., & Salgado, H. (2016). Locus Ceruleus Norepinephrine Release : A Central Regulator of CNS Spatio-Temporal Activation? *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *8*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsyn.2016.00025

Auerbach, R. P., Admon, R., & Pizzagalli, D. A. (2014). Adolescent depression : Stress and reward dysfunction. *Harvard Review of Psychiatry*, *22*(3), 139-148. https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000034

Auerbach, R. P., Bigda-Peyton, J. S., Eberhart, N. K., Webb, C. A., & Ho, M.-H. R. (2011). Conceptualizing the prospective relationship between social support, stress, and depressive symptoms among adolescents. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *39*(4), 475-487. https://doi.org/10.1007/s10802-010-9479-x

Avgustinovich, D. F., Kovalenko, I. L., & Kudryavtseva, N. N. (2005). A model of anxious depression : Persistence of behavioral pathology. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *35*(9), 917-924. https://doi.org/10.1007/s11055-005-0146-6

Baarendse, P. J. J., Counotte, D. S., O'Donnell, P., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2013). Early social experience is critical for the development of cognitive control and dopamine modulation of prefrontal cortex function. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *38*(8), 1485-1494. https://doi.org/10.1038/npp.2013.47

Bachmann, C. J., Aagaard, L., Burcu, M., Glaeske, G., Kalverdijk, L. J., Petersen, I., Schuiling-Veninga, C. C. M., Wijlaars, L., Zito, J. M., & Hoffmann, F. (2016). Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005-2012. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *26*(3), 411-419. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.02.001

Badaud, F., Rodriguez-Tomé, H., Cohen-Zardi, M. R., Delmas, C., & Jeanvoine, B. (1999). Effets de la puberté sur l'image de soi des adolescents. *Archives de Pédiatrie*, *6*(9), 952-957. https://doi.org/10.1016/S0929-693X(99)80587-9

Bagot, R. C., Parise, E. M., Peña, C. J., Zhang, H.-X., Maze, I., Chaudhury, D., Persaud, B., Cachope, R., Bolaños-Guzmán, C. A., Cheer, J. F., Cheer, J., Deisseroth, K., Han, M.-H., & Nestler, E. J. (2015). Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nature Communications*, *6*, 7062. https://doi.org/10.1038/ncomms8062

Bailey, K. R., & Crawley, J. N. (2009). Anxiety-related behaviors in mice. In *Methods of behavioral analysis in neuroscience, 2nd ed* (p. 77-101). CRC Press/Routledge/Taylor & Francis Group.

Baisley, S. K., Cloninger, C. L., & Bakshi, V. P. (2011). Fos expression following regimens of predator stress versus footshock that differentially affect prepulse inhibition in rats. *Physiology & Behavior*, *104*(5), 796-803. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.001

Bale, T. L., Abel, T., Akil, H., Carlezon Jr., W. A., Moghaddam, B., Nestler, E. J., Ressler, K. J., & Thompson, S. M. (2019). The critical importance of basic animal research for neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, *44*(8), Art. 8. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0405-9

Bannerman, D. M., Rawlins, J. N. P., McHugh, S. B., Deacon, R. M. J., Yee, B. K., Bast, T., Zhang, W.-N., Pothuizen, H. H. J., & Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus—Memory and anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *28*(3), 273-283. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.004

Barchas, J. D., & Altemus, M. (1999). Monoamine Hypotheses of Mood Disorders. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th Edition*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28257/

Barik, J., Marti, F., Morel, C., Fernandez, S. P., Lanteri, C., Godeheu, G., Tassin, J.-P., Mombereau, C., Faure, P., & Tronche, F. (2013). Chronic stress triggers social aversion via glucocorticoid receptor in dopaminoceptive neurons. *Science (New York, N.Y.)*, *339*(6117), 332-335. https://doi.org/10.1126/science.1226767

Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet*, *325*(8437), 1106-1107. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4

Baweja, R., Mayes, S. D., Hameed, U., & Waxmonsky, J. G. (2016). Disruptive mood dysregulation disorder : Current insights. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 2115-2124. https://doi.org/10.2147/NDT.S100312

Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(7), 563-573. https://doi.org/10.1038/nrn875

Bayer, S. A., Altman, J., Russo, R. J., & Zhang, X. (1993). Timetables of neurogenesis in the

human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology*, *14*(1), 83-144.
Beaty, R. E., Benedek, M., Barry Kaufman, S., & Silvia, P. J. (2015). Default and Executive Network Coupling Supports Creative Idea Production. *Scientific Reports*, *5*(1), Art. 1. https://doi.org/10.1038/srep10964
Beck, A. T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(8), 969-977. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050721
Beck, A. T., & Clark, D. A. (1988). Anxiety and depression : An information processing perspective. *Anxiety Research*, *1*(1), 23-36. https://doi.org/10.1080/10615808808248218
Becker, M., Pinhasov, A., & Ornoy, A. (2021). Animal Models of Depression : What Can They Teach Us about the Human Disease? *Diagnostics*, *11*(1), 123. https://doi.org/10.3390/diagnostics11010123
Beevers, C. G., Clasen, P., Stice, E., & Schnyer, D. (2010). Depression symptoms and cognitive control of emotion cues : A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, *167*(1), 97-103. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.047
Belfer, M. L. (2008). Child and adolescent mental disorders : The magnitude of the problem across the globe. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*(3), 226-236. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01855.x
Belleau, E. L., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2019). The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biological Psychiatry*, *85*(6), 443-453. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031
Belzung, C., & Lemoine, M. (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders : Focus on anxiety disorders and depression. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, *1*(1), 9. https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-9
Bennik, E. C., Nederhof, E., Ormel, J., & Oldehinkel, A. J. (2014). Anhedonia and depressed mood in adolescence : Course, stability, and reciprocal relation in the TRAILS study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *23*(7), 579-586. https://doi.org/10.1007/s00787-013-0481-z
Berger, S., Gureczny, S., Reisinger, S. N., Horvath, O., & Pollak, D. D. (2019). Effect of Chronic Corticosterone Treatment on Depression-Like Behavior and Sociability in Female and Male C57BL/6N Mice. *Cells*, *8*(9), E1018. https://doi.org/10.3390/cells8091018
Berkowitz, L. (1989). Frustration-aggression hypothesis : Examination and reformulation. *Psychological Bulletin*, *106*, 59-73. https://doi.org/10.1037/0033-2909.106.1.59
Berlim, M. T., McGirr, A., Beaulieu, M.-M., Van den Eynde, F., & Turecki, G. (2013). Are neuroticism and extraversion associated with the antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? An exploratory 4-week trial. *Neuroscience Letters*, *534*, 306-310. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.12.029
Bernton, E. W., Beach, J. E., Holaday, J. W., Smallridge, R. C., & Fein, H. G. (1987). Release of Multiple Hormones by a Direct Action of Interleukin-1 on Pituitary Cells. *Science*, *238*(4826), 519-521. https://doi.org/10.1126/science.2821620
Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2008). Affective neuroscience of pleasure : Reward in humans and animals. *Psychopharmacology*, *199*(3), 457-480. https://doi.org/10.1007/s00213-008-1099-6
Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, *86*(3), 646-664. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.018
Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, *26*(9), 507-513. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9
Berton, O., McClung, C. A., Dileone, R. J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S. J., Graham, D., Tsankova, N. M., Bolanos, C. A., Rios, M., Monteggia, L. M., Self, D. W., & Nestler, E. J. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress.

*Science (New York, N.Y.)*, *311*(5762), 864-868. https://doi.org/10.1126/science.1120972
Bhagwagar, Z., Wylezinska, M., Jezzard, P., Evans, J., Ashworth, F., Sule, A., Matthews, P. M., & Cowen, P. J. (2007). Reduction in occipital cortex gamma-aminobutyric acid concentrations in medication-free recovered unipolar depressed and bipolar subjects. *Biological Psychiatry*, *61*(6), 806-812. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.048
Birmaher, B., Arbelaez, C., & Brent, D. (2002). Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *11*(3), 619-637, x. https://doi.org/10.1016/s1056-4993(02)00011-1
Birmaher, B., Brent, D., AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet, W., Bukstein, O., Walter, H., Benson, R. S., Chrisman, A., Farchione, T., Greenhill, L., Hamilton, J., Keable, H., Kinlan, J., Schoettle, U., Stock, S., Ptakowski, K. K., & Medicus, J. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*(11), 1503-1526. https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318145ae1c
Biselli, T., Lange, S. S., Sablottny, L., Steffen, J., & Walther, A. (2021). Optogenetic and chemogenetic insights into the neurocircuitry of depression-like behaviour : A systematic review. *The European Journal of Neuroscience*, *53*(1), 9-38. https://doi.org/10.1111/ejn.14603
Björkqvist, K. (2001). Social defeat as a stressor in humans. *Physiology & Behavior*, *73*(3), 435-442. https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00490-5
Blair, R. J. R. (2010). Psychopathy, frustration, and reactive aggression : The role of ventromedial prefrontal cortex. *British Journal of Psychology*, *101*(3), 383-399. https://doi.org/10.1348/000712609X418480
Blakemore, S.-J., & Mills, K. L. (2014). Is Adolescence a Sensitive Period for Sociocultural Processing? *Annual Review of Psychology*, *65*(1), 187-207. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115202
Blanchard, R. J., Blanchard, D. C., Rodgers, J., & Weiss, S. M. (1990). The characterization and modelling of antipredator defensive behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *14*(4), 463-472. https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80069-7
Blasco-Serra, A., González-Soler, E. M., Cervera-Ferri, A., Teruel-Martí, V., & Valverde-Navarro, A. A. (2017). A standardization of the Novelty-Suppressed Feeding Test protocol in rats. *Neuroscience Letters*, *658*, 73-78. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.019
Blatt, S. J., & Zuroff, D. C. (1992). Interpersonal relatedness and self-definition : Two prototypes for depression. *Clinical Psychology Review*, *12*, 527-562. https://doi.org/10.1016/0272-7358(92)90070-O
Bless, E. P., McGinnis, K. A., Mitchell, A. L., Hartwell, A., & Mitchell, J. B. (1997). The effects of gonadal steroids on brain stimulation reward in female rats. *Behavioural Brain Research*, *82*(2), 235-244. https://doi.org/10.1016/s0166-4328(96)00129-5
Blöte, A. W., Miers, A. C., & Westenberg, P. M. (2022). Concurrent and Prospective Associations Between Social Anxiety and Responses to Stress in Adolescence. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*, *50*(5), 659-668. https://doi.org/10.1007/s10802-021-00880-3
Bock, J., Murmu, M. S., Biala, Y., Weinstock, M., & Braun, K. (2011). Prenatal stress and neonatal handling induce sex-specific changes in dendritic complexity and dendritic spine density in hippocampal subregions of prepubertal rats. *Neuroscience*, *193*, 34-43. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.07.048
Bodnoff, S. R., Suranyi-Cadotte, B., Aitken, D. H., Quirion, R., & Meaney, M. J. (1988). The effects of chronic antidepressant treatment in an animal model of anxiety. *Psychopharmacology*, *95*(3), 298-302. https://doi.org/10.1007/BF00181937
Boes, A. D., McCormick, L. M., Coryell, W. H., & Nopoulos, P. (2008). Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children. *Biological Psychiatry*, *63*(4), 391-397. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.018

Bogdan, R., & Pizzagalli, D. A. (2006). Acute Stress Reduces Reward Responsiveness : Implications for Depression. *Biological psychiatry*, *60*(10), 1147-1154. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.037

Boissy, A., & Erhard, H. H. W. (2014). How studying interactions between animal emotions, cognition, and personality can contribute to improve farm animal welfare. In *Genetics and the Behavior of Domestic Animals* (p. 81-113). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394586-0.00003-2

Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G. B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A. J., Hen, R., & Mann, J. J. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*, *22*(4), 589-599.e5. https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015

Bowen, R. C., Wang, Y., Balbuena, L., Houmphan, A., & Baetz, M. (2013). The relationship between mood instability and depression : Implications for studying and treating depression. *Medical Hypotheses*, *81*(3), 459-462. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.06.010

Bowes, L., Joinson, C., Wolke, D., & Lewis, G. (2015). Peer victimisation during adolescence and its impact on depression in early adulthood : Prospective cohort study in the United Kingdom. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *350*, h2469. https://doi.org/10.1136/bmj.h2469

Bowlby, J. (1969). *Attachment and Loss, Vol. 1 : Attachment*. Basic Books.

Bowlby, J. (2003). *Attachment and loss. 1 : Attachment* (2. ed). Basic Books.

Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G., & Deisseroth, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience*, *8*(9), 1263-1268. https://doi.org/10.1038/nn1525

Braams, B. R., Duijvenvoorde, A. C. K. van, Peper, J. S., & Crone, E. A. (2015). Longitudinal Changes in Adolescent Risk-Taking : A Comprehensive Study of Neural Responses to Rewards, Pubertal Development, and Risk-Taking Behavior. *Journal of Neuroscience*, *35*(18), 7226-7238. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4764-14.2015

Brambrink, A. M., Evers, A. S., Avidan, M. S., Farber, N. B., Smith, D. J., Martin, L. D., Dissen, G. A., Creeley, C. E., & Olney, J. W. (2012). Ketamine-induced Neuroapoptosis in the Fetal and Neonatal Rhesus Macaque Brain. *Anesthesiology*, *116*(2), 372-384. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318242b2cd

Brannigan, R., Cannon, M., Tanskanen, A., Huttunen, M. O., Leacy, F. P., & Clarke, M. C. (2019). The association between subjective maternal stress during pregnancy and offspring clinically diagnosed psychiatric disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *139*(4), 304-310. https://doi.org/10.1111/acps.12996

Breach, M. R., Moench, K. M., & Wellman, C. L. (2019). Social instability in adolescence differentially alters dendritic morphology in the medial prefrontal cortex and its response to stress in adult male and female rats. *Developmental Neurobiology*, *79*(9-10), 839-856. https://doi.org/10.1002/dneu.22723

Breehl, L., & Caban, O. (2022). Physiology, Puberty. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534827/

Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, *157*(1), 115-118. https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.115

Brenes, J. C., Rodríguez, O., & Fornaguera, J. (2008). Differential effect of environment enrichment and social isolation on depressive-like behavior, spontaneous activity and serotonin and norepinephrine concentration in prefrontal cortex and ventral striatum. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *89*(1), 85-93. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.11.004

Brent, D., Emslie, G., Clarke, G., Wagner, K. D., Asarnow, J. R., Keller, M., Vitiello, B., Ritz, L., Iyengar, S., Abebe, K., Birmaher, B., Ryan, N., Kennard, B., Hughes, C., DeBar, L., McCracken, J., Strober, M., Suddath, R., Spirito, A., … Zelazny, J. (2008a). Switching to

another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression : The TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*, *299*(8), 901-913. https://doi.org/10.1001/jama.299.8.901

Brent, D., Emslie, G., Clarke, G., Wagner, K. D., Asarnow, J. R., Keller, M., Vitiello, B., Ritz, L., Iyengar, S., Abebe, K., Birmaher, B., Ryan, N., Kennard, B., Hughes, C., DeBar, L., McCracken, J., Strober, M., Suddath, R., Spirito, A., … Zelazny, J. (2008b). Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression : The TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*, *299*(8), 901-913. https://doi.org/10.1001/jama.299.8.901

Bress, J. N., Foti, D., Kotov, R., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2013). Blunted neural response to rewards prospectively predicts depression in adolescent girls. *Psychophysiology*, *50*(1), 74-81. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01485.x

Bridge, J. A., Goldstein, T. R., & Brent, D. A. (2006). Adolescent suicide and suicidal behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *47*(3-4), 372-394. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01615.x

Bridge, J. A., Iyengar, S., Salary, C. B., Barbe, R. P., Birmaher, B., Pincus, H. A., Ren, L., & Brent, D. A. (2007). Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment : A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, *297*(15), 1683-1696. https://doi.org/10.1001/jama.297.15.1683

Brieant, A. E., Sisk, L. M., & Gee, D. G. (2021). Associations among negative life events, changes in cortico-limbic connectivity, and psychopathology in the ABCD Study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *52*, 101022. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.101022

Bromberger, J. T., Schott, L. L., Kravitz, H. M., Sowers, M., Avis, N. E., Gold, E. B., Randolph, J. F., & Matthews, K. A. (2010). Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition : Results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Archives of General Psychiatry*, *67*(6), 598-607. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.55

Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Posada-Villa, J., … Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, *9*(1), 90. https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90

Brown, G. W., & Harris, T. (Éds.). (2001). *Social Origins of Depression : A study of psychiatric disorder in women*. Routledge. https://doi.org/10.4324/9780203714911

Brown, G. W., & Prudo, R. (1981). Psychiatric disorder in a rural and an urban population : 1. Aetiology of depression. *Psychological Medicine*, *11*(3), 581-599. https://doi.org/10.1017/s0033291700052880

Browne, C. A., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). Differential stress-induced alterations in tryptophan hydroxylase activity and serotonin turnover in two inbred mouse strains. *Neuropharmacology*, *60*(4), 683-691. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.11.020

Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders : A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *33*(3), 279-296. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002

Buddeke, J., Kooistra, M., Zuithoff, N. P. A., Gerritsen, L., Biessels, G. J., van der Graaf, Y., Geerlings, M. I., & SMART Study Group. (2017). Hippocampal volume and the course of depressive symptoms over eight years of follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *135*(1), 78-86. https://doi.org/10.1111/acps.12662

Burke, A. R., McCormick, C. M., Pellis, S. M., & Lukkes, J. L. (2017). Impact of adolescent social

experiences on behavior and neural circuits implicated in mental illnesses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *76*(Pt B), 280-300. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.018

Burokas, A., Gutiérrez-Cuesta, J., Martín-García, E., & Maldonado, R. (2012). Operant model of frustrated expected reward in mice. *Addiction Biology*, *17*(4), 770-782. https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00423.x

Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215-222. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2

Cabib, S., & Puglisi-Allegra, S. (2012). The mesoaccumbens dopamine in coping with stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(1), 79-89. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.012

Callaghan, B. L., & Tottenham, N. (2016). The Stress Acceleration Hypothesis : Effects of early-life adversity on emotion circuits and behavior. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *7*, 76-81. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.018

Campbell, E. J., & Marchant, N. J. (2018). The use of chemogenetics in behavioural neuroscience : Receptor variants, targeting approaches and caveats. *British Journal of Pharmacology*, *175*(7), 994-1003. https://doi.org/10.1111/bph.14146

Campos, A. C., Fogaça, M. V., Aguiar, D. C., & Guimarães, F. S. (2013). Animal models of anxiety disorders and stress. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *35*, S101-S111. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1139

Campus, P., Colelli, V., Orsini, C., Sarra, D., & Cabib, S. (2015). Evidence for the involvement of extinction-associated inhibitory learning in the forced swimming test. *Behavioural Brain Research*, *278*, 348-355. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.10.009

Carlezon, W. A., & Thomas, M. J. (2009). Biological substrates of reward and aversion : A nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology*, *56 Suppl 1*, 122-132. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.075

Carola, V., D'Olimpio, F., Brunamonti, E., Mangia, F., & Renzi, P. (2002). Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behavioural Brain Research*, *134*(1-2), 49-57. https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00452-1

Carroll, B. J. (1982). The Dexamethasone Suppression Test for Melancholia. *The British Journal of Psychiatry*, *140*(3), 292-304. https://doi.org/10.1192/bjp.140.3.292

Carvalho Poyraz, F., Holzner, E., Bailey, M. R., Meszaros, J., Kenney, L., Kheirbek, M. A., Balsam, P. D., & Kellendonk, C. (2016). Decreasing Striatopallidal Pathway Function Enhances Motivation by Energizing the Initiation of Goal-Directed Action. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *36*(22), 5988-6001. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0444-16.2016

Carver, C. S. (2006). Approach, Avoidance, and the Self-Regulation of Affect and Action. *Motivation and Emotion*, *30*(2), 105-110. https://doi.org/10.1007/s11031-006-9044-7

Case, R. (1985). *Intellectual development : Birth to adulthood*. Academic Press.

Casey, B. J., Galvan, A., & Hare, T. A. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(2), 239-244. https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.012

Casey, B. J., Jones, R. M., & Hare, T. A. (2008). The adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 111-126. https://doi.org/10.1196/annals.1440.010

Caspi, A., & Moffitt, T. E. (1991). Individual differences are accentuated during periods of social change : The sample case of girls at puberty. *Journal of Personality and Social Psychology*, *61*(1), 157-168. https://doi.org/10.1037//0022-3514.61.1.157

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression :

Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (New York, N.Y.)*, *301*(5631), 386-389. https://doi.org/10.1126/science.1083968

Cassataro, D., & Sjulson, L. (2015). The Use of DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Receptors) in Transgenic Mouse Behavioral Models. In G. Thiel (Éd.), *Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs* (p. 95-108). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2944-3_6

Castagné, V., Moser, P., & Porsolt, R. D. (2009). Behavioral Assessment of Antidepressant Activity in Rodents. In J. J. Buccafusco (Éd.), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* (2nd éd.). CRC Press/Taylor & Francis. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5222/

Castaneda, A. E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., & Lönnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, *106*(1-2), 1-27. https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.06.006

Cathomas, F., Hartmann, M. N., Seifritz, E., Pryce, C. R., & Kaiser, S. (2015). The translational study of apathy—An ecological approach. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 241. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00241

Cattane, N., Vernon, A. C., Borsini, A., Scassellati, C., Endres, D., Capuron, L., Tamouza, R., Benros, M. E., Leza, J. C., Pariante, C. M., Riva, M. A., & Cattaneo, A. (2022). Preclinical animal models of mental illnesses to translate findings from the bench to the bedside : Molecular brain mechanisms and peripheral biomarkers associated to early life stress or immune challenges. *European Neuropsychopharmacology*, *58*, 55-79. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.02.002

Cerqueira, J. J., Mailliet, F., Almeida, O. F. X., Jay, T. M., & Sousa, N. (2007). The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(11), 2781-2787. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4372-06.2007

CHABROL, H., MONTOVANY, A., CHOUICHA, K., DUCONGE, E., MASSOT, E., & KALLMEYER, A. (2002). Étude de la CES-D dans un échantillon de 1 953 adolescents scolarisés. *Étude de la CES-D dans un échantillon de 1 953 adolescents scolarisés*, *28*(5), 429-432.

Chahraoui, K., Pinoit, J.-M., Viegas, N., Adnet, J., Bonin, B., & Moreau, T. (2008). [Alexithymia and links with depression and anxiety in multiple sclerosis]. *Revue neurologique*, *164*(3), 242-245. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2007.09.006

Chai, X. J., Hirshfeld-Becker, D., Biederman, J., Uchida, M., Doehrmann, O., Leonard, J. A., Salvatore, J., Kenworthy, T., Brown, A., Kagan, E., de los Angeles, C., Gabrieli, J. D. E., & Whitfield-Gabrieli, S. (2016). Altered Intrinsic Functional Brain Architecture in Children at Familial Risk of Major Depression. *Biological Psychiatry*, *80*(11), 849-858. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.003

Chan Chee, C., Guignon, N., Delmas, M.-C., Herbet, J.-B., & Gonzalez, L. (2012). [Estimation of prevalence of depressive episodes in French adolescents]. *Revue D'epidemiologie Et De Sante Publique*, *60*(1), 31-39. https://doi.org/10.1016/j.respe.2011.08.065

Chan Chee, C., & Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France) (Éds.). (2009). *La dépression en France : Enquête Anadep 2005*. INPES.

Chappell, A. M., Carter, E., McCool, B. A., & Weiner, J. L. (2013). Adolescent rearing conditions influence the relationship between initial anxiety-like behavior and ethanol drinking in male Long Evans rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *37 Suppl 1*, E394-403. https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01926.x

Chaudhury, D., Walsh, J. J., Friedman, A. K., Juarez, B., Ku, S. M., Koo, J. W., Ferguson, D., Tsai, H.-C., Pomeranz, L., Christoffel, D. J., Nectow, A. R., Ekstrand, M., Domingos, A., Mazei-Robison, M. S., Mouzon, E., Lobo, M. K., Neve, R. L., Friedman, J. M., Russo, S. J., …

Han, M.-H. (2013). Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature*, *493*(7433), 532-536. https://doi.org/10.1038/nature11713

Chein, J., Albert, D., O'Brien, L., Uckert, K., & Steinberg, L. (2011). Peers increase adolescent risk taking by enhancing activity in the brain's reward circuitry. *Developmental Science*, *14*(2), F1-F10. https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2010.01035.x

Chen, G., Guo, Y., Zhu, H., Kuang, W., Bi, F., Ai, H., Gu, Z., Huang, X., Lui, S., & Gong, Q. (2017). Intrinsic disruption of white matter microarchitecture in first-episode, drug-naive major depressive disorder : A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *76*, 179-187. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.011

Chen, M.-H., Li, C.-T., Lin, W.-C., Hong, C.-J., Tu, P.-C., Bai, Y.-M., Cheng, C.-M., & Su, T.-P. (2018). Persistent antidepressant effect of low-dose ketamine and activation in the supplementary motor area and anterior cingulate cortex in treatment-resistant depression : A randomized control study. *Journal of Affective Disorders*, *225*, 709-714. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.008

Chen, R. J., Kelly, G., Sengupta, A., Heydendael, W., Nicholas, B., Beltrami, S., Luz, S., Peixoto, L., Abel, T., & Bhatnagar, S. (2015). MicroRNAs as biomarkers of resilience or vulnerability to stress. *Neuroscience*, *305*, 36-48. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.045

Cheng, Y., Desse, S., Martinez, A., Worthen, R. J., Jope, R. S., & Beurel, E. (2018). TNFα disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, *69*, 556-567. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.003

Cheng, Y., Jope, R. S., & Beurel, E. (2015). A pre-conditioning stress accelerates increases in mouse plasma inflammatory cytokines induced by stress. *BMC Neuroscience*, *16*, 31. https://doi.org/10.1186/s12868-015-0169-z

Choque Olsson, N., Juth, P., Högberg Ragnarsson, E., Lundgren, T., Jansson-Fröjmark, M., & Parling, T. (2021). Treatment satisfaction with cognitive-behavioral therapy among children and adolescents with anxiety and depression : A systematic review and meta-synthesis. *Journal of Behavioral and Cognitive Therapy*, *31*(2), 147-191. https://doi.org/10.1016/j.jbct.2020.10.006

Chorot, P., Valiente, R. M., Magaz, A. M., Santed, M. A., & Sandin, B. (2017). Perceived parental child rearing and attachment as predictors of anxiety and depressive disorder symptoms in children : The mediational role of attachment. *Psychiatry Research*, *253*, 287-295. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.015

Chourbaji, S., Zacher, C., Sanchis-Segura, C., Dormann, C., Vollmayr, B., & Gass, P. (2005). Learned helplessness : Validity and reliability of depressive-like states in mice. *Brain Research. Brain Research Protocols*, *16*(1-3), 70-78. https://doi.org/10.1016/j.brainresprot.2005.09.002

Christiansen, S. H., Olesen, M. V., Wörtwein, G., & Woldbye, D. P. D. (2011). Fluoxetine reverts chronic restraint stress-induced depression-like behaviour and increases neuropeptide Y and galanin expression in mice. *Behavioural Brain Research*, *216*(2), 585-591. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.08.044

Cipriani, A., Zhou, X., Del Giovane, C., Hetrick, S. E., Qin, B., Whittington, C., Coghill, D., Zhang, Y., Hazell, P., Leucht, S., Cuijpers, P., Pu, J., Cohen, D., Ravindran, A. V., Liu, Y., Michael, K. D., Yang, L., Liu, L., & Xie, P. (2016). Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents : A network meta-analysis. *The Lancet*, *388*(10047), 881-890. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3

Cisler, J. M., Olatunji, B. O., & Lohr, J. M. (2009). Disgust, fear, and the anxiety disorders : A critical review. *Clinical Psychology Review*, *29*(1), 34-46. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.09.007

Claes, M., De Groef, L., & Moons, L. (2022). The DREADDful Hurdles and Opportunities of the Chronic Chemogenetic Toolbox. *Cells*, *11*(7), 1110. https://doi.org/10.3390/cells11071110

Clark, L. A., Watson, D., & Mineka, S. (1994). Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, *103*(1), 103-116.

Clarke, G. N., Hornbrook, M., Lynch, F., Polen, M., Gale, J., Beardslee, W., O'Connor, E., & Seeley, J. (2001). A randomized trial of a group cognitive intervention for preventing depression in adolescent offspring of depressed parents. *Archives of General Psychiatry*, *58*(12), 1127-1134. https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.12.1127

Cluver, L., Gardner, F., & Operario, D. (2007). Psychological distress amongst AIDS-orphaned children in urban South Africa. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *48*(8), 755-763. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01757.x

Cognato, G. de P., Bortolotto, J. W., Blazina, A. R., Christoff, R. R., Lara, D. R., Vianna, M. R., & Bonan, C. D. (2012). Y-Maze memory task in zebrafish (Danio rerio) : The role of glutamatergic and cholinergic systems on the acquisition and consolidation periods. *Neurobiology of Learning and Memory*, *98*(4), 321-328. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.09.008

Cohen, D., Consoli, A., Bodeau, N., Purper-Ouakil, D., Deniau, E., Guile, J.-M., & Donnelly, C. (2010). Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *20*(1), 39-48. https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=10445463&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA219832427&sid=googleScholar&linkaccess=abs

Cohen, J. R., So, F. K., Hankin, B. L., & Young, J. F. (2019). Translating Cognitive Vulnerability Theory Into Improved Adolescent Depression Screening : A Receiver Operating Characteristic Approach. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, *48*(4), 582-595. https://doi.org/10.1080/15374416.2017.1416617

Colasanto, M., Madigan, S., & Korczak, D. J. (2020). Depression and inflammation among children and adolescents : A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *277*, 940-948. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.025

Collin, A. (2009). Multidisciplinary, interdisciplinary, and transdisciplinary collaboration : Implications for vocational psychology. *International Journal for Educational and Vocational Guidance*, *9*(2), 101-110. https://doi.org/10.1007/s10775-009-9155-2

Compas, B. E., Connor-Smith, J., & Jaser, S. S. (2004). Temperament, stress reactivity, and coping:implications for depression in childhood and adolescence. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, *33*(1), 21-31. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3301_3

Compas, B. E., Forehand, R., Keller, G., Champion, J. E., Rakow, A., Reeslund, K. L., McKee, L., Fear, J. M., Colletti, C. J. M., Hardcastle, E., Merchant, M. J., Roberts, L., Potts, J., Garai, E., Coffelt, N., Roland, E., Sterba, S. K., & Cole, D. A. (2009). Randomized controlled trial of a family cognitive-behavioral preventive intervention for children of depressed parents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *77*(6), 1007-1020. https://doi.org/10.1037/a0016930

Cong, C. W., Ling, W. S., & Aun, T. S. (2021). Problem-focused coping and depression among adolescents : Mediating effect of self-esteem. *Current Psychology: A Journal for Diverse Perspectives on Diverse Psychological Issues*, *40*, 5587-5594. https://doi.org/10.1007/s12144-019-00522-4

Conley, C. S., & Rudolph, K. D. (2009). The emerging sex difference in adolescent depression : Interacting contributions of puberty and peer stress. *Development and Psychopathology*, *21*(2), 593-620. https://doi.org/10.1017/S0954579409000327

Connolly, C. G., Ho, T. C., Blom, E. H., LeWinn, K. Z., Sacchet, M. D., Tymofiyeva, O., Simmons, A. N., & Yang, T. T. (2017). Resting-state functional connectivity of the amygdala

and longitudinal changes in depression severity in adolescent depression. *Journal of Affective Disorders*, *207*, 86-94. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.026

Copeland, W. E., Shanahan, L., Costello, E. J., & Angold, A. (2009). Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Archives of General Psychiatry*, *66*(7), 764-772. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.85

Copeland, W. E., Worthman, C., Shanahan, L., Costello, E. J., & Angold, A. (2019). Early Pubertal Timing and Testosterone Associated With Higher Levels of Adolescent Depression in Girls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *58*(12), 1197-1206. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.02.007

Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), Art. 3. https://doi.org/10.1038/nrn755

Costello, E. J., Foley, D. L., & Angold, A. (2006). 10-year research update review : The epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: II. Developmental epidemiology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*(1), 8-25. https://doi.org/10.1097/01.chi.0000184929.41423.c0

Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., & Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*, *60*(8), 837-844. https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.837

Coubard, O. A., & Kapoula, Z. (2006). Dorsolateral prefrontal cortex prevents short-latency saccade and vergence : A TMS study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *16*(3), 425-436. https://doi.org/10.1093/cercor/bhi122

Covington, H. E., Lobo, M. K., Maze, I., Vialou, V., Hyman, J. M., Zaman, S., LaPlant, Q., Mouzon, E., Ghose, S., Tamminga, C. A., Neve, R. L., Deisseroth, K., & Nestler, E. J. (2010). Antidepressant Effect of Optogenetic Stimulation of the Medial Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *30*(48), 16082-16090. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-10.2010

Crawley, J. N. (2004). Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behaviors. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *10*(4), 248-258. https://doi.org/10.1002/mrdd.20039

Crawley, J. N., Chen, T., Puri, A., Washburn, R., Sullivan, T. L., Hill, J. M., Young, N. B., Nadler, J. J., Moy, S. S., Young, L. J., Caldwell, H. K., & Young, W. S. (2007). Social approach behaviors in oxytocin knockout mice : Comparison of two independent lines tested in different laboratory environments. *Neuropeptides*, *41*(3), 145-163. https://doi.org/10.1016/j.npep.2007.02.002

Croarkin, P. E., & MacMaster, F. P. (2019). Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *28*(1), 33-43. https://doi.org/10.1016/j.chc.2018.07.003

Cruz, F. C., Quadros, I. M., Hogenelst, K., Planeta, C. S., & Miczek, K. A. (2011). Social defeat stress in rats : Escalation of cocaine and "speedball" binge self-administration, but not heroin. *Psychopharmacology*, *215*(1), 165-175. https://doi.org/10.1007/s00213-010-2139-6

Cryan, J. F., Markou, A., & Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents : Recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*, *23*(5), 238-245. https://doi.org/10.1016/s0165-6147(02)02017-5

Cryan, J. F., Mombereau, C., & Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity : Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*(4-5), 571-625. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009

Cui, Z., Li, H., Xia, C. H., Larsen, B., Adebimpe, A., Baum, G. L., Cieslak, M., Gur, R. E., Gur, R. C., Moore, T. M., Oathes, D. J., Alexander-Bloch, A. F., Raznahan, A., Roalf, D. R., Shinohara, R. T., Wolf, D. H., Davatzikos, C., Bassett, D. S., Fair, D. A., … Satterthwaite, T. D. (2020). Individual Variation in Functional Topography of Association Networks in Youth.

*Neuron*, *106*(2), 340-353.e8. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.029
Culig, L., Surget, A., Bourdey, M., Khemissi, W., Le Guisquet, A.-M., Vogel, E., Sahay, A., Hen, R., & Belzung, C. (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. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.009
Cullen, K. R., Amatya, P., Roback, M. G., Albott, C. S., Westlund Schreiner, M., Ren, Y., Eberly, L. E., Carstedt, P., Samikoglu, A., Gunlicks-Stoessel, M., Reigstad, K., Horek, N., Tye, S., Lim, K. O., & Klimes-Dougan, B. (2018). Intravenous Ketamine for Adolescents with Treatment-Resistant Depression : An Open-Label Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *28*(7), 437-444. https://doi.org/10.1089/cap.2018.0030
D'Agati, D., Bloch, Y., Levkovitz, Y., & Reti, I. (2010). rTMS for adolescents : Safety and efficacy considerations. *Psychiatry Research*, *177*(3), 280-285. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.03.004
Dai, L., Zhou, H., Xu, X., & Zuo, Z. (2019). Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder : A literature review. *PeerJ*, *7*, e8170. https://doi.org/10.7717/peerj.8170
Danneel, S., Bijttebier, P., Bastin, M., Colpin, H., Van den Noortgate, W., Van Leeuwen, K., Verschueren, K., & Goossens, L. (2019). Loneliness, Social Anxiety, and Depressive Symptoms in Adolescence : Examining Their Distinctiveness Through Factor Analysis. *Journal of Child and Family Studies*, *28*(5), 1326-1336. https://doi.org/10.1007/s10826-019-01354-3
Danneel, S., Geukens, F., Maes, M., Bastin, M., Bijttebier, P., Colpin, H., Verschueren, K., & Goossens, L. (2020). Loneliness, Social Anxiety Symptoms, and Depressive Symptoms in Adolescence : Longitudinal Distinctiveness and Correlated Change. *Journal of Youth and Adolescence*, *49*(11), 2246-2264. https://doi.org/10.1007/s10964-020-01315-w
Dariotis, J. K., & Chen, F. R. (2022). Stress Coping Strategies as Mediators : Toward a Better Understanding of Sexual, Substance, and Delinquent Behavior-Related Risk-Taking among Transition-Aged Youth. *Deviant Behavior*, *43*(4), 397-414. https://doi.org/10.1080/01639625.2020.1796210
Davey, C. G., Yücel, M., & Allen, N. B. (2008a). The emergence of depression in adolescence : Development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(1), 1-19. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.016
Davey, C. G., Yücel, M., & Allen, N. B. (2008b). The emergence of depression in adolescence : Development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(1), 1-19. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.016
David-Ferdon, C., & Kaslow, N. J. (2008). Evidence-based psychosocial treatments for child and adolescent depression. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, *37*(1), 62-104. https://doi.org/10.1080/15374410701817865
De Silva, M. J., Cooper, S., Li, H. L., Lund, C., & Patel, V. (2013). Effect of psychosocial interventions on social functioning in depression and schizophrenia : Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *202*(4), 253-260. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.118018
Deacon, R. M. J. (2006). Assessing nest building in mice. *Nature Protocols*, *1*(3), 1117-1119. https://doi.org/10.1038/nprot.2006.170
Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression : An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, *27*, 101-111. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025
Deecher, D., Andree, T. H., Sloan, D., & Schechter, L. E. (2008). From menarche to menopause : Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(1), 3-17. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.10.006

Del Arco, A., & Mora, F. (2008). Prefrontal cortex–nucleus accumbens interaction : In vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *90*(2), 226-235. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.04.011

de Maat, S. M., Dekker, J., Schoevers, R. A., & de Jonghe, F. (2007). Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression : A meta-analysis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *22*(1), 1-8. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.10.008

Deng, F., Wang, Y., Huang, H., Niu, M., Zhong, S., Zhao, L., Qi, Z., Wu, X., Sun, Y., Niu, C., He, Y., Huang, L., & Huang, R. (2018). Abnormal segments of right uncinate fasciculus and left anterior thalamic radiation in major and bipolar depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *81*, 340-349. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.006

Denson, T. F., Pedersen, W. C., Ronquillo, J., & Nandy, A. S. (2009). The Angry Brain : Neural Correlates of Anger, Angry Rumination, and Aggressive Personality. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(4), 734-744. https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21051

Der-Avakian, A., & Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in Neurosciences*, *35*(1), 68-77. https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.005

Desloovere, J., Boon, P., Larsen, L. E., Merckx, C., Goossens, M.-G., Van den Haute, C., Baekelandt, V., De Bundel, D., Carrette, E., Delbeke, J., Meurs, A., Vonck, K., Wadman, W., & Raedt, R. (2019). Long-term chemogenetic suppression of spontaneous seizures in a mouse model for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *60*(11), 2314-2324. https://doi.org/10.1111/epi.16368

de Tournemire, R. (2010). [Teenagers' suicides and suicide attempts : Finding one's way in epidemiologic data]. *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie*, *17*(8), 1202-1209. https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.05.011

Diamond, A. (1985). Development of the Ability to Use Recall to Guide Action, as Indicated by Infants' Performance on AB̄. *Child Development*, *56*(4), 868-883. https://doi.org/10.2307/1130099

Diamond, G. S., Wintersteen, M. B., Brown, G. K., Diamond, G. M., Gallop, R., Shelef, K., & Levy, S. (2010). Attachment-based family therapy for adolescents with suicidal ideation : A randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*(2), 122-131. https://doi.org/10.1097/00004583-201002000-00006

Dichter, G. S., Gibbs, D., & Smoski, M. J. (2015). A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *172*, 8-17. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.028

Dixon, D., Meng, H., Goldberg, R., Schneiderman, N., & Delamater, A. (2009). Stress and Body Mass Index Each Contributes Independently to Tumor Necrosis Factor-α Production in Prepubescent Latino Children. *Journal of Pediatric Nursing: Nursing Care of Children and Families*, *24*(5), 378-388. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2008.02.034

Djordjevic, A., Djordjevic, J., Elaković, I., Adzic, M., Matić, G., & Radojcic, M. B. (2012). Fluoxetine affects hippocampal plasticity, apoptosis and depressive-like behavior of chronically isolated rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *36*(1), 92-100. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.10.006

Dockray, S., Susman, E. J., & Dorn, L. D. (2009). Depression, Cortisol Reactivity, and Obesity in Childhood and Adolescence. *Journal of Adolescent Health*, *45*(4), 344-350. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.06.014

Dozier, M., & Tyrrell, C. (1998). The role of attachment in therapeutic relationships. In *Attachment theory and close relationships* (p. 221-248). The Guilford Press.

Drevets, W. C. (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, *126*, 413-431.

https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26027-5
Drevets, W. C., Bogers, W., & Raichle, M. E. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *12*(6), 527-544. https://doi.org/10.1016/s0924-977x(02)00102-5
Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders : Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, *213*(1), 93-118. https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x
Drysdale, A. T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., Fetcho, R. N., Zebley, B., Oathes, D. J., Etkin, A., Schatzberg, A. F., Sudheimer, K., Keller, J., Mayberg, H. S., Gunning, F. M., Alexopoulos, G. S., Fox, M. D., Pascual-Leone, A., Voss, H. U., … Liston, C. (2017). Erratum : Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature Medicine*, *23*(2), 264. https://doi.org/10.1038/nm0217-264d
Du Preez, A., Law, T., Onorato, D., Lim, Y. M., Eiben, P., Musaelyan, K., Egeland, M., Hye, A., Zunszain, P. A., Thuret, S., Pariante, C. M., & Fernandes, C. (2020). The type of stress matters : Repeated injection and permanent social isolation stress in male mice have a differential effect on anxiety- and depressive-like behaviours, and associated biological alterations. *Translational Psychiatry*, *10*(1), 325. https://doi.org/10.1038/s41398-020-01000-3
Ducharme, S., Albaugh, M. D., Hudziak, J. J., Botteron, K. N., Nguyen, T.-V., Truong, C., Evans, A. C., Karama, S., & Brain Development Cooperative Group. (2014). Anxious/depressed symptoms are linked to right ventromedial prefrontal cortical thickness maturation in healthy children and young adults. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *24*(11), 2941-2950. https://doi.org/10.1093/cercor/bht151
Duclot, F., Hollis, F., Darcy, M. J., & Kabbaj, M. (2011). Individual differences in novelty-seeking behavior in rats as a model for psychosocial stress-related mood disorders. *Physiology & Behavior*, *104*, 296-305. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.014
Duffy, F., Sharpe, H., & Schwannauer, M. (2019). Review : The effectiveness of interpersonal psychotherapy for adolescents with depression - a systematic review and meta-analysis. *Child and Adolescent Mental Health*, *24*(4), 307-317. https://doi.org/10.1111/camh.12342
Dugatkin, L. A., & Bekoff, M. (2003). Play and the evolution of fairness : A game theory model. *Behavioural Processes*, *60*(3), 209-214. https://doi.org/10.1016/S0376-6357(02)00120-1
Duque, A., & Spector, R. (2019). A balanced evaluation of the evidence for adult neurogenesis in humans : Implication for neuropsychiatric disorders. *Brain Structure and Function*, *224*(7), 2281-2295. https://doi.org/10.1007/s00429-019-01917-6
Duric, V., Banasr, M., Stockmeier, C. A., Simen, A. A., Newton, S. S., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Dieter, L., & Duman, R. S. (2013). Altered expression of synapse and glutamate related genes in post-mortem hippocampus of depressed subjects. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *16*(1), 69-82. https://doi.org/10.1017/S1461145712000016
Dwyer, J. B., Beyer, C., Wilkinson, S. T., Ostroff, R. B., Qayyum, Z., & Bloch, M. H. (2017). Ketamine as a Treatment for Adolescent Depression : A Case Report. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *56*(4), 352-354. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.01.006
Dwyer, J. B., Landeros-Weisenberger, A., Johnson, J. A., Londono Tobon, A., Flores, J. M., Nasir, M., Couloures, K., Sanacora, G., & Bloch, M. H. (2022). Efficacy of intravenous ketamine in adolescent treatment-resistant depression : A randomized midazolam-controlled trial. *Focus*, *20*(2), 241-251.
Dwyer, J. B., Stringaris, A., Brent, D. A., & Bloch, M. H. (2020). Annual Research Review : Defining and treating pediatric treatment-resistant depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *61*(3), 312-332. https://doi.org/10.1111/jcpp.13202
Eigsti, I.-M., Zayas, V., Mischel, W., Shoda, Y., Ayduk, O., Dadlani, M. B., Davidson, M. C.,

Aber, J. L., & Casey, B. J. (2006). Predicting Cognitive Control From Preschool to Late Adolescence and Young Adulthood. *Psychological Science*, *17*(6), 478-484. https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01732.x

Eiland, L., & Romeo, R. D. (2013). Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience*, *249*, 162-171. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.048

Eker, C., & Gonul, A. S. (2010). Volumetric MRI studies of the hippocampus in major depressive disorder : Meanings of inconsistency and directions for future research. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *11*(1), 19-35. https://doi.org/10.1080/15622970902737998

Eliwa, H., Brizard, B., Le Guisquet, A.-M., Hen, R., Belzung, C., & Surget, A. (2021). Adult neurogenesis augmentation attenuates anhedonia and HPA axis dysregulation in a mouse model of chronic stress and depression. *Psychoneuroendocrinology*, *124*, 105097. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105097

Elsayed, N. M., Fields, K. M., Olvera, R. L., & Williamson, D. E. (2019). The role of familial risk, parental psychopathology, and stress for first-onset depression during adolescence. *Journal of Affective Disorders*, *253*, 232-239. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.084

Eltokhi, A., Kurpiers, B., & Pitzer, C. (2021). Baseline Depression-Like Behaviors in Wild-Type Adolescent Mice Are Strain and Age but Not Sex Dependent. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *15*. https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2021.759574

Ely, B. A., Nguyen, T. N. B., Tobe, R. H., Walker, A. M., & Gabbay, V. (2021). Multimodal Investigations of Reward Circuitry and Anhedonia in Adolescent Depression. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 678709. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.678709

Emslie, G. J. (2012). The psychopharmacology of adolescent depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *22*(1), 2-4. https://doi.org/10.1089/cap.2012.2212

Emslie, G. J., Heiligenstein, J. H., Hoog, S. L., Wagner, K. D., Findling, R. L., McCracken, J. T., Nilsson, M. E., & Jacobson, J. G. (2004). Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents : A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *43*(11), 1397-1405. https://doi.org/10.1097/01.chi.0000140453.89323.57

Emslie, G. J., Ventura, D., Korotzer, A., & Tourkodimitris, S. (2009). Escitalopram in the Treatment of Adolescent Depression : A Randomized Placebo-Controlled Multisite Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *48*(7), 721-729. https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181a2b304

Engel, M. L., & Gunnar, M. R. (2020). Chapter Three—The development of stress reactivity and regulation during human development. In A. Clow & N. Smyth (Eds.), *International Review of Neurobiology* (Vol. 150, p. 41-76). Academic Press. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.11.003

Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., Hochberg, H., Murrough, J., Strohmayer, E., Stern, E., & Silbersweig, D. A. (2006). Lack of Ventral Striatal Response to Positive Stimuli in Depressed Versus Normal Subjects. *American Journal of Psychiatry*, *163*(10), 1784-1790. https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.10.1784

Ernst, M. (2014). The triadic model perspective for the study of adolescent motivated behavior. *Brain and cognition*, *89*, 104-111. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.006

Ernst, M., & Fudge, J. L. (2009). A developmental neurobiological model of motivated behavior : Anatomy, connectivity and ontogeny of the triadic nodes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *33*(3), 367-382. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.009

Ernst, M., Nelson, E. E., Jazbec, S., McClure, E. B., Monk, C. S., Leibenluft, E., Blair, J., & Pine, D. S. (2005). Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *NeuroImage*, *25*(4), 1279-1291. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.038

Esterlis, I., DellaGioia, N., Pietrzak, R. H., Matuskey, D., Nabulsi, N., Abdallah, C. G., Yang, J.,

Pittenger, C., Sanacora, G., Krystal, J. H., Parsey, R. V., Carson, R. E., & DeLorenzo, C. (2018). Ketamine-induced reduction in mGluR5 availability is associated with an antidepressant response : An [11C]ABP688 and PET imaging study in depression. *Molecular Psychiatry*, *23*(4), Art. 4. https://doi.org/10.1038/mp.2017.58

F, R., Gt, H., & A, T. (2002). Assessing the effects of age, sex and shared environment on the genetic aetiology of depression in childhood and adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*, *43*(8), 1039-1051. http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=12455925&indexSearch=ID

Fales, C. L., Barch, D. M., Rundle, M. M., Mintun, M. A., Mathews, J., Snyder, A. Z., & Sheline, Y. I. (2009). Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *112*(1-3), 206-211. https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.027

Fan, X.-C., Fu, S., Liu, F.-Y., Cui, S., Yi, M., & Wan, Y. (2018). Hypersensitivity of Prelimbic Cortex Neurons Contributes to Aggravated Nociceptive Responses in Rats With Experience of Chronic Inflammatory Pain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*, 85. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00085

Farde, L. (1996). The advantage of using positron emission tomography in drug research. *Trends in Neurosciences*, *19*(6), 211-214. https://doi.org/10.1016/0166-2236(96)40002-9

Farrell, M. S., & Roth, B. L. (2013). Pharmacosynthetics : Reimagining the pharmacogenetic approach. *Brain Research*, *1511*, 6-20. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.09.043

Farzi, A., Lau, J., Ip, C. K., Qi, Y., Shi, Y.-C., Zhang, L., Tasan, R., Sperk, G., & Herzog, H. (2018). Arcuate nucleus and lateral hypothalamic CART neurons in the mouse brain exert opposing effects on energy expenditure. *ELife*, *7*, e36494. https://doi.org/10.7554/eLife.36494

Fawcett, T. W., & Frankenhuis, W. E. (2015). Adaptive explanations for sensitive windows in development. *Frontiers in Zoology*, *12 Suppl 1*, S3. https://doi.org/10.1186/1742-9994-12-S1-S3

Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(6), 446-457. https://doi.org/10.1038/nrn2649

Ferguson, J. M. (2001). *SSRI Antidepressant Medications : Adverse Effects and Tolerability*. 6.

Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Ridder, E. M., & Beautrais, A. L. (2005). Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Archives of General Psychiatry*, *62*(1), 66-72. https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.1.66

Fichman, L., Koestner, R., & Zuroff, D. C. (1994). Depressive styles in adolescence : Assessment, relation to social functioning, and developmental trends. *Journal of Youth and Adolescence*, *23*(3), 315-330. https://doi.org/10.1007/BF01536722

Fisher, M., Mellon, S. H., Wolkowitz, O., & Vinogradov, S. (2016). Neuroscience-informed auditory training in schizophrenia : A final report of the effects on cognition and serum brain-derived neurotrophic factor. *Schizophrenia Research: Cognition*, *3*, 1-7. https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.10.006

Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, *29*(6), 683-695. https://doi.org/10.1002/hbm.20426

Fitzsimons, C. P., Herbert, J., Schouten, M., Meijer, O. C., Lucassen, P. J., & Lightman, S. (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. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.05.001

Flament, M. F., Cohen, D., Choquet, M., Jeammet, P., & Ledoux, S. (2001). Phenomenology, psychosocial correlates, and treatment seeking in major depression and dysthymia of adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*(9),

1070-1078. https://doi.org/10.1097/00004583-200109000-00016
Fletcher, J. M. (2008). Adolescent depression : Diagnosis, treatment, and educational attainment. *Health Economics*, *17*(11), 1215-1235. https://doi.org/10.1002/hec.1319
Flores-Ramirez, F. J., Parise, L. F., Alipio, J. B., Garcia-Carachure, I., Castillo, S. A., Rodriguez, M., Themman, A., Lira, O., Preciado-Piña, J., & Iñiguez, S. D. (2019). Adolescent fluoxetine history impairs spatial memory in adult male, but not female, C57BL/6 mice. *Journal of Affective Disorders*, *249*, 347-356. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.051
Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1986). Stress-processes and depressive symptomatology. *Journal of Abnormal Psychology*, *95*(2), 107-113. https://doi.org/10.1037//0021-843x.95.2.107
Fond, G., Lancon, C., Auquier, P., & Boyer, L. (2019). [Prevalence of major depression in France in the general population and in specific populations from 2000 to 2018 : A systematic review of the literature]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, *48*(4), 365-375. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.12.004
Fone, K. C. F., & Porkess, M. V. (2008). Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(6), 1087-1102. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.003
Forbes, E. E., & Dahl, R. E. (2005). Neural systems of positive affect : Relevance to understanding child and adolescent depression? *Development and Psychopathology*, *17*(3), 827-850. https://doi.org/10.1017/S095457940505039X
Forbes, E. E., Hariri, A. R., Martin, S. L., Silk, J. S., Moyles, D. L., Fisher, P. M., Brown, S. M., Ryan, N. D., Birmaher, B., Axelson, D. A., & Dahl, R. E. (2009). Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *166*(1), 64-73. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081336
Forbes, E. E., Phillips, M. L., Silk, J. S., Ryan, N. D., & Dahl, R. E. (2011). Neural Systems of Threat Processing in Adolescents : Role of Pubertal Maturation and Relation to Measures of Negative Affect. *Developmental Neuropsychology*, *36*(4), 429-452. https://doi.org/10.1080/87565641.2010.550178
Forkosh, O., Karamihalev, S., Roeh, S., Alon, U., Anpilov, S., Touma, C., Nussbaumer, M., Flachskamm, C., Kaplick, P. M., Shemesh, Y., & Chen, A. (2019). Identity domains capture individual differences from across the behavioral repertoire. *Nature Neuroscience*, *22*(12), 2023-2028. https://doi.org/10.1038/s41593-019-0516-y
Fortenberry, J. D. (2013). Puberty and adolescent sexuality. *Hormones and Behavior*, *64*(2), 280-287. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.03.007
Foster, J. A., & MacQueen, G. (2008). Neurobiological factors linking personality traits and major depression. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *53*(1), 6-13. https://doi.org/10.1177/070674370805300103
Fox, C. L., & Butler, I. (2009). Evaluating the effectiveness of a school-based counselling service in the UK. *British Journal of Guidance & Counselling*, *37*(2), 95-106. https://doi.org/10.1080/03069880902728598
Fox, M. E., & Lobo, M. K. (2019). The molecular and cellular mechanisms of depression : A focus on reward circuitry. *Molecular Psychiatry*, *24*(12), 1798-1815. https://doi.org/10.1038/s41380-019-0415-3
Francis, T. C., Chandra, R., Friend, D. M., Finkel, E., Dayrit, G., Miranda, J., Brooks, J. M., Iñiguez, S. D., O'Donnell, P., Kravitz, A., & Lobo, M. K. (2015). Nucleus Accumbens Medium Spiny Neuron Subtypes Mediate Depression-Related Outcomes to Social Defeat Stress. *Biological Psychiatry*, *77*(3), 212-222. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.021
Freis, E. D. (1954). Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *The New England Journal of Medicine*, *251*(25), 1006-1008. https://doi.org/10.1056/NEJM195412162512504

Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Born, C., Jäger, M., Groll, C., Bottlender, R., Leinsinger, G., & Möller, H.-J. (2003). Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*, *53*(4), 338-344. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01474-9

Frye, C. A., & Wawrzycki, J. (2003). Effect of prenatal stress and gonadal hormone condition on depressive behaviors of female and male rats. *Hormones and Behavior*, *44*(4), 319-326. https://doi.org/10.1016/s0018-506x(03)00159-4

Fuhrer, R., & Rouillon, F. (1989). La version française de l'échelle Ces-D-Description et traduction de l'échelle d'auto-évaluation. *Psychiatrie et Psychobiologie*, *4*, 163-166.

Fukumoto, K., Toki, H., Iijima, M., Hashihayata, T., Yamaguchi, J.-I., Hashimoto, K., & Chaki, S. (2017). Antidepressant Potential of (R)-Ketamine in Rodent Models : Comparison with (S)-Ketamine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *361*(1), 9-16. https://doi.org/10.1124/jpet.116.239228

Fuligni, A. J., Telzer, E. H., Bower, J., Cole, S. W., Kiang, L., & Irwin, M. R. (2009). A Preliminary Study of Daily Interpersonal Stress and C-Reactive Protein Levels Among Adolescents From Latin American and European Backgrounds. *Psychosomatic Medicine*, *71*(3), 329-333. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181921b1f

Galvan, A., Hare, T., Voss, H., Glover, G., & Casey, B. j. (2007). Risk-taking and the adolescent brain : Who is at risk? *Developmental Science*, *10*(2), F8-F14. https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2006.00579.x

Garber, J., Clarke, G. N., Weersing, V. R., Beardslee, W. R., Brent, D. A., Gladstone, T. R. G., DeBar, L. L., Lynch, F. L., D'Angelo, E., Hollon, S. D., Shamseddeen, W., & Iyengar, S. (2009). Prevention of depression in at-risk adolescents : A randomized controlled trial. *JAMA*, *301*(21), 2215-2224. https://doi.org/10.1001/jama.2009.788

Gardner, M., & Steinberg, L. (2005). Peer Influence on Risk Taking, Risk Preference, and Risky Decision Making in Adolescence and Adulthood : An Experimental Study. *Developmental Psychology*, *41*(4), 625-635. https://doi.org/10.1037/0012-1649.41.4.625

Gee, D. G., Gabard-Durnam, L. J., Flannery, J., Goff, B., Humphreys, K. L., Telzer, E. H., Hare, T. A., Bookheimer, S. Y., & Tottenham, N. (2013). Early developmental emergence of human amygdala–prefrontal connectivity after maternal deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(39), 15638-15643. https://doi.org/10.1073/pnas.1307893110

Gee, D. G., Humphreys, K. L., Flannery, J., Goff, B., Telzer, E. H., Shapiro, M., Hare, T. A., Bookheimer, S. Y., & Tottenham, N. (2013). A Developmental Shift from Positive to Negative Connectivity in Human Amygdala–Prefrontal Circuitry. *Journal of Neuroscience*, *33*(10), 4584-4593. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3446-12.2013

Geipel, J., Koenig, J., Hillecke, T. K., & Resch, F. (2022). Short-term music therapy treatment for adolescents with depression – A pilot study. *The Arts in Psychotherapy*, *77*, 101874. https://doi.org/10.1016/j.aip.2021.101874

George, C., & West, M. (1999). Developmental vs. Social personality models of adult attachment and mental ill health. *British Journal of Medical Psychology*, *72*, 285-303. https://doi.org/10.1348/000711299159998

Ghafouri, S., Fathollahi, Y., Javan, M., Shojaei, A., Asgari, A., & Mirnajafi-Zadeh, J. (2016). Effect of low frequency stimulation on impaired spontaneous alternation behavior of kindled rats in Y-maze test. *Epilepsy Research*, *126*, 37-44. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.06.010

Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K., Marcus, S. M., Bhaumik, D. K., Erkens, J. A., Herings, R. M. C., & Mann, J. J. (2007). Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(9), 1356-1363. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030454

Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T.,

Evans, A. C., & Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence : A longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, *2*(10), Art. 10. https://doi.org/10.1038/13158

Gillham, J. E., Hamilton, J., Freres, D. R., Patton, K., & Gallop, R. (2006). Preventing depression among early adolescents in the primary care setting : A randomized controlled study of the Penn Resiliency Program. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *34*(2), 203-219. https://doi.org/10.1007/s10802-005-9014-7

Glover, G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery Clinics of North America*, *22*(2), 133-139, vii. https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001

Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(21), 8174-8179. https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101

Golden, S. A., Covington, H. E., Berton, O., & Russo, S. J. (2011). A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nature Protocols*, *6*(8), 1183-1191. https://doi.org/10.1038/nprot.2011.361

Goldman, L., Winget, C., Hollingshead, G. W., & Levine, S. (1973). Postweaning Development of Negative Feedback in the Pituitary-Adrenal System of the Rat. *Neuroendocrinology*, *12*(3), 199-211. https://doi.org/10.1159/000122169

Goldstein, D. S. (2010). Adrenal Responses to Stress. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *30*(8), 1433-1440. https://doi.org/10.1007/s10571-010-9606-9

Goldstein, T. R., Merranko, J., Krantz, M., Garcia, M., Franzen, P., Levenson, J., Axelson, D., Birmaher, B., & Frank, E. (2018). Early intervention for adolescents at-risk for bipolar disorder : A pilot randomized trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT). *Journal of Affective Disorders*, *235*, 348-356. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.049

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. *Physiology & Behavior*, *196*, 190-199. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.09.001

Gooding, D. C., Pflum, M. J., Fonseca-Pedero, E., & Paino, M. (2016). Assessing social anhedonia in adolescence : The ACIPS-A in a community sample. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *37*, 49-55. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.05.012

Goodwill, H. L., Manzano-Nieves, G., Gallo, M., Lee, H.-I., Oyerinde, E., Serre, T., & Bath, K. G. (2019). Early life stress leads to sex differences in development of depressive-like outcomes in a mouse model. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *44*(4), 711-720. https://doi.org/10.1038/s41386-018-0195-5

Goodyer, I., Dubicka, B., Wilkinson, P., Kelvin, R., Roberts, C., Byford, S., Breen, S., Ford, C., Barrett, B., Leech, A., Rothwell, J., White, L., & Harrington, R. (2008). A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health Technology Assessment*, *12*(14). https://doi.org/10.3310/hta12140

Goodyer, I. M. (2001). Life events : Their nature and effects. In I. M. Goodyer (Éd.), *The Depressed Child and Adolescent* (2e éd., p. 204-232). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9780511543821.009

Goodyer, I. M., Herbert, J., Tamplin, A., Secher, S. M., & Pearson, J. (1997). Short-term outcome of major depression : II. Life events, family dysfunction, and friendship difficulties as predictors of persistent disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*(4), 474-480. https://doi.org/10.1097/00004583-199704000-00009

Gorrese, A., & Andrisano-Ruggieri, R. (2013). Peer attachment and self-esteem : A meta-analytic review. *Personality and Individual Differences*, *55*, 559-568.

https://doi.org/10.1016/j.paid.2013.04.025
Gorwood, P. (2008). Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(3), 291-299. https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.3/pgorwood
Gosling, S. D. (2001). From mice to men : What can we learn about personality from animal research? *Psychological Bulletin*, *127*(1), 45-86. https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.1.45
Gotlib, I. H., & Hamilton, J. P. (2008). Neuroimaging and Depression : Current Status and Unresolved Issues. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(2), 159-163. https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00567.x
Gr, C. (2012). . . . . ., 120.
Graber, J. A., Brooks-Gunn, J., & Petersen, A. C. (2018). *Transitions Through Adolescence : Interpersonal Domains and Context*. Psychology Press.
Grace, A. A. (2016). Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(8), Art. 8. https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57
Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, *387*(10027), 1561-1572. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X
Grant, K. E., McMahon, S. D., Duffy, S. N., Taylor, J. J., & Compas, B. E. (2011). Stressors and mental health problems in childhood and adolescence. In *The handbook of stress science : Biology, psychology, and health* (p. 359-372). Springer Publishing Company.
Gray, J. R. (2001). Emotional modulation of cognitive control : Approach-withdrawal states double-dissociate spatial from verbal two-back task performance. *Journal of Experimental Psychology. General*, *130*(3), 436-452. https://doi.org/10.1037//0096-3445.130.3.436
Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., Reiss, A. L., & Schatzberg, A. F. (2007). Resting-State Functional Connectivity in Major Depression : Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biological Psychiatry*, *62*(5), 429-437. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.020
Griffith, J. M., Crawford, C. M., Oppenheimer, C. W., Young, J. F., & Hankin, B. L. (2019). Parenting and Youth Onset of Depression Across Three Years : Examining the Influence of Observed Parenting on Child and Adolescent Depressive Outcomes. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *47*(12), 1969-1980. https://doi.org/10.1007/s10802-019-00564-z
Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bermpohl, F., Niehaus, L., Boeker, H., & Northoff, G. (2008). Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment : An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, *63*(4), 369-376. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.033
Grizzell, J. A., Iarkov, A., Holmes, R., Mori, T., & Echeverria, V. (2014). Cotinine reduces depressive-like behavior, working memory deficits, and synaptic loss associated with chronic stress in mice. *Behavioural Brain Research*, *268*, 55-65. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.047
Groenink, L., Pattij, T., De Jongh, R., Van der Gugten, J., Oosting, R. S., Dirks, A., & Olivier, B. (2003). 5-HT1A receptor knockout mice and mice overexpressing corticotropin-releasing hormone in models of anxiety. *European Journal of Pharmacology*, *463*(1-3), 185-197. https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01281-0
Gross, E. F. (2009). Logging on, bouncing back : An experimental investigation of online communication following social exclusion. *Developmental Psychology*, *45*(6), 1787-1793. https://doi.org/10.1037/a0016541
Guénet, J. L. (2005). The mouse genome. *Genome Research*, *15*(12), 1729-1740. https://doi.org/10.1101/gr.3728305
Guillem, E., Pelissolo, A., Vorspan, F., Bouchez-Arbabzadeh, S., & Lépine, J.-P. (2009). [Sociodemographic profiles, addictive and mental comorbidity in cannabis users in an

outpatient specific setting]. *L'Encephale*, *35*(3), 226-233. https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.03.010

Gunlicks-Stoessel, M., Klimes-Dougan, B., VanZomeren, A., & Ma, S. (2020). Developing a data-driven algorithm for guiding selection between cognitive behavioral therapy, fluoxetine, and combination treatment for adolescent depression. *Translational Psychiatry*, *10*(1), 321. https://doi.org/10.1038/s41398-020-01005-y

Guo, G., & Tillman, K. H. (2009). Trajectories of depressive symptoms, dopamine D2 and D4 receptors, family socioeconomic status and social support in adolescence and young adulthood. *Psychiatric Genetics*, *19*(1), 14-26. https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32831219b6

Gururajan, A., Reif, A., Cryan, J. F., & Slattery, D. A. (2019). The future of rodent models in depression research. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(11), Art. 11. https://doi.org/10.1038/s41583-019-0221-6

Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity : Relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(7), 4259-4264. https://doi.org/10.1073/pnas.071043098

Guyer, A. E., Jarcho, J. M., Pérez-Edgar, K., Degnan, K. A., Pine, D. S., Fox, N. A., & Nelson, E. E. (2015). Temperament and Parenting Styles in Early Childhood Differentially Influence Neural Response to Peer Evaluation in Adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *43*(5), 863-874. https://doi.org/10.1007/s10802-015-9973-2

Guyer, A. E., Lau, J. Y. F., McClure-Tone, E. B., Parrish, J., Shiffrin, N. D., Reynolds, R. C., Chen, G., Blair, R. J. R., Leibenluft, E., Fox, N. A., Ernst, M., Pine, D. S., & Nelson, E. E. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex function during anticipated peer evaluation in pediatric social anxiety. *Archives of General Psychiatry*, *65*(11), 1303-1312. https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1303

Guyer, A. E., Silk, J. S., & Nelson, E. E. (2016). The neurobiology of the emotional adolescent : From the inside out. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *70*, 74-85. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.037

Häfner, S., Emeny, R. T., Lacruz, M. E., Baumert, J., Herder, C., Koenig, W., Thorand, B., Ladwig, K. H., & KORA Study Investigators. (2011). Association between social isolation and inflammatory markers in depressed and non-depressed individuals : Results from the MONICA/KORA study. *Brain, Behavior, and Immunity*, *25*(8), 1701-1707. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.06.017

Hägele, C., Schlagenhauf, F., Rapp, M., Sterzer, P., Beck, A., Bermpohl, F., Stoy, M., Ströhle, A., Wittchen, H.-U., Dolan, R. J., & Heinz, A. (2015). Dimensional psychiatry : Reward dysfunction and depressive mood across psychiatric disorders. *Psychopharmacology*, *232*(2), 331-341. https://doi.org/10.1007/s00213-014-3662-7

Hajszan, T., Dow, A., Warner-Schmidt, J. L., Szigeti-Buck, K., Sallam, N. L., Parducz, A., Leranth, C., & Duman, R. S. (2009). Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biological Psychiatry*, *65*(5), 392-400. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.031

Hakulinen, C., Elovainio, M., Pulkki-Råback, L., Virtanen, M., Kivimäki, M., & Jokela, M. (2015). PERSONALITY AND DEPRESSIVE SYMPTOMS : INDIVIDUAL PARTICIPANT META-ANALYSIS OF 10 COHORT STUDIES. *Depression and Anxiety*, *32*(7), 461-470. https://doi.org/10.1002/da.22376

Hall, L. M. J., Klimes-Dougan, B., Hunt, R. H., Thomas, K. M., Houri, A., Noack, E., Mueller, B. A., Lim, K. O., & Cullen, K. R. (2014). An fMRI study of emotional face processing in adolescent major depression. *Journal of Affective Disorders*, *168*, 44-50. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.037

Haller, J., Fuchs, E., Halász, J., & Makara, G. B. (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 Research Bulletin*, *50*(1), 33-39. https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00087-8

Hall-Flavin, D. K., Winner, J. G., Allen, J. D., Jordan, J. J., Nesheim, R. S., Snyder, K. A., Drews, M. S., Eisterhold, L. L., Biernacka, J. M., & Mrazek, D. A. (2012). Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Translational Psychiatry*, *2*, e172. https://doi.org/10.1038/tp.2012.99

Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder : A meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *The American Journal of Psychiatry*, *169*(7), 693-703. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071105

Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2008). Neural Substrates of Increased Memory Sensitivity for Negative Stimuli in Major Depression. *Biological Psychiatry*, *63*(12), 1155-1162. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.12.015

Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder : A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, *13*(11), 993-1000. https://doi.org/10.1038/mp.2008.57

Hammen, C. (1991). Generation of stress in the course of unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*(4), 555-561. https://doi.org/10.1037//0021-843x.100.4.555

Hammen, C. L., Burge, D., Daley, S. E., Davila, J., Paley, B., & Rudolph, K. D. (1995). Interpersonal attachment cognitions and prediction of symptomatic responses to interpersonal stress. *Journal of Abnormal Psychology*, *104*, 436-443. https://doi.org/10.1037/0021-843X.104.3.436

Han, X., Li, N., Xue, X., Shao, F., & Wang, W. (2012). Early social isolation disrupts latent inhibition and increases dopamine D2 receptor expression in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of adult rats. *Brain Research*, *1447*, 38-43. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.01.058

Hankin, B. L. (2006). Adolescent depression : Description, causes, and interventions. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *8*(1), 102-114. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.10.012

Hankin, B. L. (2008). Stability of Cognitive Vulnerabilities to Depression : A Short-Term Prospective Multiwave Study. *Journal of abnormal psychology*, *117*(2), 324-333. https://doi.org/10.1037/0021-843X.117.2.324

Hankin, B. L. (2015). Depression from childhood through adolescence : Risk mechanisms across multiple systems and levels of analysis. *Current opinion in psychology*, *4*, 13-20. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.01.003

Hankin, B. L., & Abramson, L. Y. (1999). Development of gender differences in depression : Description and possible explanations. *Annals of Medicine*, *31*(6), 372-379. https://doi.org/10.3109/07853899908998794

Hankin, B. L., Abramson, L. Y., Miller, N., & Haeffel, G. J. (2004). Cognitive vulnerability-stress theories of depression : Examining affective specificity in the prediction of depression versus anxiety in three prospective studies. *Cognitive Therapy and Research*, *28*(3), 309-345. https://doi.org/10.1023/B:COTR.0000031805.60529.0dISTEX

Hankin, B. L., Abramson, L. Y., & Siler, M. (2001). A Prospective Test of the Hopelessness Theory of Depression in Adolescence. *Cognitive Therapy and Research*, *25*(5), 607-632. https://doi.org/10.1023/A:1005561616506

Hanson, J. L., Albert, W. D., Skinner, A. T., Shen, S. H., Dodge, K. A., & Lansford, J. E. (2019). Resting state coupling between the amygdala and ventromedial prefrontal cortex is related to household income in childhood and indexes future psychological vulnerability to stress. *Development and Psychopathology*, *31*(3), 1053-1066. https://doi.org/10.1017/S0954579419000592

Hao, Y., Ge, H., Sun, M., & Gao, Y. (2019). Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(19), Art. 19. https://doi.org/10.3390/ijms20194827

Hare, T. A., Camerer, C. F., & Rangel, A. (2009). Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science (New York, N.Y.)*, *324*(5927), 646-648. https://doi.org/10.1126/science.1168450

Harkness, K. L., Bruce, A. E., & Lumley, M. N. (2006). The role of childhood abuse and neglect in the sensitization to stressful life events in adolescent depression. *Journal of Abnormal Psychology*, *115*, 730-741. https://doi.org/10.1037/0021-843X.115.4.730

Harkness, K. L., Stewart, J. G., & Wynne-Edwards, K. E. (2011). Cortisol reactivity to social stress in adolescents : Role of depression severity and child maltreatment. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(2), 173-181. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.07.006

Harnishfeger, K. K., & Bjorklund, D. F. (1993). The Ontogeny of Inhibition Mechanisms : A Renewed Approach to Cognitive Development. In M. L. Howe & R. Pasnak (Éds.), *Emerging Themes in Cognitive Development : Volume I: Foundations* (p. 28-49). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-9220-0_2

Harris, E. P., McGovern, A. J., Melo, T. G., Barron, A., Nolan, Y. M., & O'Leary, O. F. (2022). Juvenile stress exerts sex-independent effects on anxiety, antidepressant-like behaviours and dopaminergic innervation of the prelimbic cortex in adulthood and does not alter hippocampal neurogenesis. *Behavioural Brain Research*, *421*, 113725. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113725

Harvey, B. H., Regenass, W., Dreyer, W., & Möller, M. (2019). Social isolation rearing-induced anxiety and response to agomelatine in male and female rats : Role of corticosterone, oxytocin, and vasopressin. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *33*(5), 640-646. https://doi.org/10.1177/0269881119826783

Hashimoto, K., Sawa, A., & Iyo, M. (2007). Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biological Psychiatry*, *62*(11), 1310-1316. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.017

Hasler, G., Neumeister, A., van der Veen, J. W., Tumonis, T., Bain, E. E., Shen, J., Drevets, W. C., & Charney, D. S. (2005). Normal prefrontal gamma-aminobutyric acid levels in remitted depressed subjects determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biological Psychiatry*, *58*(12), 969-973. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.017

Hasler, G., Pine, D. S., Kleinbaum, D. G., Gamma, A., Luckenbaugh, D., Ajdacic, V., Eich, D., Rössler, W., & Angst, J. (2005). Depressive symptoms during childhood and adult obesity : The Zurich Cohort Study. *Molecular Psychiatry*, *10*(9), 842-850. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001671

Hastings, R. S., Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Arango, V., & Mann, J. J. (2004). Volumetric Analysis of the Prefrontal Cortex, Amygdala, and Hippocampus in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, *29*(5), Art. 5. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300371

Hau, J. (2008). Animal Models for Human Diseases. In P. M. Conn (Éd.), *Sourcebook of Models for Biomedical Research* (p. 3-8). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-285-4_1

Hayase, T. (2011). Depression-related anhedonic behaviors caused by immobilization stress : A comparison with nicotine-induced depression-like behavioral alterations and effects of nicotine and/or « antidepressant » drugs. *The Journal of Toxicological Sciences*, *36*(1), 31-41. https://doi.org/10.2131/jts.36.31

Hazell, P., O'Connell, D., Heathcote, D., & Henry, D. (2002). Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*, CD002317. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002317

He, J., & Crews, F. T. (2007). Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence

to adulthood. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *86*(2), 327-333. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.11.003

Health, N. C. C. for M. (2005). Depression in children and young people : Identification and management in primary, community and secondary care. In *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) : Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK71304/

Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, *54*(12), 1389-1398. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00465-7

Heller, A. S., Johnstone, T., Shackman, A. J., Light, S. N., Peterson, M. J., Kolden, G. G., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2009). Reduced capacity to sustain positive emotion in major depression reflects diminished maintenance of fronto-striatal brain activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(52), 22445-22450. https://doi.org/10.1073/pnas.0910651106

Hengartner, M. P., & Yamanaka-Altenstein, M. (2017). Personality, Psychopathology, and Psychotherapy : A Pre-specified Analysis Protocol for Confirmatory Research on Personality-Psychopathology Associations in Psychotherapy Outpatients. *Frontiers in Psychiatry*, *8*, 9. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00009

Henn, F. A., & Vollmayr, B. (2005). Stress models of depression : Forming genetically vulnerable strains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*(4-5), 799-804. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.019

Henry, C., Kabbaj, M., Simon, H., Le Moal, M., & Maccari, S. (1994). Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *Journal of Neuroendocrinology*, *6*(3), 341-345. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1994.tb00591.x

Hepgul, N., Cattaneo, A., Agarwal, K., Baraldi, S., Borsini, A., Bufalino, C., Forton, D. M., Mondelli, V., Nikkheslat, N., Lopizzo, N., Riva, M. A., Russell, A., Hotopf, M., & Pariante, C. M. (2016). Transcriptomics in Interferon-α-Treated Patients Identifies Inflammation-, Neuroplasticity- and Oxidative Stress-Related Signatures as Predictors and Correlates of Depression. *Neuropsychopharmacology*, *41*(10), Art. 10. https://doi.org/10.1038/npp.2016.50

Herman, J. P., & Tasker, J. G. (2016). Paraventricular Hypothalamic Mechanisms of Chronic Stress Adaptation. *Frontiers in Endocrinology*, *7*, 137. https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00137

Hersey, M., Hashemi, P., & Reagan, L. P. (2022). Integrating the monoamine and cytokine hypotheses of depression : Is histamine the missing link? *European Journal of Neuroscience*, *55*(9-10), 2895-2911. https://doi.org/10.1111/ejn.15392

Herzberg, M. P., McKenzie, K. J., Hodel, A. S., Hunt, R. H., Mueller, B. A., Gunnar, M. R., & Thomas, K. M. (2021). Accelerated maturation in functional connectivity following early life stress : Circuit specific or broadly distributed? *Developmental Cognitive Neuroscience*, *48*, 100922. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100922

Hetrick, S., Merry, S., McKenzie, J., Sindahl, P., & Proctor, M. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*, CD004851. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004851.pub2

Hett, D., Rogers, J., Humpston, C., & Marwaha, S. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Depression in Adolescence : A Systematic Review. *Journal of Affective Disorders*, *278*, 460-469. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.058

Hettema, J. M. (2008). What is the genetic relationship between anxiety and depression? *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, *148C*(2), 140-146. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30171

Hikida, T., Kimura, K., Wada, N., Funabiki, K., & Nakanishi, S. (2010). Distinct roles of synaptic

transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron*, *66*(6), 896-907. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.011

Hill, M. N., Hellemans, K. G. C., Verma, P., Gorzalka, B. B., & Weinberg, J. (2012). Neurobiology of chronic mild stress : Parallels to major depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(9), 2085-2117. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.001

Hilz, M. J., Devinsky, O., Szczepanska, H., Borod, J. C., Marthol, H., & Tutaj, M. (2006). Right ventromedial prefrontal lesions result in paradoxical cardiovascular activation with emotional stimuli. *Brain*, *129*(12), 3343-3355. https://doi.org/10.1093/brain/awl299

Himmler, B. T., Pellis, S. M., & Kolb, B. (2013). Juvenile play experience primes neurons in the medial prefrontal cortex to be more responsive to later experiences. *Neuroscience Letters*, *556*, 42-45. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.061

Holma, K. M., Holma, I. A. K., Melartin, T. K., Rytsälä, H. J., & Isometsä, E. T. (2008). Long-Term Outcome of Major Depressive Disorder in Psychiatric Patients Is Variable. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(2), 10742. https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/long-term-outcome-major-depressive-disorder-psychiatric/

Holmes, P. V. (2003). Rodent Models of Depression : Reexamining Validity Without Anthropomorphic Inference. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, *15*(2). https://doi.org/10.1615/CritRevNeurobiol.v15.i2.30

Horowitz, J. L., & Garber, J. (2006). The prevention of depressive symptoms in children and adolescents : A meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *74*(3), 401-415. https://doi.org/10.1037/0022-006X.74.3.401

Horwitz, A. G., Hill, R. M., & King, C. A. (2011). Specific coping behaviors in relation to adolescent depression and suicidal ideation. *Journal of Adolescence*, *34*(5), 1077-1085. https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2010.10.004

Hozumi, S., Nakagawasai, O., Tan-No, K., Niijima, F., Yamadera, F., Murata, A., Arai, Y., Yasuhara, H., & Tadano, T. (2003). Characteristics of changes in cholinergic function and impairment of learning and memory-related behavior induced by olfactory bulbectomy. *Behavioural Brain Research*, *138*(1), 9-15. https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00183-3

Hu, C., Luo, Y., Wang, H., Kuang, S., Liang, G., Yang, Y., Mai, S., & Yang, J. (2017). Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *PloS One*, *12*(9), e0185129. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185129

Huang, H., Fan, X., Williamson, D. E., & Rao, U. (2011). White matter changes in healthy adolescents at familial risk for unipolar depression : A diffusion tensor imaging study. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *36*(3), 684-691. https://doi.org/10.1038/npp.2010.199

Huang, P., Li, C., Fu, T., Zhao, D., Yi, Z., Lu, Q., Guo, L., & Xu, X. (2015). Flupirtine attenuates chronic restraint stress-induced cognitive deficits and hippocampal apoptosis in male mice. *Behavioural Brain Research*, *288*, 1-10. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.004

Huerre, P. (2001). L'histoire de l'adolescence : Rôles et fonctions d'un artifice. *Journal francais de psychiatrie*, *14*(3), 6-8. https://www.cairn.info/revue-journal-francais-de-psychiatrie-2001-3-page-6.htm

Hueston, C. M., Cryan, J. F., & Nolan, Y. M. (2017). Stress and adolescent hippocampal neurogenesis : Diet and exercise as cognitive modulators. *Translational Psychiatry*, *7*(4), e1081. https://doi.org/10.1038/tp.2017.48

Hulvershorn, L. A., Cullen, K., & Anand, A. (2011). Toward dysfunctional connectivity : A review of neuroimaging findings in pediatric major depressive disorder. *Brain Imaging and Behavior*, *5*(4), 307-328. https://doi.org/10.1007/s11682-011-9134-3

Iadarola, N. D., Niciu, M. J., Richards, E. M., Vande Voort, J. L., Ballard, E. D., Lundin, N. B., Nugent, A. C., Machado-Vieira, R., & Zarate, C. A. (2015). Ketamine and other N-methyl-D-

aspartate receptor antagonists in the treatment of depression : A perspective review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, *6*(3), 97-114. https://doi.org/10.1177/2040622315579059

Ieraci, A., Mallei, A., & Popoli, M. (2016). Social Isolation Stress Induces Anxious-Depressive-Like Behavior and Alterations of Neuroplasticity-Related Genes in Adult Male Mice. *Neural Plasticity*, *2016*, 6212983. https://doi.org/10.1155/2016/6212983

Iino, Y., Sawada, T., Yamaguchi, K., Tajiri, M., Ishii, S., Kasai, H., & Yagishita, S. (2020). Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature*, *579*(7800), 555-560. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2115-1

Ingram, R. E., Miranda, J., & Segal, Z. V. (1998). *Cognitive vulnerability to depression* (p. xiii, 330). Guilford Press.

Iñiguez, S. D., Riggs, L. M., Nieto, S. J., Dayrit, G., Zamora, N. N., Shawhan, K. L., Cruz, B., & Warren, B. L. (2014). Social defeat stress induces a depression-like phenotype in adolescent male c57BL/6 mice. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, *17*(3), 247-255. https://doi.org/10.3109/10253890.2014.910650

Irie, F., Masaki, K. H., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Ross, G. W., Taaffe, D. R., Launer, L. J., & White, L. R. (2008). Apolipoprotein E ε4 Allele Genotype and the Effect of Depressive Symptoms on the Risk of Dementia in Men. *Archives of general psychiatry*, *65*(8), 906-912. https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.8.906

IsHak, W. W., Greenberg, J. M., Balayan, K., Kapitanski, N., Jeffrey, J., Fathy, H., Fakhry, H., & Rapaport, M. H. (2011). Quality of life : The ultimate outcome measure of interventions in major depressive disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, *19*(5), 229-239. https://doi.org/10.3109/10673229.2011.614099

Isingrini, E., Camus, V., Le Guisquet, A.-M., Pingaud, M., Devers, S., & Belzung, C. (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*(4), e10404. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010404

JACKSON, S. W. (1986). *Melancholia and Depression : From Hippocratic Times to Modern Times*. Yale University Press. https://doi.org/10.2307/j.ctt1xp3stn

Jacobs, B. L., van Praag, H., & Gage, F. H. (2000). Adult brain neurogenesis and psychiatry : A novel theory of depression. *Molecular Psychiatry*, *5*(3), 262-269. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000712

Janowsky, D. S., Overstreet, D. H., & Nurnberger, J. I. (1994). Is cholinergic sensitivity a genetic marker for the affective disorders? *American Journal of Medical Genetics*, *54*(4), 335-344. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320540412

Jarcho, M. R., Massner, K. J., Eggert, A. R., & Wichelt, E. L. (2016). Behavioral and physiological response to onset and termination of social instability in female mice. *Hormones and Behavior*, *78*, 135-140. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.11.004

Jaworska, N., Yang, X.-R., Knott, V., & MacQueen, G. (2015). A review of fMRI studies during visual emotive processing in major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *16*(7), 448-471. https://doi.org/10.3109/15622975.2014.885659

Jennings, K. A., Loder, M. K., Sheward, W. J., Pei, Q., Deacon, R. M. J., Benson, M. A., Olverman, H. J., Hastie, N. D., Harmar, A. J., Shen, S., & Sharp, T. (2006). Increased expression of the 5-HT transporter confers a low-anxiety phenotype linked to decreased 5-HT transmission. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(35), 8955-8964. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5356-05.2006

Jia, N., Li, Q., Sun, H., Song, Q., Tang, G., Sun, Q., Wang, W., Chen, R., Li, H., & Zhu, Z. (2015). Alterations of Group I mGluRs and BDNF Associated with Behavioral Abnormity in Prenatally Stressed Offspring Rats. *Neurochemical Research*, *40*(5), 1074-1082. https://doi.org/10.1007/s11064-015-1565-6

Jiang, J., Morgan, D. A., Cui, H., & Rahmouni, K. (2020). Activation of hypothalamic AgRP and POMC neurons evokes disparate sympathetic and cardiovascular responses. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *319*(5), H1069-H1077. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00411.2020

Jiang, J., Zhao, Y.-J., Hu, X.-Y., Du, M.-Y., Chen, Z.-Q., Wu, M., Li, K.-M., Zhu, H.-Y., Kumar, P., & Gong, Q.-Y. (2017). Microstructural brain abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder : A systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *42*(3), 150-163. https://doi.org/10.1503/jpn.150341

Joeyen-Waldorf, J., Edgar, N., & Sibille, E. (2009). The roles of sex and serotonin transporter levels in age- and stress-related emotionality in mice. *Brain Research*, *1286*, 84-93. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.079

Johnston, B. A., Tolomeo, S., Gradin, V., Christmas, D., Matthews, K., & Steele, J. D. (2015). Failure of hippocampal deactivation during loss events in treatment-resistant depression. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(Pt 9), 2766-2776. https://doi.org/10.1093/brain/awv177

Johnston, L. D., Miech, R. A., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., Schulenberg, J. E., & Patrick, M. E. (2019). Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use, 1975-2018 : Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use. In *Institute for Social Research*. Institute for Social Research. https://eric.ed.gov/?id=ED594190

Johnstone, T., van Reekum, C. M., Urry, H. L., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2007). Failure to regulate : Counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(33), 8877-8884. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007

Joiner, T. E., Katz, J., & Lew, A. (1999). Harbingers of Depressotypic Reassurance Seeking : Negative Life Events, Increased Anxiety, and Decreased Self-Esteem. *Personality and Social Psychology Bulletin*, *25*(5), 632-639. https://doi.org/10.1177/0146167299025005008

Joiner, T. E., Metalsky, G. I., Gencoz, F., & Gencoz, T. (2001). The Relative Specificity of Excessive Reassurance-Seeking to Depressive Symptoms and Diagnoses Among Clinical Samples of Adults and Youth. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *23*(1), 35-41. https://doi.org/10.1023/A:1011039406970

Joormann, J., & Stanton, C. H. (2016). Examining emotion regulation in depression : A review and future directions. *Behaviour Research and Therapy*, *86*, 35-49. https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.07.007

Kabbaj, M. (2004). Neurobiological bases of individual differences in emotional and stress responsiveness : High responders-low responders model. *Archives of Neurology*, *61*(7), 1009-1012. https://doi.org/10.1001/archneur.61.7.1009

Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015a). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder : A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*, *72*(6), 603-611. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071

Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015b). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder : A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*, *72*(6), 603-611. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071

Kaiser, T., & Feng, G. (2015). Modeling psychiatric disorders for developing effective treatments. *Nature Medicine*, *21*(9), Art. 9. https://doi.org/10.1038/nm.3935

Kambeitz, J., Cabral, C., Sacchet, M. D., Gotlib, I. H., Zahn, R., Serpa, M. H., Walter, M., Falkai, P., & Koutsouleris, N. (2017). Detecting Neuroimaging Biomarkers for Depression : A Meta-analysis of Multivariate Pattern Recognition Studies. *Biological Psychiatry*, *82*(5), 330-338. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.10.028

Kandel, D. B., & Davies, M. (1982). Epidemiology of depressive mood in adolescents : An empirical study. *Archives of General Psychiatry*, *39*(10), 1205-1212. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290100065011

Kane, L., & Ismail, N. (2017). Puberty as a vulnerable period to the effects of immune challenges : Focus on sex differences. *Behavioural Brain Research*, *320*, 374-382. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.006

Kaplan, G., Leite-Morris, K., Wang, L., Rumbika, K., Heinrichs, S., Zeng, X., Wu, L., Arena, D., & Teng, Y. (2017). PATHOPHYSIOLOGICAL BASES OF COMORBIDITY : TBI AND PTSD. *Journal of Neurotrauma*, *35*. https://doi.org/10.1089/neu.2016.4953

Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., & Sen, S. (2011). The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited : Evidence of genetic moderation. *Archives of General Psychiatry*, *68*(5), 444-454. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.189

Karim, H. T., Andreescu, C., Tudorascu, D., Smagula, S. F., Butters, M. A., Karp, J. F., Reynolds, C., & Aizenstein, H. J. (2017). Intrinsic functional connectivity in late-life depression : Trajectories over the course of pharmacotherapy in remitters and non-remitters. *Molecular Psychiatry*, *22*(3), 450-457. https://doi.org/10.1038/mp.2016.55

Kazlauckas, V., Schuh, J., Dall'Igna, O. P., Pereira, G. S., Bonan, C. D., & Lara, D. R. (2005). Behavioral and cognitive profile of mice with high and low exploratory phenotypes. *Behavioural Brain Research*, *162*(2), 272-278. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.03.021

Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., & Phillips, M. L. (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, *58*(11), 843-853. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.019

Keenan, W. T., Fernandez, D. C., Shumway, L. J., Zhao, H., & Hattar, S. (2017). Eye-Drops for Activation of DREADDs. *Frontiers in Neural Circuits*, *11*, 93. https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00093

Keenan-Miller, D., Hammen, C. L., & Brennan, P. A. (2007). Health outcomes related to early adolescent depression. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, *41*(3), 256-262. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2007.03.015

Kellough, J. L., Beevers, C. G., Ellis, A. J., & Wells, T. T. (2008). Time course of selective attention in clinically depressed young adults : An eye tracking study. *Behaviour Research and Therapy*, *46*(11), 1238-1243. https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.07.004

Kelly, K., Posternak, M., & Alpert, J. E. (2008). Toward achieving optimal response : Understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(4), 409-418.

Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafò, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., & Williams, S. C. R. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, *68*(7), 675-690. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.60

Kendler, K. S., & Gardner, C. O. (2011). A longitudinal etiologic model for symptoms of anxiety and depression in women. *Psychological medicine*, *41*(10), 2035-2045. https://doi.org/10.1017/S0033291711000225

Kendler, K. S., & Halberstadt, L. J. (2013). The road not taken : Life experiences in monozygotic twin pairs discordant for major depression. *Molecular Psychiatry*, *18*(9), Art. 9. https://doi.org/10.1038/mp.2012.55

Kendler, K. S., Kuhn, J., & Prescott, C. A. (2004). The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(4), 631-636. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.631

Kendler, K. S., Thornton, L. M., & Gardner, C. O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women : An evaluation of the « kindling »

hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(8), 1243-1251. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1243

Kennard, B., Silva, S., Vitiello, B., Curry, J., Kratochvil, C., Simons, A., Hughes, J., Feeny, N., Weller, E., Sweeney, M., Reinecke, M., Pathak, S., Ginsburg, G., Emslie, G., March, J., & TADS Team. (2006). Remission and residual symptoms after short-term treatment in the Treatment of Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*(12), 1404-1411. https://doi.org/10.1097/01.chi.0000242228.75516.21

Kerestes, R., Davey, C. G., Stephanou, K., Whittle, S., & Harrison, B. J. (2014). Functional brain imaging studies of youth depression : A systematic review. *NeuroImage. Clinical*, *4*, 209-231. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.11.009

Kerestes, R., Ladouceur, C. D., Meda, S., Nathan, P. J., Blumberg, H. P., Maloney, K., Ruf, B., Saricicek, A., Pearlson, G. D., Bhagwagar, Z., & Phillips, M. L. (2012). Abnormal prefrontal activity subserving attentional control of emotion in remitted depressed patients during a working memory task with emotional distracters. *Psychological Medicine*, *42*(1), 29-40. https://doi.org/10.1017/S0033291711001097

Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, *48*, 191-214. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.191

Kessler, R. C., Avenevoli, S., Costello, J., Green, J. G., Gruber, M. J., McLaughlin, K. A., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Merikangas, K. R. (2012). Severity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Archives of General Psychiatry*, *69*(4), 381-389. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1603

Keyes, C. L. M., Dhingra, S. S., & Simoes, E. J. (2010). Change in level of positive mental health as a predictor of future risk of mental illness. *American Journal of Public Health*, *100*(12), 2366-2371. https://doi.org/10.2105/AJPH.2010.192245

Kilford, E. J., Garrett, E., & Blakemore, S.-J. (2016). The development of social cognition in adolescence : An integrated perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *70*, 106-120. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.016

Kim, K.-S., & Han, P.-L. (2006). Optimization of chronic stress paradigms using anxiety- and depression-like behavioral parameters. *Journal of Neuroscience Research*, *83*(3), 497-507. https://doi.org/10.1002/jnr.20754

Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Solomon, K. M., Marchante, A. N., & Whalen, P. J. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala : From normal emotion to pathological anxiety. *Behavioural Brain Research*, *223*(2), 403-410. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.025

Kim, S.-Y., Stewart, R., Bae, K.-Y., Kim, S.-W., Shin, I.-S., Hong, Y. J., Ahn, Y., Jeong, M. H., Yoon, J.-S., & Kim, J.-M. (2016). Influences of the Big Five personality traits on the treatment response and longitudinal course of depression in patients with acute coronary syndrome : A randomised controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, *203*, 38-45. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.071

Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder : Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of General Psychiatry*, *60*(7), 709-717. https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.709

King, C. A., Hovey, J. D., Brand, E., & Ghaziuddin, N. (1997). Prediction of positive outcomes for adolescent psychiatric inpatients. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*(10), 1434-1442. https://doi.org/10.1097/00004583-199710000-00026

Kisko, T. M., Himmler, B. T., Himmler, S. M., Euston, D. R., & Pellis, S. M. (2015). Are 50-kHz calls used as play signals in the playful interactions of rats? II. Evidence from the effects of

devocalization. *Behavioural Processes*, *111*, 25-33. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2014.11.011

Klein, D. N., Kotov, R., & Bufferd, S. J. (2011). Personality and depression : Explanatory models and review of the evidence. *Annual Review of Clinical Psychology*, *7*, 269-295. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032210-104540

Klein, D. N., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (1997). Psychosocial characteristics of adolescents with a past history of dysthymic disorder : Comparison with adolescents with past histories of major depressive and non-affective disorders, and never mentally ill controls. *Journal of Affective Disorders*, *42*(2), 127-135. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(96)01403-6

Klein, D. N., Shankman, S. A., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (2009). Subthreshold depressive disorder in adolescents : Predictors of escalation to full-syndrome depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *48*(7), 703-710. https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181a56606

Klimes-Dougan, B., Eberly, L. E., Schreiner, M. W., Kurkiewicz, P., Houri, A., Schlesinger, A., Thomas, K. M., Mueller, B. A., Lim, K. O., & Cullen, K. R. (2014). Multilevel assessment of the neurobiological threat system in depressed adolescents : Interplay between the limbic system and hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Development and Psychopathology*, *26*(4pt2), 1321-1335. https://doi.org/10.1017/S0954579414001059

Klimstra, T. A., Akse, J., Hale, W. W., Raaijmakers, Q. A. W., & Meeus, W. H. J. (2010). Longitudinal associations between personality traits and problem behavior symptoms in adolescence. *Journal of Research in Personality*, *44*(2), 273-284. https://doi.org/10.1016/j.jrp.2010.02.004

Klomek, A. B., & Mufson, L. (2006). Interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *15*(4), 959-975, ix. https://doi.org/10.1016/j.chc.2006.05.005

Klomp, A., Václavů, L., Meerhoff, G. F., Reneman, L., & Lucassen, P. J. (2014). Effects of chronic fluoxetine treatment on neurogenesis and tryptophan hydroxylase expression in adolescent and adult rats. *PloS One*, *9*(5), e97603. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097603

Knappe, S., Sasagawa, S., & Creswell, C. (2015). Developmental Epidemiology of Social Anxiety and Social Phobia in Adolescents. In K. Ranta, A. M. La Greca, L.-J. Garcia-Lopez, & M. Marttunen (Éds.), *Social Anxiety and Phobia in Adolescents : Development, Manifestation and Intervention Strategies* (p. 39-70). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16703-9_3

Koenig, J., Parzer, P., Haigis, N., Liebemann, J., Jung, T., Resch, F., & Kaess, M. (2021). Effects of acute transcutaneous vagus nerve stimulation on emotion recognition in adolescent depression. *Psychological Medicine*, *51*(3), 511-520. https://doi.org/10.1017/S0033291719003490

Kokka, I., Chrousos, G. P., Darviri, C., & Bacopoulou, F. (2022). Measuring Adolescent Chronic Stress : A Review of Established Biomarkers and Psychometric Instruments. *Hormone Research in Paediatrics*. https://doi.org/10.1159/000522387

Komori, T., Makinodan, M., & Kishimoto, T. (2019). Social status and modern-type depression : A review. *Brain and Behavior*, *9*(12), e01464. https://doi.org/10.1002/brb3.1464

Koolschijn, P. C. M. P., van Haren, N. E. M., Lensvelt-Mulders, G. J. L. M., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder : A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, *30*(11), 3719-3735. https://doi.org/10.1002/hbm.20801

Kovacs, M., Obrosky, D. S., & Sherrill, J. (2003). Developmental changes in the phenomenology of depression in girls compared to boys from childhood onward. *Journal of Affective Disorders*, *74*(1), 33-48. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00429-9

Kowalewski, K., McLennan, J. D., & McGrath, P. J. (2011). A Preliminary Investigation of Wait

Times for Child and Adolescent Mental Health Services in Canada. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *20*(2), 112-119. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085670/

Kozareva, D. A., Cryan, J. F., & Nolan, Y. M. (2019). Born this way : Hippocampal neurogenesis across the lifespan. *Aging Cell*, *18*(5), e13007. https://doi.org/10.1111/acel.13007

Kozareva, D. A., O'Leary, O. F., Cryan, J. F., & Nolan, Y. M. (2018). Deletion of TLX and social isolation impairs exercise-induced neurogenesis in the adolescent hippocampus. *Hippocampus*, *28*(1), 3-11. https://doi.org/10.1002/hipo.22805

Kraeuter, A.-K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *1916*, 105-111. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_10

Kravitz, A. V., Tye, L. D., & Kreitzer, A. C. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nature Neuroscience*, *15*(6), Art. 6. https://doi.org/10.1038/nn.3100

Krishnan, V., Han, M.-H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., LaPlant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D. C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T. A., Neve, R. L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A. J., Self, D. W., … Nestler, E. J. (2007). Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell*, *131*(2), 391-404. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.018

Krueger, R. F. (1999). Personality traits in late adolescence predict mental disorders in early adulthood : A prospective-epidemiological study. *Journal of Personality*, *67*(1), 39-65. https://doi.org/10.1111/1467-6494.00047

Krugers, H., Lucassen, P., Karst, H., & Joels, M. (2010). Chronic Stress Effects on Hippocampal Structure and Synaptic Function : Relevance for Depression and Normalization by Anti-Glucocorticoid Treatment. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *2*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsyn.2010.00024

Krygsman, A., & Vaillancourt, T. (2022). Elevated social anxiety symptoms across childhood and adolescence predict adult mental disorders and cannabis use. *Comprehensive Psychiatry*, *115*, 152302. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2022.152302

Kühn, S., & Gallinat, J. (2013). Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression : A quantitative meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(2), 358-365. https://doi.org/10.1093/schbul/sbr151

Kunisato, Y., Okamoto, Y., Ueda, K., Onoda, K., Okada, G., Yoshimura, S., Suzuki, S., Samejima, K., & Yamawaki, S. (2012). Effects of depression on reward-based decision making and variability of action in probabilistic learning. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *43*(4), 1088-1094. https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2012.05.007

Kuramochi, M., & Nakamura, S. (2009). Effects of postnatal isolation rearing and antidepressant treatment on the density of serotonergic and noradrenergic axons and depressive behavior in rats. *Neuroscience*, *163*(1), 448-455. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.06.017

Labaka, A., Gómez-Lázaro, E., Vegas, O., Pérez-Tejada, J., Arregi, A., & Garmendia, L. (2017). Reduced hippocampal IL-10 expression, altered monoaminergic activity and anxiety and depressive-like behavior in female mice subjected to chronic social instability stress. *Behavioural Brain Research*, *335*, 8-18. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.002

Lachance, J. (2016). Le corps en images des adolescents hypermodernes. *Corps*, *14*(1), 41-47. https://doi.org/10.3917/corp1.014.0041

Ladd, G. W., Ettekal, I., & Kochenderfer-Ladd, B. (2019). Longitudinal Changes in Victimized Youth's Social Anxiety and Solitary Behavior. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *47*(7), 1211-1223. https://doi.org/10.1007/s10802-018-0467-x

LAFAY, N., MANZANERA, C., PAPET, N., MARCELLI, D., & SENON, J. L. (2003). Les états dépressifs de la post-adolescence. Résultats d'une enquête menée chez 1521 étudiants de

l'université de Poitiers. *Les états dépressifs de la post-adolescence. Résultats d'une enquête menée chez 1521 étudiants de l'université de Poitiers*, *161*(2), 147-151.
Lahmame, A., del Arco, C., Pazos, A., Yritia, M., & Armario, A. (1997). Are Wistar-Kyoto rats a genetic animal model of depression resistant to antidepressants? *European Journal of Pharmacology*, *337*(2-3), 115-123. https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)01276-4
Laiho, S. (2004). The Psychological Functions of Music in Adolescence. *Nordic Journal of Music Therapy*, *13*(1), 47-63. https://doi.org/10.1080/08098130409478097
Lally, N., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Ameli, R., Roiser, J. P., & Zarate, C. A. (2014). Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression. *Translational Psychiatry*, *4*(10), Art. 10. https://doi.org/10.1038/tp.2014.105
Lam, R. W., Parikh, S. V., Michalak, E. E., Dewa, C. S., & Kennedy, S. H. (2015). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) consensus recommendations for functional outcomes in major depressive disorder. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, *27*(2), 142-149.
Landgraf, D., Long, J., Der-Avakian, A., Streets, M., & Welsh, D. K. (2015). Dissociation of learned helplessness and fear conditioning in mice : A mouse model of depression. *PloS One*, *10*(4), e0125892. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125892
LaPlant, Q., Chakravarty, S., Vialou, V., Mukherjee, S., Koo, J. W., Kalahasti, G., Bradbury, K. R., Taylor, S. V., Maze, I., Kumar, A., Graham, A., Birnbaum, S. G., Krishnan, V., Truong, H.-T., Neve, R. L., Nestler, E. J., & Russo, S. J. (2009). Role of nuclear factor kappaB in ovarian hormone-mediated stress hypersensitivity in female mice. *Biological Psychiatry*, *65*(10), 874-880. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.024
Lara, D. R., & Akiskal, H. S. (2006). Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioral and personality disorders based on fear and anger traits : II. Implications for neurobiology, genetics and psychopharmacological treatment. *Journal of Affective Disorders*, *94*(1-3), 89-103. https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.03.021
Larsen, B., & Luna, B. (2018). Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *94*, 179-195. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005
Lau, J. Y. F., & Eley, T. C. (2008). Disentangling gene-environment correlations and interactions on adolescent depressive symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *49*(2), 142-150. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01803.x
Laviola, G., Macrì, S., Morley-Fletcher, S., & Adriani, W. (2003). Risk-taking behavior in adolescent mice : Psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(1), 19-31. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00006-X
Leary, M. R. (1990). Responses to social exclusion : Social anxiety, jealousy, loneliness, depression, and low self-esteem. *Journal of Social and Clinical Psychology*, *9*, 221-229. https://doi.org/10.1521/jscp.1990.9.2.221
Lee, S., Jeong, J., Kwak, Y., & Park, S. K. (2010). Depression research : Where are we now? *Molecular Brain*, *3*, 8. https://doi.org/10.1186/1756-6606-3-8
Lehmann, M. L., & Herkenham, M. (2011). Environmental enrichment confers stress resiliency to social defeat through an infralimbic cortex-dependent neuroanatomical pathway. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(16), 6159-6173. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0577-11.2011
Leibenluft, E., & Stoddard, J. (2013). The developmental psychopathology of irritability. *Development and Psychopathology*, *25*(4pt2), 1473-1487. https://doi.org/10.1017/S0954579413000722
Lemola, S., Perkinson-Gloor, N., Brand, S., Dewald-Kaufmann, J. F., & Grob, A. (2015). Adolescents' Electronic Media Use at Night, Sleep Disturbance, and Depressive Symptoms in the Smartphone Age. *Journal of Youth and Adolescence*, *44*(2), 405-418.

https://doi.org/10.1007/s10964-014-0176-x
Lerner, R. M., & Galambos, N. L. (1998). Adolescent development : Challenges and opportunities for research, programs, and policies. *Annual Review of Psychology*, *49*, 413-446. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.49.1.413
LEROUX, I., & MORIN, T. (2006). Facteurs de risques des épisodes dépressifs en population générale. *Facteurs de risques des épisodes dépressifs en population générale*, *545*.
Leskelä, U., Rytsälä, H., Komulainen, E., Melartin, T., Sokero, P., Lestelä-Mielonen, P., & Isometsä, E. (2006). The influence of adversity and perceived social support on the outcome of major depressive disorder in subjects with different levels of depressive symptoms. *Psychological Medicine*, *36*(6), 779-788. https://doi.org/10.1017/S0033291706007276
Leubner, D., & Hinterberger, T. (2017). Reviewing the Effectiveness of Music Interventions in Treating Depression. *Frontiers in Psychology*, *8*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2017.01109
Levinson, A. R., Speed, B. C., & Hajcak, G. (2019). Neural Response to Pleasant Pictures Moderates Prospective Relationship Between Stress and Depressive Symptoms in Adolescent Girls. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, *48*(4), 643-655. https://doi.org/10.1080/15374416.2018.1426004
Levone, B. R., Cryan, J. F., & O'Leary, O. F. (2021). Specific sub-regions of the longitudinal axis of the hippocampus mediate behavioural responses to chronic psychosocial stress. *Neuropharmacology*, *201*, 108843. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108843
Levone, B. R., Moloney, G. M., Cryan, J. F., & O'Leary, O. F. (2021). Specific sub-regions along the longitudinal axis of the hippocampus mediate antidepressant-like behavioral effects. *Neurobiology of Stress*, *14*, 100331. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100331
Levy, M. J. F., Boulle, F., Steinbusch, H. W., van den Hove, D. L. A., Kenis, G., & Lanfumey, L. (2018). Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*, *235*(8), 2195-2220. https://doi.org/10.1007/s00213-018-4950-4
Levy, R., & Czernecki, V. (2006). Apathy and the basal ganglia. *Journal of Neurology*, *253*(7), vii54-vii61. https://doi.org/10.1007/s00415-006-7012-5
Levy, R., & Dubois, B. (2006a). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *16*(7), 916-928. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043
Levy, R., & Dubois, B. (2006b). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *16*(7), 916-928. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043
Lewandowski, R. E., Acri, M. C., Hoagwood, K. E., Olfson, M., Clarke, G., Gardner, W., Scholle, S. H., Byron, S., Kelleher, K., Pincus, H. A., Frank, S., & Horwitz, S. M. (2013). Evidence for the management of adolescent depression. *Pediatrics*, *132*(4), e996-e1009. https://doi.org/10.1542/peds.2013-0600
Lewinsohn, P. M., Allen, N. B., Seeley, J. R., & Gotlib, I. H. (1999). First onset versus recurrence of depression : Differential processes of psychosocial risk. *Journal of Abnormal Psychology*, *108*(3), 483-489. https://doi.org/10.1037//0021-843x.108.3.483
Lewinsohn, P. M., Pettit, J. W., Joiner, T. E., & Seeley, J. R. (2003). The symptomatic expression of major depressive disorder in adolescents and young adults. *Journal of Abnormal Psychology*, *112*(2), 244-252. https://doi.org/10.1037/0021-843x.112.2.244
Lezak, K. R., Missig, G., & Carlezon, W. A. (2017). Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *19*(2), 181-191.
Li, C.-T., Chen, M.-H., Lin, W.-C., Hong, C.-J., Yang, B.-H., Liu, R.-S., Tu, P.-C., & Su, T.-P. (2016). The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-

resistant depression : A randomized controlled study. *Human Brain Mapping*, *37*(3), 1080-1090. https://doi.org/10.1002/hbm.23085

Li, C.-T., Lin, C.-P., Chou, K.-H., Chen, I.-Y., Hsieh, J.-C., Wu, C.-L., Lin, W.-C., & Su, T.-P. (2010). Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression : A voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, *50*(1), 347-356. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.021

Li, J., Bornheimer, L. A., Fernandez, L., & Dagher, J. (2022). The relationships between risk-taking, depression, and alcohol use in the experience of suicidal ideation among adults in the general population. *Crisis: The Journal of Crisis Intervention and Suicide Prevention*, *43*, 228-235. https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000775

Li, Y., He, L., Zhuang, K., Wu, X., Sun, J., Wei, D., & Qiu, J. (2020). Linking personality types to depressive symptoms : A prospective typology based on neuroticism, extraversion and conscientiousness. *Neuropsychologia*, *136*, 107289. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.107289

Liao, C., Feng, Z., Zhou, D., Dai, Q., Xie, B., Ji, B., Wang, X., & Wang, X. (2012). Dysfunction of fronto-limbic brain circuitry in depression. *Neuroscience*, *201*, 231-238. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.10.053

Liao, Y., Huang, X., Wu, Q., Yang, C., Kuang, W., Du, M., Lui, S., Yue, Q., Chan, R. C. K., Kemp, G. J., & Gong, Q. (2013). Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *38*(1), 49-56. https://doi.org/10.1503/jpn.110180

Lichenstein, S. D., Musselman, S., Shaw, D. S., Sitnick, S., & Forbes, E. E. (2017). Nucleus accumbens functional connectivity at age 20 is associated with trajectory of adolescent cannabis use and predicts psychosocial functioning in young adulthood. *Addiction (Abingdon, England)*, *112*(11), 1961-1970. https://doi.org/10.1111/add.13882

Lichenstein, S. D., Roos, C., Kohler, R., Kiluk, B., Carroll, K. M., Worhunsky, P. D., Witkiewitz, K., & Yip, S. W. (2022). Identification and Validation of Distinct Latent Neurodevelopmental Profiles in the Adolescent Brain and Cognitive Development Study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *7*(4), 352-361. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.02.013

Lim, G. Y., Tam, W. W., Lu, Y., Ho, C. S., Zhang, M. W., & Ho, R. C. (2018). Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Scientific Reports*, *8*(1), Art. 1. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x

Liotti, M., Mayberg, H. S., McGinnis, S., Brannan, S. L., & Jerabek, P. (2002). Unmasking Disease-Specific Cerebral Blood Flow Abnormalities : Mood Challenge in Patients With Remitted Unipolar Depression. *American Journal of Psychiatry*, *159*(11), 1830-1840. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.11.1830

Liston, C., Chen, A. C., Zebley, B. D., Drysdale, A. T., Gordon, R., Leuchter, B., Voss, H. U., Casey, B. J., Etkin, A., & Dubin, M. J. (2014). Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Biological Psychiatry*, *76*(7), 517-526. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.023

Liu, C., Chen, L., & Chen, S. (2020). Influence of Neuroticism on Depressive Symptoms Among Chinese Adolescents : The Mediation Effects of Cognitive Emotion Regulation Strategies. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 420. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00420

Liu, C.-H., Ma, X., Song, L.-P., Tang, L.-R., Jing, B., Zhang, Y., Li, F., Zhou, Z., Fan, J., & Wang, C.-Y. (2015). Alteration of spontaneous neuronal activity within the salience network in partially remitted depression. *Brain Research*, *1599*, 93-102. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.040

Liu, M.-Y., Yin, C.-Y., Zhu, L.-J., Zhu, X.-H., Xu, C., Luo, C.-X., Chen, H., Zhu, D.-Y., & Zhou, Q.-G. (2018). Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice.

*Nature Protocols*, *13*(7), Art. 7. https://doi.org/10.1038/s41596-018-0011-z
Livesley, W. J., Jang, K. L., & Vernon, P. A. (1998). Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, *55*(10), 941-948. https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.10.941
Loades, M. E., Chatburn, E., Higson-Sweeney, N., Reynolds, S., Shafran, R., Brigden, A., Linney, C., McManus, M. N., Borwick, C., & Crawley, E. (2020a). Rapid Systematic Review : The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *59*(11), 1218-1239.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009
Loades, M. E., Chatburn, E., Higson-Sweeney, N., Reynolds, S., Shafran, R., Brigden, A., Linney, C., McManus, M. N., Borwick, C., & Crawley, E. (2020b). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *59*(11), 1218-1239.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009
Lobo, M. K., Covington, H. E., Chaudhury, D., Friedman, A. K., Sun, H., Damez-Werno, D., Dietz, D. M., Zaman, S., Koo, J. W., Kennedy, P. J., Mouzon, E., Mogri, M., Neve, R. L., Deisseroth, K., Han, M.-H., & Nestler, E. J. (2010). Cell type-specific loss of BDNF signaling mimics optogenetic control of cocaine reward. *Science (New York, N.Y.)*, *330*(6002), 385-390. https://doi.org/10.1126/science.1188472
Lombardo, G., Enache, D., Gianotti, L., Schatzberg, A. F., Young, A. H., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2019). Baseline cortisol and the efficacy of antiglucocorticoid treatment in mood disorders : A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *110*, 104420. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104420
Lombion-Pouthier, S., Vandel, P., Nezelof, S., Haffen, E., & Millot, J.-L. (2006). Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, *90*(2-3), 187-191. https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.012
Lopez, M. F., & Laber, K. (2015). Impact of social isolation and enriched environment during adolescence on voluntary ethanol intake and anxiety in C57BL/6J mice. *Physiology & Behavior*, *148*, 151-156. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.012
Lopez-Duran, N. L., Kovacs, M., & George, C. J. (2009). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents : A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(9), 1272-1283. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.03.016
López-Rubalcava, C., & Lucki, I. (2000). Strain differences in the behavioral effects of antidepressant drugs in the rat forced swimming test. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *22*(2), 191-199. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00100-1
Lucassen, P. J., Toni, N., Kempermann, G., Frisen, J., Gage, F. H., & Swaab, D. F. (2020). Limits to human neurogenesis—Really? *Molecular Psychiatry*, *25*(10), Art. 10. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0337-5
Lueptow, L. M. (2017). Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, *126*. https://doi.org/10.3791/55718
Lukkes, J. L., Mokin, M. V., Scholl, J. L., & Forster, G. L. (2009). Adult rats exposed to early-life social isolation exhibit increased anxiety and conditioned fear behavior, and altered hormonal stress responses. *Hormones and Behavior*, *55*(1), 248-256. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.10.014
Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), Art. 6. https://doi.org/10.1038/nrn2639
Lydiard, R. B., Stahl, S. M., Hertzman, M., & Harrison, W. M. (1997). A double-blind, placebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of

major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *58*(11), 484-491. https://doi.org/10.4088/jcp.v58n1104

Maalouf, F. T., Atwi, M., & Brent, D. A. (2011). Treatment-resistant depression in adolescents : Review and updates on clinical management. *Depression and Anxiety*, *28*(11), 946-954. https://doi.org/10.1002/da.20884

MacMaster, F. P., Mirza, Y., Szeszko, P. R., Kmiecik, L. E., Easter, P. C., Taormina, S. P., Lynch, M., Rose, M., Moore, G. J., & Rosenberg, D. R. (2008). Amygdala and Hippocampal Volumes in Familial Early Onset Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, *63*(4), 385-390. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.005

Macpherson, T., & Hikida, T. (2018). Nucleus Accumbens Dopamine D1-Receptor-Expressing Neurons Control the Acquisition of Sign-Tracking to Conditioned Cues in Mice. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 418. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00418

Magavi, L. R., Reti, I. M., & Vasa, R. A. (2017). A review of repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with treatment-resistant depression. *International Review of Psychiatry*, *29*(2), 79-88. https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1300574

Maggs, J. L., Almeida, D. M., & Galambos, N. L. (1995). Risky Business : The Paradoxical Meaning of Problem Behavior for Young Adolescents. *The Journal of Early Adolescence*, *15*(3), 344-362. https://doi.org/10.1177/0272431695015003004

Magnard, R., Vachez, Y., Carcenac, C., Krack, P., David, O., Savasta, M., Boulet, S., & Carnicella, S. (2016). What can rodent models tell us about apathy and associated neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease? *Translational Psychiatry*, *6*(3), Art. 3. https://doi.org/10.1038/tp.2016.17

Malberg, J. E., & Duman, R. S. (2003). Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress : Reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *28*(9), 1562-1571. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300234

Malberg, J. E., Eisch, A. J., Nestler, E. J., & Duman, R. S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(24), 9104-9110.

Maletic, V., Eramo, A., Gwin, K., Offord, S. J., & Duffy, R. A. (2017). The Role of Norepinephrine and Its α-Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia : A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, *8*, 42. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00042

Malkesman, O., Pine, D. S., Tragon, T., Austin, D. R., Henter, I. D., Chen, G., & Manji, H. K. (2009). Animal models of suicide-trait-related behaviors. *Trends in Pharmacological Sciences*, *30*(4), 165-173. https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.01.004

Malykhin, N. V., Carter, R., Seres, P., & Coupland, N. J. (2010). Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder : Contributions of disease and treatment. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *35*(5), 337-343. https://doi.org/10.1503/jpn.100002

*Manifestations dépressives à l'adolescence : Repérage, diagnostic et prise en charge en soins de premier recours*. (s. d.). Haute Autorité de Santé. Consulté 27 avril 2022, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/c_1782013/fr/manifestations-depressives-a-l-adolescence-reperage-diagnostic-et-prise-en-charge-en-soins-de-premier-recours

Mao, N., Che, K., Chu, T., Li, Y., Wang, Q., Liu, M., Ma, H., Wang, Z., Lin, F., Wang, B., & Ji, H. (2020). Aberrant Resting-State Brain Function in Adolescent Depression. *Frontiers in Psychology*, *11*, 1784. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01784

Marais, L., van Rensburg, S. J., van Zyl, J. M., Stein, D. J., & Daniels, W. M. U. (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. *Neuroscience Research*, *61*(1), 106-112. https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.01.011

March, J., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., Burns, B., Domino, M., McNulty, S., Vitiello, B., Severe, J., & Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team. (2004). Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression : Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*, *292*(7), 807-820. https://doi.org/10.1001/jama.292.7.807

Marcotte, D., Fortin, L., Potvin, P., & Papillon, M. (2002). Gender Differences in Depressive Symptoms During Adolescence : Role of Gender-Typed Characteristics, Self-Esteem, Body Image, Stressful Life Events, and Pubertal Status. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, *10*(1), 29-42. https://doi.org/10.1177/106342660201000104

Marty, F. (2006). L'adolescence dans l'histoire de la psychanalyse11Ce texte est une version remaniée et actualisée de l'article de F. Marty et O. Ouvry. Quelques repères sur l'histoire de la psychanalyse d'adolescents, Le lien 1996, [1]. *L'Évolution Psychiatrique*, *71*(2), 247-258. https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2006.02.006

Masdeu, J. C. (2011). Neuroimaging in psychiatric disorders. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *8*(1), 93-102. https://doi.org/10.1007/s13311-010-0006-0

Masis-Calvo, M., Schmidtner, A. K., de Moura Oliveira, V. E., Grossmann, C. P., de Jong, T. R., & Neumann, I. D. (2018). Animal models of social stress : The dark side of social interactions. *Stress*, *21*(5), 417-432. https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1462327

Masten, C. L., Eisenberger, N. I., Borofsky, L. A., Pfeifer, J. H., McNealy, K., Mazziotta, J. C., & Dapretto, M. (2009). Neural correlates of social exclusion during adolescence : Understanding the distress of peer rejection. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *4*(2), 143-157. https://doi.org/10.1093/scan/nsp007

Matsubara, T., Funato, H., Kobayashi, A., Nobumoto, M., & Watanabe, Y. (2006). Reduced Glucocorticoid Receptor alpha Expression in Mood Disorder Patients and First-Degree Relatives. *Biological Psychiatry*, *59*(8), 689-695. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.026

Matthews, K., & Robbins, T. W. (2003). Early experience as a determinant of adult behavioural responses to reward : The effects of repeated maternal separation in the rat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *27*(1-2), 45-55. https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00008-3

Maudhuit, C., Prévot, E., Dangoumau, L., Martin, P., Hamon, M., & Adrien, J. (1997). Antidepressant treatment in helpless rats : Effect on the electrophysiological activity of raphe dorsalis serotonergic neurons. *Psychopharmacology*, *130*(3), 269-275. https://doi.org/10.1007/s002130050239

Maxwell, S. D., Fineberg, A. M., Drabick, D. A., Murphy, S. K., & Ellman, L. M. (2018). Maternal Prenatal Stress and Other Developmental Risk Factors for Adolescent Depression : Spotlight on Sex Differences. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *46*(2), 381-397. https://doi.org/10.1007/s10802-017-0299-0

Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Silva, J. A., Tekell, J. L., Martin, C. C., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood : Converging PET findings in depression and normal sadness. *The American Journal of Psychiatry*, *156*(5), 675-682. https://doi.org/10.1176/ajp.156.5.675

McCormick, C. M., & Green, M. R. (2013). From the stressed adolescent to the anxious and depressed adult : Investigations in rodent models. *Neuroscience*, *249*, 242-257. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.063

McCormick, C. M., Smith, C., & Mathews, I. Z. (2008). Effects of chronic social stress in adolescence on anxiety and neuroendocrine response to mild stress in male and female rats. *Behavioural Brain Research*, *187*(2), 228-238. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.09.005

McCrae, R. R., & John, O. P. (1992). An introduction to the five-factor model and its applications. *Journal of Personality*, *60*(2), 175-215. https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1992.tb00970.x

McEwen, B. S. (2007). Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation : Central Role of the Brain. *Physiological Reviews*, *87*(3), 873-904. https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006

McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*, *18*(10), 1353-1363. https://doi.org/10.1038/nn.4086

McIntyre, A., Mehta, S., Janzen, S., Rice, D., Harnett, A., MacKenzie, H. M., Vanderlaan, D., & Teasell, R. (2020). Coping strategies and personality traits among individuals with brain injury and depressive symptoms. *NeuroRehabilitation*, *47*(1), 25-34. https://doi.org/10.3233/NRE-203081

McLaughlin, K. A., & King, K. (2015). Developmental trajectories of anxiety and depression in early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *43*(2), 311-323. https://doi.org/10.1007/s10802-014-9898-1

McMakin, D. L., Olino, T. M., Porta, G., Dietz, L. J., Emslie, G., Clarke, G., Wagner, K. D., Asarnow, J. R., Ryan, N. D., Birmaher, B., Shamseddeen, W., Mayes, T., Kennard, B., Spirito, A., Keller, M., Lynch, F. L., Dickerson, J. F., & Brent, D. A. (2012). Anhedonia Predicts Poorer Recovery Among Youth With Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment–Resistant Depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *51*(4), 404-411. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.01.011

Mendelson, T., & Tandon, S. D. (2016). Prevention of Depression in Childhood and Adolescence. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *25*(2), 201-218. https://doi.org/10.1016/j.chc.2015.11.005

Merali, Z., Michaud, D., McIntosh, J., Kent, P., & Anisman, H. (2003). Differential involvement of amygdaloid CRH system(s) in the salience and valence of the stimuli. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *27*(8), 1201-1212. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.09.014

Merikangas, K. R., He, J.-P., Brody, D., Fisher, P. W., Bourdon, K., & Koretz, D. S. (2010). Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001-2004 NHANES. *Pediatrics*, *125*(1), 75-81. https://doi.org/10.1542/peds.2008-2598

Merikangas, K. R., & Pine, D. (2002). Genetic and other vulnerability factors for anxiety and stress disorders. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*, 867-882.

Merry, S. N., Hetrick, S. E., Cox, G. R., Brudevold-Iversen, T., Bir, J. J., & McDowell, H. (2011). Psychological and educational interventions for preventing depression in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *12*, CD003380. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003380.pub3

Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Arolt, V., Heindel, W., & Pfleiderer, B. (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. https://doi.org/10.1017/s0033291703007931

Michelini, G., Perlman, G., Tian, Y., Mackin, D. M., Nelson, B. D., Klein, D. N., & Kotov, R. (2021). Multiple domains of risk factors for first onset of depression in adolescent girls. *Journal of Affective Disorders*, *283*, 20-29. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.036

Micoulaud-Franchi`, J.-A., Bartolomei, F., Duncan, R., & McGonigal, A. (2017). Evaluating quality of life in epilepsy : The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy & Behavior*, *75*, 18-24. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.016

Miers, A. C., Blöte, A. W., Heyne, D. A., & Westenberg, P. M. (2014). Developmental pathways of social avoidance across adolescence : The role of social anxiety and negative cognition. *Journal of Anxiety Disorders*, *28*(8), 787-794. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.09.008

Mileva, G. R., Rooke, J., Ismail, N., & Bielajew, C. (2017). Corticosterone and immune cytokine characterization following environmental manipulation in female WKY rats. *Behavioural Brain Research*, *316*, 197-204. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.004

Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression : From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews. Immunology*, *16*(1), 22-34. https://doi.org/10.1038/nri.2015.5

Miller, C. H., Hamilton, J. P., Sacchet, M. D., & Gotlib, I. H. (2015). Meta-analysis of Functional Neuroimaging of Major Depressive Disorder in Youth. *JAMA Psychiatry*, *72*(10), 1045-1053. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1376

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 167-202. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167

Miller, G. E., Chen, E., Fok, A. K., Walker, H., Lim, A., Nicholls, E. F., Cole, S., & Kobor, M. S. (2009). Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(34), 14716-14721. https://doi.org/10.1073/pnas.0902971106

Miller, G. E., & Cole, S. W. (2012). Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. *Biological Psychiatry*, *72*(1), 34-40. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.034

Miller, J. G., Ho, T. C., Humphreys, K. L., King, L. S., Foland-Ross, L. C., Colich, N. L., Ordaz, S. J., Lin, J., & Gotlib, I. H. (2020). Early Life Stress, Frontoamygdala Connectivity, and Biological Aging in Adolescence : A Longitudinal Investigation. *Cerebral Cortex*, *30*(7), 4269-4280. https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa057

Millstein, R. A., & Holmes, A. (2007). Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *31*(1), 3-17. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.05.003

Ming, Q., Zhong, X., Zhang, X., Pu, W., Dong, D., Jiang, Y., Gao, Y., Wang, X., Detre, J. A., Yao, S., & Rao, H. (2017). State-Independent and Dependent Neural Responses to Psychosocial Stress in Current and Remitted Depression. *The American Journal of Psychiatry*, *174*(10), 971-979. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16080974

Mintz, M., Rüedi-Bettschen, D., Feldon, J., & Pryce, C. R. (2005). Early social and physical deprivation leads to reduced social motivation in adulthood in Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, *156*(2), 311-320. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.08.017

Mlyniec, K. (2015). Zinc in the Glutamatergic Theory of Depression. *Current Neuropharmacology*, *13*(4), 505-513. https://doi.org/10.2174/1570159X13666150115220617

Molendijk, M. L., & de Kloet, E. R. (2015). Immobility in the forced swim test is adaptive and does not reflect depression. *Psychoneuroendocrinology*, *62*, 389-391. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.028

Molendijk, M. L., & de Kloet, E. R. (2019). Coping with the forced swim stressor : Current state-of-the-art. *Behavioural Brain Research*, *364*, 1-10. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.005

Monk, C. S., McClure, E. B., Nelson, E. E., Zarahn, E., Bilder, R. M., Leibenluft, E., Charney, D. S., Ernst, M., & Pine, D. S. (2003). Adolescent immaturity in attention-related brain engagement to emotional facial expressions. *NeuroImage*, *20*(1), 420-428. https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00355-0

Monroe, S. M., & Harkness, K. L. (2005). Life stress, the « kindling » hypothesis, and the recurrence of depression : Considerations from a life stress perspective. *Psychological Review*, *112*(2), 417-445. https://doi.org/10.1037/0033-295X.112.2.417

Monteleone, P., Serritella, C., Martiadis, V., & Maj, M. (2008). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*, *10*(1), 95-100. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00459.x

Moore, H., Rose, H. J., & Grace, A. A. (2001). Chronic cold stress reduces the spontaneous activity of ventral tegmental dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the*

*American College of Neuropsychopharmacology*, *24*(4), 410-419. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00188-3

Morales-Medina, J. C., Iannitti, T., Freeman, A., & Caldwell, H. K. (2017). The olfactory bulbectomized rat as a model of depression : The hippocampal pathway. *Behavioural Brain Research*, *317*, 562-575. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.029

Morales-Medina, J. C., Juarez, I., Venancio-García, E., Cabrera, S. N., Menard, C., Yu, W., Flores, G., Mechawar, N., & Quirion, R. (2013). Impaired structural hippocampal plasticity is associated with emotional and memory deficits in the olfactory bulbectomized rat. *Neuroscience*, *236*, 233-243. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.037

Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J., & Llorens-Martín, M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, *25*(4), 554-560. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9

Morgan, C. J. A., Dodds, C. M., Furby, H., Pepper, F., Fam, J., Freeman, T. P., Hughes, E., Doeller, C., King, J., Howes, O., & Stone, J. M. (2014). Long-Term Heavy Ketamine Use is Associated with Spatial Memory Impairment and Altered Hippocampal Activation. *Frontiers in Psychiatry*, *5*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2014.00149

Morgan, J. K., Olino, T. M., McMakin, D. L., Ryan, N. D., & Forbes, E. E. (2013). Neural response to reward as a predictor of increases in depressive symptoms in adolescence. *Neurobiology of Disease*, *52*, 66-74. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.039

Morvan, Y., Prieto, A., Briffault, X., Blanchet, A., Dardennes, R. M., Rouillon, F., & Lamboy, B. (2007). *La dépression en France : Prévalence, facteurs associés et consommation de soins*. 459. https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00574768

Moura, A. A. M. de, Bassoli, I. R., Silveira, B. V. da, Diehl, A., Santos, M. A. dos, Santos, R. A. dos, Wagstaff, C., & Pillon, S. C. (2022). Is social isolation during the COVID-19 pandemic a risk factor for depression? *Revista Brasileira de Enfermagem*, *75*. https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0594

Mueller, D. J., Kennedy, J. L., & Himmerich, H. (2013). Future roles of pharmacogenomic testing and biomarkers in psychiatry. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *25*(5), 493. https://doi.org/10.3109/09540261.2013.845376

Mueller, F. S., Polesel, M., Richetto, J., Meyer, U., & Weber-Stadlbauer, U. (2018). Mouse models of maternal immune activation : Mind your caging system! *Brain, Behavior, and Immunity*, *73*, 643-660. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.014

Mufson, L., Dorta, K. P., Wickramaratne, P., Nomura, Y., Olfson, M., & Weissman, M. M. (2004). A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Archives of General Psychiatry*, *61*(6), 577-584. https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.6.577

Mufson, L., Weissman, M. M., Moreau, D., & Garfinkel, R. (1999). Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Archives of General Psychiatry*, *56*(6), 573-579. https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.6.573

Muir, J., Lopez, J., & Bagot, R. C. (2019). Wiring the depressed brain : Optogenetic and chemogenetic circuit interrogation in animal models of depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *44*(6), 1013-1026. https://doi.org/10.1038/s41386-018-0291-6

Mumtaz, F., Khan, M. I., Zubair, M., & Dehpour, A. R. (2018). Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model—A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *105*, 1205-1222. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.086

Munakata, Y., & Yerys, B. E. (2001). All Together Now : When Dissociations Between Knowledge and Action Disappear. *Psychological Science*, *12*(4), 335-337. https://doi.org/10.1111/1467-9280.00361

Muñoz, R. F., Mrazek, P. J., & Haggerty, R. J. (1996). Institute of Medicine report on prevention

of mental disorders. Summary and commentary. *The American Psychologist*, *51*(11), 1116-1122. https://doi.org/10.1037//0003-066x.51.11.1116

Murmu, M. S., Salomon, S., Biala, Y., Weinstock, M., Braun, K., & Bock, J. (2006). Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy. *The European Journal of Neuroscience*, *24*(5), 1477-1487. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05024.x

Mychailyszyn, M. P., & Elson, D. M. (2018). Working through the blues : A meta-analysis on Interpersonal Psychotherapy for depressed adolescents (IPT-A). *Children and Youth Services Review*, *87*(C), 123-129. https://ideas.repec.org/a/eee/cysrev/v87y2018icp123-129.html

Mychasiuk, R., Gibb, R., & Kolb, B. (2012). Prenatal stress alters dendritic morphology and synaptic connectivity in the prefrontal cortex and hippocampus of developing offspring. *Synapse (New York, N.Y.)*, *66*(4), 308-314. https://doi.org/10.1002/syn.21512

Nadler, J. J., Moy, S. S., Dold, G., Trang, D., Simmons, N., Perez, A., Young, N. B., Barbaro, R. P., Piven, J., Magnuson, T. R., & Crawley, J. N. (2004). Automated apparatus for quantitation of social approach behaviors in mice. *Genes, Brain, and Behavior*, *3*(5), 303-314. https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2004.00071.x

Nagar, S., Sherer, J. T., Chen, H., & Aparasu, R. R. (2010). Extent of functional impairment in children and adolescents with depression. *Current Medical Research and Opinion*, *26*(9), 2057-2064. https://doi.org/10.1185/03007995.2010.496688

Najjar, F., Ahmad, M., Lagace, D., & Leenen, F. H. H. (2018). Sex differences in depression-like behavior and neuroinflammation in rats post-MI : Role of estrogens. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *315*(5), H1159-H1173. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00615.2017

Nation, H. L., Nicoleau, M., Kinsman, B. J., Browning, K. N., & Stocker, S. D. (2016). DREADD-induced activation of subfornical organ neurons stimulates thirst and salt appetite. *Journal of Neurophysiology*, *115*(6), 3123-3129. https://doi.org/10.1152/jn.00149.2016

Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, *169*(1), 415-421. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012

Nelson, E. E., Leibenluft, E., McClure, E. B., & Pine, D. S. (2005). The social re-orientation of adolescence : A neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychological Medicine*, *35*(2), 163-174. https://doi.org/10.1017/s0033291704003915

Nelson, M. R., & McLeod, L. E. (2005). Adolescent brand consciousness and product placements : Awareness, liking and perceived effects on self and others. *International Journal of Consumer Studies*, *29*(6), 515-528. https://doi.org/10.1111/j.1470-6431.2005.00429.x

Nestler, E. J., & Carlezon, W. A. (2006). The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry*, *59*(12), 1151-1159. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.018

Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, *13*(10), 1161-1169. https://doi.org/10.1038/nn.2647

Nick, J. (1955). Melancholia in hypertensive patients caused by therapeutic use of Rauwolfia serpentina. *Bulletins et Memoires de La Societe Medicale Des Hopitaux de Paris*, *71*(23-24), 884-893. https://eurekamag.com/research/049/564/049564445.php

Nikkheslat, N., McLaughlin, A. P., Hastings, C., Zajkowska, Z., Nettis, M. A., Mariani, N., Enache, D., Lombardo, G., Pointon, L., Cowen, P. J., Cavanagh, J., Harrison, N. A., Bullmore, E. T., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2020). Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression. *Brain, Behavior, and Immunity*, *87*, 229-237. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.11.024

Nikolova, Y., Bogdan, R., & Pizzagalli, D. A. (2012). Perception of a naturalistic stressor interacts

with 5-HTTLPR/rs25531 genotype and gender to impact reward responsiveness. *Neuropsychobiology*, *65*(1), 45-54. https://doi.org/10.1159/000329105

Nishioka, T., Macpherson, T., Hamaguchi, K., & Hikida, T. (2021). *Distinct Roles of Dopamine D1 and D2 Receptor-expressing Neurons in the Nucleus Accumbens for a Strategy Dependent Decision Making* (p. 2021.08.05.455353). bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2021.08.05.455353

Nollet, M., Le Guisquet, A.-M., & Belzung, C. (2013). Models of depression : Unpredictable chronic mild stress in mice. *Current Protocols in Pharmacology*, *Chapter 5*, Unit 5.65. https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0565s61

Northoff, G., & Hayes, D. J. (2011). Is our self nothing but reward? *Biological Psychiatry*, *69*(11), 1019-1025. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.014

Nusslock, R., & Alloy, L. B. (2017). Reward processing and mood-related symptoms : An RDoC and translational neuroscience perspective. *Journal of Affective Disorders*, *216*, 3-16. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.001

O'Donnell, K. J., Glover, V., Barker, E. D., & O'Connor, T. G. (2014). The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Development and Psychopathology*, *26*(2), 393-403. https://doi.org/10.1017/S0954579414000029

Okuda, A., Suzuki, T., Kishi, T., Yamanouchi, Y., Umeda, K., Haitoh, H., Hashimoto, S., Ozaki, N., & Iwata, N. (2010). Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *64*(3), 268-273. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02091.x

Olvera, R. L., Caetano, S. C., Stanley, J. A., Chen, H.-H., Nicoletti, M., Hatch, J. P., Fonseca, M., Pliszka, S. R., & Soares, J. C. (2010). Reduced medial prefrontal N-acetyl-aspartate levels in pediatric major depressive disorder : A multi-voxel in vivo(1)H spectroscopy study. *Psychiatry Research*, *184*(2), 71-76. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2010.07.008

O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., & Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression : A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biological Psychiatry*, *62*(11), 1208-1216. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018

Orzechowska, A., Zajączkowska, M., Talarowska, M., & Gałecki, P. (2013). Depression and ways of coping with stress : A preliminary study. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *19*, 1050-1056. https://doi.org/10.12659/MSM.889778

O'Shea, G., Spence, S. H., & Donovan, C. L. (2015). Group versus individual interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, *43*(1), 1-19. https://doi.org/10.1017/S1352465814000216

Overstreet, D. H., Russell, R. W., Crocker, A. D., & Schiller, G. D. (1984). Selective breeding for differences in cholinergic function : Pre- and postsynaptic mechanisms involved in sensitivity to the anticholinesterase, DFP. *Brain Research*, *294*(2), 327-332. https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91044-8

Owens, M., Herbert, J., Jones, P. B., Sahakian, B. J., Wilkinson, P. O., Dunn, V. J., Croudace, T. J., & Goodyer, I. M. (2014). Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(9), 3638-3643. https://doi.org/10.1073/pnas.1318786111

Own, L. S., & Patel, P. D. (2013). Maternal behavior and offspring resiliency to maternal separation in C57Bl/6 mice. *Hormones and Behavior*, *63*(3), 411-417. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.11.010

Palagi, E., Cordoni, G., Demuru, E., & Bekoff, M. (2016). Fair play and its connection with social tolerance, reciprocity and the ethology of peace. *Behaviour*, *153*(9/11), 1195-1216.

https://www.jstor.org/stable/43957119
Palanza, P. (2001). Animal models of anxiety and depression : How are females different? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *25*(3), 219-233. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00010-0
Palma, B. D., Suchecki, D., & Tufik, S. (2000). Differential effects of acute cold and footshock on the sleep of rats. *Brain Research*, *861*(1), 97-104. https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02024-2
Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G., Kupelnick, B., & Munizza, C. (2004). Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression : A systematic review. *Archives of General Psychiatry*, *61*(7), 714-719. https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.7.714
Panksepp, J., & Watt, D. (2011). Why does depression hurt? Ancestral primary-process separation-distress (PANIC/GRIEF) and diminished brain reward (SEEKING) processes in the genesis of depressive affect. *Psychiatry*, *74*(1), 5-13. https://doi.org/10.1521/psyc.2011.74.1.5
Papini, M. R., & Dudley, R. T. (1997). Consequences of Surprising Reward Omissions. *Review of General Psychology*, *1*(2), 175-197. https://doi.org/10.1037/1089-2680.1.2.175
Papolos, D. F., Teicher, M. H., Faedda, G. L., Murphy, P., & Mattis, S. (2013). Clinical experience using intranasal ketamine in the treatment of pediatric bipolar disorder/fear of harm phenotype. *Journal of Affective Disorders*, *147*(1), 431-436. https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.040
Papp, M., Willner, P., & Muscat, R. (1991). An animal model of anhedonia : Attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*, *104*(2), 255-259. https://doi.org/10.1007/BF02244188
Paretkar, T., & Dimitrov, E. (2019). Activation of enkephalinergic (Enk) interneurons in the central amygdala (CeA) buffers the behavioral effects of persistent pain. *Neurobiology of Disease*, *124*, 364-372. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.005
Park, C., Rosenblat, J. D., Lee, Y., Pan, Z., Cao, B., Iacobucci, M., & McIntyre, R. S. (2019). The neural systems of emotion regulation and abnormalities in major depressive disorder. *Behavioural Brain Research*, *367*, 181-188. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.04.002
Park, M.-J., Seo, B. A., Lee, B., Shin, H.-S., & Kang, M.-G. (2018). Stress-induced changes in social dominance are scaled by AMPA-type glutamate receptor phosphorylation in the medial prefrontal cortex. *Scientific Reports*, *8*(1), 15008. https://doi.org/10.1038/s41598-018-33410-1
Park, R. J., Goodyer, I. M., & Teasdale, J. D. (2004). Effects of induced rumination and distraction on mood and overgeneral autobiographical memory in adolescent Major Depressive Disorder and controls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *45*(5), 996-1006. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.t01-1-00291.x
Patel, D., Kas, M. J., Chattarji, S., & Buwalda, B. (2019). Rodent models of social stress and neuronal plasticity : Relevance to depressive-like disorders. *Behavioural Brain Research*, *369*, 111900. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111900
Patel, V., Araya, R., Chatterjee, S., Chisholm, D., Cohen, A., De Silva, M., Hosman, C., McGuire, H., Rojas, G., & van Ommeren, M. (2007). Treatment and prevention of mental disorders in low-income and middle-income countries. *Lancet (London, England)*, *370*(9591), 991-1005. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61240-9
Patel, V., Flisher, A. J., Hetrick, S., & McGorry, P. (2007). Mental health of young people : A global public-health challenge. *Lancet (London, England)*, *369*(9569), 1302-1313. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60368-7
Patten, S. B., Wang, J. L., Beck, C. A., & Maxwell, C. J. (2005). Measurement issues related to the evaluation and monitoring of major depression prevalence in Canada. *Chronic Diseases in Canada*, *26*(4), 100-106.
Patton, G. C., Sawyer, S. M., Santelli, J. S., Ross, D. A., Afifi, R., Allen, N. B., Arora, M., Azzopardi, P., Baldwin, W., Bonell, C., Kakuma, R., Kennedy, E., Mahon, J., McGovern, T., Mokdad, A. H., Patel, V., Petroni, S., Reavley, N., Taiwo, K., … Viner, R. M. (2016). Our

future : A Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet (London, England)*, *387*(10036), 2423-2478. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00579-1

Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews. Neuroscience*, *9*(12), 947-957. https://doi.org/10.1038/nrn2513

Pause, B. M., Miranda, A., Göder, R., Aldenhoff, J. B., & Ferstl, R. (2001). Reduced olfactory performance in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, *35*(5), 271-277. https://doi.org/10.1016/s0022-3956(01)00029-2

Pawlak, C. R., Karrenbauer, B. D., Schneider, P., & Ho, Y.-J. (2012). The Elevated Plus-Maze Test : Differential Psychopharmacology of Anxiety-Related Behavior. *Emotion Review*, *4*(1), 98-115. https://doi.org/10.1177/1754073911421374

Paykel, E. S. (2001). The evolution of life events research in psychiatry. *Journal of Affective Disorders*, *62*(3), 141-149. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00174-9

Paykel, E. S. (2008). Basic concepts of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(3), 279-289.

Pearce, J. M., & Hall, G. (1980). A model for Pavlovian learning : Variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological Review*, *87*, 532-552. https://doi.org/10.1037/0033-295X.87.6.532

Pellis, S. M., & Bell, H. C. (2011). Closing the circle between perceptions and behavior : A cybernetic view of behavior and its consequences for studying motivation and development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *1*(4), 404-413. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.07.010

Pellis, S. M., & Pellis, V. C. (2017). What is play fighting and what is it good for? *Learning & Behavior*, *45*(4), 355-366. https://doi.org/10.3758/s13420-017-0264-3

Pellis, S. M., Pellis, V. C., & Reinhart, C. J. (2010). The evolution of social play. In *Formative experiences : The interaction of caregiving, culture, and developmental psychobiology* (p. 404-431). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9780511711879.037

Penn, E., & Tracy, D. K. (2012). The drugs don't work? Antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *2*(5), 179-188. https://doi.org/10.1177/2045125312445469

Pennant, M. E., Loucas, C. E., Whittington, C., Creswell, C., Fonagy, P., Fuggle, P., Kelvin, R., Naqvi, S., Stockton, S., Kendall, T., & Expert Advisory Group. (2015). Computerised therapies for anxiety and depression in children and young people : A systematic review and meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, *67*, 1-18. https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.01.009

Peper, J. S., & Dahl, R. E. (2013). Surging Hormones : Brain-Behavior Interactions During Puberty. *Current Directions in Psychological Science*, *22*(2), 134-139. https://doi.org/10.1177/0963721412473755

Pérez-Edgar, K., Roberson-Nay, R., Hardin, M. G., Poeth, K., Guyer, A. E., Nelson, E. E., McClure, E. B., Henderson, H. A., Fox, N. A., Pine, D. S., & Ernst, M. (2007). Attention alters neural responses to evocative faces in behaviorally inhibited adolescents. *NeuroImage*, *35*(4), 1538-1546. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.006

Pérez-Tejada, J., Arregi, A., Gómez-Lázaro, E., Vegas, O., Azpiroz, A., & Garmendia, L. (2013). Coping with Chronic Social Stress in Mice : Hypothalamic-Pituitary-Adrenal/ Sympathetic-Adrenal-Medullary Axis Activity, Behavioral Changes and Effects of Antalarmin Treatment: Implications for the Study of Stress-Related Psychopathologies. *Neuroendocrinology*, *98*(1), 73-88. https://doi.org/10.1159/000353620

Perona, M. T. G., Waters, S., Hall, F. S., Sora, I., Lesch, K.-P., Murphy, D. L., Caron, M., & Uhl, G. R. (2008). Animal models of depression in dopamine, serotonin and norepinephrine transporter knockout mice : Prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behavioural pharmacology*, *19*(5-6), 566-574. https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32830cd80f

Petrik, D., Lagace, D. C., & Eisch, A. J. (2012). The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders : Are we mistaking the scaffolding for the building? *Neuropharmacology*, *62*(1), 21-34. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.09.003

Pfeifer, J. H., Kahn, L. E., Merchant, J. S., Peake, S. J., Veroude, K., Masten, C. L., Lieberman, M. D., Mazziotta, J. C., & Dapretto, M. (2013). Longitudinal Change in the Neural Bases of Adolescent Social Self-Evaluations : Effects of Age and Pubertal Development. *The Journal of Neuroscience*, *33*(17), 7415-7419. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4074-12.2013

Pfleiderer, B., Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Hohmann, U., Wolgast, M., Fiebich, M., Arolt, V., & Heindel, W. (2003). Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Research*, *122*(3), 185-192. https://doi.org/10.1016/s0925-4927(03)00003-9

Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing : From animal models to human behavior. *Neuron*, *48*(2), 175-187. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.025

Philippe, J., & Mendousse, M. (1910). Review of L'âme de l'adolescent, 1 vol., M. Mendousse. *Revue Philosophique de la France et de l'Étranger*, *70*, 77-80. https://www.jstor.org/stable/41080512

Phillips, J. R., Hewedi, D. H., Eissa, A. M., & Moustafa, A. A. (2015). The Cerebellum and Psychiatric Disorders. *Frontiers in Public Health*, *3*. https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00066

Pickles, A., Rowe, R., Simonoff, E., Foley, D., Rutter, M., & Silberg, J. (2001). Child psychiatric symptoms and psychosocial impairment : Relationship and prognostic significance. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *179*, 230-235. https://doi.org/10.1192/bjp.179.3.230

Pierrehumbert, B., & Torrisi, R. (2017). Attachement et stress. *Enfance*, *4*(4), 429-441. https://doi.org/10.3917/enf1.174.0429

Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity : A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 88-109. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574

Pizzagalli, D. A., Berretta, S., Wooten, D., Goer, F., Pilobello, K. T., Kumar, P., Murray, L., Beltzer, M., Boyer-Boiteau, A., Alpert, N., El Fakhri, G., Mechawar, N., Vitaliano, G., Turecki, G., & Normandin, M. (2019). Assessment of Striatal Dopamine Transporter Binding in Individuals With Major Depressive Disorder : In Vivo Positron Emission Tomography and Postmortem Evidence. *JAMA Psychiatry*, *76*(8), 854-861. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0801

Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., Dougherty, D. D., Iosifescu, D. V., Rauch, S. L., & Fava, M. (2009). Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *166*(6), 702-710. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081201

Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression : Drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission*, *126*(11), 1383-1408. https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y

Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse : The impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews. Neuroscience*, *13*(1), 22-37. https://doi.org/10.1038/nrn3138

Porsolt, R. D., Bertin, A., & Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice : A primary screening test for antidepressants. *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie*, *229*(2), 327-336.

Poth, K. M., Texakalidis, P., & Boulis, N. M. (2021). Chemogenetics : Beyond Lesions and Electrodes. *Neurosurgery*, *89*(2), 185-195. https://doi.org/10.1093/neuros/nyab147

Pothion, S., Bizot, J.-C., Trovero, F., & Belzung, C. (2004). Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress. *Behavioural Brain Research*, *155*(1), 135-146. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.04.008

Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors : A review. *European Journal of Pharmacology*, *463*(1-3), 3-33. https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01272-x

Pryce, C. R., Azzinnari, D., Sigrist, H., Gschwind, T., Lesch, K.-P., & Seifritz, E. (2012). Establishing a learned-helplessness effect paradigm in C57BL/6 mice : Behavioural evidence for emotional, motivational and cognitive effects of aversive uncontrollability per se. *Neuropharmacology*, *62*(1), 358-372. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.012

Pu, J., Zhou, X., Liu, L., Zhang, Y., Yang, L., Yuan, S., Zhang, H., Han, Y., Zou, D., & Xie, P. (2017). Efficacy and acceptability of interpersonal psychotherapy for depression in adolescents : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Research*, *253*, 226-232. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.023

Pucilowski, O., Overstreet, D. H., Rezvani, A. H., & Janowsky, D. S. (1993). Chronic mild stress-induced anhedonia : Greater effect in a genetic rat model of depression. *Physiology & Behavior*, *54*(6), 1215-1220. https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90351-f

Pudell, C., Vicente, B. A., Delattre, A. M., Carabelli, B., Mori, M. A., Suchecki, D., Machado, R. B., Zanata, S. M., Visentainer, J. V., de Oliveira Santos Junior, O., Lima, M. M. S., & Ferraz, A. C. (2014). Fish oil improves anxiety-like, depressive-like and cognitive behaviors in olfactory bulbectomised rats. *The European Journal of Neuroscience*, *39*(2), 266-274. https://doi.org/10.1111/ejn.12406

Quevedo, K., Ng, R., Scott, H., Smyda, G., Pfeifer, J. H., & Malone, S. (2017). The neurobiology of self-processing in abused depressed adolescents. *Development and Psychopathology*, *29*(3), 1057-1073. https://doi.org/10.1017/S0954579416001024

Rafnsson, F. D., Jonsson, F. H., & Windle, M. (2006). Coping strategies, stressful life events, problem behaviors, and depressed affect. *Anxiety, Stress, & Coping*, *19*(3), 241-257. https://doi.org/10.1080/10615800600679111

Rajah, M. N., & D'Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age : A review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain: A Journal of Neurology*, *128*(Pt 9), 1964-1983. https://doi.org/10.1093/brain/awh608

Ray, R. D., Ochsner, K. N., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Gabrieli, J. D. E., & Gross, J. J. (2005). Individual differences in trait rumination and the neural systems supporting cognitive reappraisal. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *5*(2), 156-168. https://doi.org/10.3758/CABN.5.2.156

Ray, R. D., Shelton, A. L., Hollon, N. G., Michel, B. D., Frankel, C. B., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. E. (2009). Cognitive and Neural Development of Individuated Self-Representation in Children. *Child development*, *80*(4), 1232-1242. https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01327.x

Réale, D., Reader, S. M., Sol, D., McDougall, P. T., & Dingemanse, N. J. (2007). Integrating animal temperament within ecology and evolution. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, *82*(2), 291-318. https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2007.00010.x

Reardon, S. (2019). Depression researchers rethink popular mouse swim tests. *Nature*, *571*(7766), 456-457. https://doi.org/10.1038/d41586-019-02133-2

Reinhart, C. J., Pellis, V. C., Thierry, B., Gauthier, C.-A., VanderLaan, D. P., Vasey, P. L., & Pellis, S. M. (2010). Targets and tactics of play fighting : Competitive versus cooperative styles of play in Japanese and Tonkean macaques. *International Journal of Comparative Psychology*, *23*, 166-200.

Revah-Levy, A., Birmaher, B., Gasquet, I., & Falissard, B. (2007). The adolescent depression rating scale (ADRS) : A validation study. *BMC psychiatry*, *7*(1), 1-10.

Reyna, V. F., & Farley, F. (2006). Risk and Rationality in Adolescent Decision Making : Implications for Theory, Practice, and Public Policy. *Psychological Science in the Public Interest*, *7*(1), 1-44. https://doi.org/10.1111/j.1529-1006.2006.00026.x

Ribadier, A., & Varescon, I. (2019). Anxiety and depression in alcohol use disorder individuals : The role of personality and coping strategies. *Substance Use & Misuse*, *54*(9), 1475-1484. https://doi.org/10.1080/10826084.2019.1586950

Rice, D., & Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system : Evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, *108 Suppl 3*, 511-533. https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511

Rice, F., Harold, G., & Thapar, A. (2002). The genetic aetiology of childhood depression : A review. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *43*, 65-79. https://doi.org/10.1111/1469-7610.00004

Rice, F., Riglin, L., Lomax, T., Souter, E., Potter, R., Smith, D. J., Thapar, A. K., & Thapar, A. (2019). Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *Journal of Affective Disorders*, *243*, 175-181. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.015

Richardson, L. P., & Katzenellenbogen, R. (2005). Childhood and adolescent depression : The role of primary care providers in diagnosis and treatment. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, *35*(1), 6-24. https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2004.09.001

Richardson, L. P., Ludman, E., McCauley, E., Lindenbaum, J., Larison, C., Zhou, C., Clarke, G., Brent, D., & Katon, W. (2014). Collaborative care for adolescents with depression in primary care : A randomized clinical trial. *JAMA*, *312*(8), 809-816. https://doi.org/10.1001/jama.2014.9259

Rivera-Irizarry, J. K., Skelly, M. J., & Pleil, K. E. (2020). Social Isolation Stress in Adolescence, but not Adulthood, Produces Hypersocial Behavior in Adult Male and Female C57BL/6J Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *14*, 129. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00129

Rizvi, S. J., Pizzagalli, D. A., Sproule, B. A., & Kennedy, S. H. (2016). Assessing anhedonia in depression : Potentials and pitfalls. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *65*, 21-35. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.004

Robb, C. E., de Jager, C. A., Ahmadi-Abhari, S., Giannakopoulou, P., Udeh-Momoh, C., McKeand, J., Price, G., Car, J., Majeed, A., Ward, H., & Middleton, L. (2020). Associations of Social Isolation with Anxiety and Depression During the Early COVID-19 Pandemic : A Survey of Older Adults in London, UK. *Frontiers in Psychiatry*, *11*. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2020.591120

Roberts, C. M., Kane, R., Bishop, B., Cross, D., Fenton, J., & Hart, B. (2010). The prevention of anxiety and depression in children from disadvantaged schools. *Behaviour Research and Therapy*, *48*(1), 68-73. https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.09.002

Roberts, C. M., Kane, R. T., Rooney, R. M., Pintabona, Y., Baughman, N., Hassan, S., Cross, D., Zubrick, S. R., & Silburn, S. R. (2018). Efficacy of the Aussie Optimism Program : Promoting Pro-social Behavior and Preventing Suicidality in Primary School Students. A Randomised-Controlled Trial. *Frontiers in Psychology*, *8*, 1392. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01392

Robertson, B. D., Hiebert, N. M., Seergobin, K. N., Owen, A. M., & MacDonald, P. A. (2015). Dorsal striatum mediates cognitive control, not cognitive effort per se, in decision-making : An event-related fMRI study. *NeuroImage*, *114*, 170-184. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.082

Roddy, D. W., Farrell, C., Doolin, K., Roman, E., Tozzi, L., Frodl, T., O'Keane, V., & O'Hanlon, E. (2019). The Hippocampus in Depression : More Than the Sum of Its Parts? Advanced Hippocampal Substructure Segmentation in Depression. *Biological Psychiatry*, *85*(6), 487-497. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.08.021

Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., Fukuda, M., & Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression : A review of

neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, *50*(1), 1-11. https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.05.003
Roiser, J. P., & Sahakian, B. J. (2013). Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectrums*, *18*(3), 139-149. https://doi.org/10.1017/S1092852913000072
Rojas-Corrales, M. O., Berrocoso, E., Gibert-Rahola, J., & Micó, J. A. (2004). Antidepressant-like effect of tramadol and its enantiomers in reserpinized mice : Comparative study with desipramine, fluvoxamine, venlafaxine and opiates. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *18*(3), 404-411. https://doi.org/10.1177/026988110401800305
Romeo, R. D. (2010). Adolescence : A central event in shaping stress reactivity. *Developmental Psychobiology*, *52*(3), 244-253. https://doi.org/10.1002/dev.20437
Romeo, R. D. (2018). The Metamorphosis of Adolescent Hormonal Stress Reactivity : A Focus on Animal Models. *Frontiers in neuroendocrinology*, *49*, 43-51. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.12.003
Romeo, R. D., Lee, S. J., Chhua, N., McPherson, C. R., & McEwen, B. S. (2004). Testosterone Cannot Activate an Adult-Like Stress Response in Prepubertal Male Rats. *Neuroendocrinology*, *79*(3), 125-132. https://doi.org/10.1159/000077270
Romeo, R. D., Mueller, A., Sisti, H. M., Ogawa, S., McEwen, B. S., & Brake, W. G. (2003). Anxiety and fear behaviors in adult male and female C57BL/6 mice are modulated by maternal separation. *Hormones and Behavior*, *43*(5), 561-567. https://doi.org/10.1016/s0018-506x(03)00063-1
Rosselló, J., & Bernal, G. (1999). The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *67*(5), 734-745. https://doi.org/10.1037//0022-006x.67.5.734
Rubin, K. H., Bukowski, W. M., & Parker, J. G. (2007). Peer Interactions, Relationships, and Groups. In *Handbook of Child Psychology*. John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/9780470147658.chpsy0310
Rudolph, K. D. (2008). Developmental influences on interpersonal stress generation in depressed youth. *Journal of Abnormal Psychology*, *117*(3), 673-679. https://doi.org/10.1037/0021-843X.117.3.673
Rudolph, K. D., & Hammen, C. (1999). Age and gender as determinants of stress exposure, generation, and reactions in youngsters : A transactional perspective. *Child Development*, *70*(3), 660-677. https://doi.org/10.1111/1467-8624.00048
Rudyk, C., Dwyer, Z., McNeill, J., Salmaso, N., Farmer, K., Prowse, N., & Hayley, S. (2019). Chronic unpredictable stress influenced the behavioral but not the neurodegenerative impact of paraquat. *Neurobiology of Stress*, *11*, 100179. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100179
Rüedi-Bettschen, D., Pedersen, E.-M., Feldon, J., & Pryce, C. R. (2005). Early deprivation under specific conditions leads to reduced interest in reward in adulthood in Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, *156*(2), 297-310. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.06.001
Ruhé, H. G., Mason, N. S., & Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans : A meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*, *12*(4), 331-359. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001949
Ruiz, P., Calliari, A., & Pautassi, R. M. (2018). Reserpine-induced depression is associated in female, but not in male, adolescent rats with heightened, fluoxetine-sensitive, ethanol consumption. *Behavioural Brain Research*, *348*, 160-170. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.011
Russell, R. W., & Overstreet, D. H. (1987). Mechanisms underlying sensitivity to organophosphorus anticholinesterase compounds. *Progress in Neurobiology*, *28*(2), 97-129. https://doi.org/10.1016/0301-0082(87)90008-6
Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(9), Art. 9. https://doi.org/10.1038/nrn3381

Sacher, J., Neumann, J., Fünfstück, T., Soliman, A., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2012). Mapping the depressed brain : A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *140*(2), 142-148. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.001

Sadaghiani, N. S. K., & sorkhab, M. S. (2013). The Comparison of Coping Styles in Depressed, Anxious, Under Stress Individuals and the Normal Ones. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, *84*, 615-620. https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.06.613

Salamone, J. D., Correa, M., Yohn, S., Lopez Cruz, L., San Miguel, N., & Alatorre, L. (2016). The pharmacology of effort-related choice behavior : Dopamine, depression, and individual differences. *Behavioural Processes*, *127*, 3-17. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2016.02.008

Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples : Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological Bulletin*, *143*(8), 783-822. https://doi.org/10.1037/bul0000102

Sanacora, G., Zarate, C. A., Krystal, J. H., & Manji, H. K. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nature Reviews. Drug Discovery*, *7*(5), 426-437. https://doi.org/10.1038/nrd2462

Sanchez, C., El Khoury, A., Hassan, M., Wegener, G., & Mathé, A. A. (2018). Sex-dependent behavior, neuropeptide profile and antidepressant response in rat model of depression. *Behavioural Brain Research*, *351*, 93-103. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.05.029

Sánchez-Queija, I., Oliva, A., & Parra, A. (2017). Stability, change, and determinants of self-esteem during adolescence and emerging adulthood. *Journal of Social and Personal Relationships*, *34*(8), 1277-1294.

Sandi, C., & Richter-Levin, G. (2009). From high anxiety trait to depression : A neurocognitive hypothesis. *Trends in Neurosciences*, *32*(6), 312-320. https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.02.004

Sanford, M., Boyle, M., McCleary, L., Miller, J., Steele, M., Duku, E., & Offord, D. (2006). A pilot study of adjunctive family psychoeducation in adolescent major depression : Feasibility and treatment effect. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*(4), 386-495. https://doi.org/10.1097/01.chi.0000198595.68820.10

Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., & Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science (New York, N.Y.)*, *301*(5634), 805-809. https://doi.org/10.1126/science.1083328

Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Archives of General Psychiatry*, *57*(10), 925. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.10.925

Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, *21*(1), 55-89. https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389

Saré, R. M., Lemons, A., Torossian, A., & Beebe Smith, C. (2018). Noninvasive, High-throughput Determination of Sleep Duration in Rodents. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, *134*, 57420. https://doi.org/10.3791/57420

Satomura, Y., Sakakibara, E., Takizawa, R., Koike, S., Nishimura, Y., Sakurada, H., Yamagishi, M., Shimojo, C., Kawasaki, S., Okada, N., Matsuoka, J., Kinoshita, A., Jinde, S., Kondo, S., & Kasai, K. (2019). Severity-dependent and -independent brain regions of major depressive disorder : A long-term longitudinal near-infrared spectroscopy study. *Journal of Affective Disorders*, *243*, 249-254. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.029

Savignac, H. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). Resistance to early-life stress in mice : Effects of genetic background and stress duration. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *5*, 13. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00013

Sawyer, M. G., Pfeiffer, S., Spence, S. H., Bond, L., Graetz, B., Kay, D., Patton, G., & Sheffield, J. (2010). School-based prevention of depression : A randomised controlled study of the beyondblue schools research initiative. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *51*(2), 199-209. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02136.x

Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D., & Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *The Lancet Child & Adolescent Health*, *2*(3), 223-228. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1

Schaefer, S. M., Jackson, D. C., Davidson, R. J., Aguirre, G. K., Kimberg, D. Y., & Thompson-Schill, S. L. (2002). Modulation of Amygdalar Activity by the Conscious Regulation of Negative Emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(6), 913-921. https://doi.org/10.1162/089892902760191135

Schalbetter, S. M., Mueller, F. S., Scarborough, J., Richetto, J., Weber-Stadlbauer, U., Meyer, U., & Notter, T. (2021). Oral application of clozapine-N-oxide using the micropipette-guided drug administration (MDA) method in mouse DREADD systems. *Lab Animal*, *50*(3), 69-75. https://doi.org/10.1038/s41684-021-00723-0

Schildcrout, J. S., Denny, J. C., Bowton, E., Gregg, W., Pulley, J. M., Basford, M. A., Cowan, J. D., Xu, H., Ramirez, A. H., Crawford, D. C., Ritchie, M. D., Peterson, J. F., Masys, D. R., Wilke, R. A., & Roden, D. M. (2012). Optimizing drug outcomes through pharmacogenetics : A case for preemptive genotyping. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *92*(2), 235-242. https://doi.org/10.1038/clpt.2012.66

Schlaepfer, T. E., Cohen, M. X., Frick, C., Kosel, M., Brodesser, D., Axmacher, N., Joe, A. Y., Kreft, M., Lenartz, D., & Sturm, V. (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *33*(2), 368-377. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301408

Schloesser, R. J., Lehmann, M., Martinowich, K., Manji, H. K., & Herkenham, M. (2010). Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. *Molecular Psychiatry*, *15*(12), 1152-1163. https://doi.org/10.1038/mp.2010.34

Schmaal, L., Veltman, D. J., van Erp, T. G. M., Sämann, P. G., Frodl, T., Jahanshad, N., Loehrer, E., Tiemeier, H., Hofman, A., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Wittfeld, K., Grabe, H. J., Block, A., Hegenscheid, K., Völzke, H., Hoehn, D., Czisch, M., … Hibar, D. P. (2016). Subcortical brain alterations in major depressive disorder : Findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular Psychiatry*, *21*(6), 806-812. https://doi.org/10.1038/mp.2015.69

Schoenfeld, T. J., McCausland, H. C., Morris, H. D., Padmanaban, V., & Cameron, H. A. (2017). Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biological Psychiatry*, *82*(12), 914-923. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.013

Schouten, J. W. (1991). Selves in Transition : Symbolic Consumption in Personal Rites of Passage and Identity Reconstruction. *Journal of Consumer Research*, *17*(4), 412-425. https://doi.org/10.1086/208567

Schramm, E., Schneider, D., Zobel, I., van Calker, D., Dykierek, P., Kech, S., Härter, M., & Berger, M. (2008). Efficacy of Interpersonal Psychotherapy plus pharmacotherapy in chronically depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders*, *109*(1-2), 65-73. https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.10.013

Schwartz, O. S., Byrne, M. L., Simmons, J. G., Whittle, S., Dudgeon, P., Yap, M. B. H., Sheeber, L. B., & Allen, N. B. (2014). Parenting during early adolescence and adolescent-onset major depression : A 6-year prospective longitudinal study. *Clinical Psychological Science*, *2*, 272-286. https://doi.org/10.1177/2167702613505531

Segarra, N., Metastasio, A., Ziauddeen, H., Spencer, J., Reinders, N. R., Dudas, R. B., Arrondo,

G., Robbins, T. W., Clark, L., Fletcher, P. C., & Murray, G. K. (2016). Abnormal Frontostriatal Activity During Unexpected Reward Receipt in Depression and Schizophrenia : Relationship to Anhedonia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *41*(8), 2001-2010. https://doi.org/10.1038/npp.2015.370

Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, *96*, e52434. https://doi.org/10.3791/52434

Selye. (1975). *Le stress de la vie—Le problème de l'adaptation*. Editions Gallimard.

Semple, B. D., Blomgren, K., Gimlin, K., Ferriero, D. M., & Noble-Haeusslein, L. J. (2013). Brain development in rodents and humans : Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Progress in Neurobiology*, *106-107*, 1-16. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001

Seo, D., Patrick, C. J., & Kennealy, P. J. (2008). Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression and Violent Behavior*, *13*(5), 383-395. https://doi.org/10.1016/j.avb.2008.06.003

Sequeira-Cordero, A., Salas-Bastos, A., Fornaguera, J., & Brenes, J. C. (2019). Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Scientific Reports*, *9*(1), 17403. https://doi.org/10.1038/s41598-019-53624-1

Shang, Y., Wang, X., Shang, X., Zhang, H., Liu, Z., Yin, T., & Zhang, T. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic proteins in Wistar rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *134*, 369-378. https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.08.016

Shanks, N., Greek, R., & Greek, J. (2009). Are animal models predictive for humans? *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*, *4*(1), 2. https://doi.org/10.1186/1747-5341-4-2

Sharpley, C. F., & Bitsika, V. (2010). Joining the dots : Neurobiological links in a functional analysis of depression. *Behavioral and Brain Functions*, *6*(1), 73. https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-73

Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : An fMRI study. *Biological Psychiatry*, *50*(9), 651-658. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01263-x

Sheline, Y. I., Price, J. L., Yan, Z., & Mintun, M. A. (2010). Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(24), 11020-11025. https://doi.org/10.1073/pnas.1000446107

Shepherd, J. K., Grewal, S. S., Fletcher, A., Bill, D. J., & Dourish, C. T. (1994). Behavioural and pharmacological characterisation of the elevated « zero-maze » as an animal model of anxiety. *Psychopharmacology*, *116*(1), 56-64. https://doi.org/10.1007/BF02244871

Shetty, R. A., & Sadananda, M. (2017). Brief Social Isolation in the Adolescent Wistar-Kyoto Rat Model of Endogenous Depression Alters Corticosterone and Regional Monoamine Concentrations. *Neurochemical Research*, *42*(5), 1470-1477. https://doi.org/10.1007/s11064-017-2203-2

Sibille, E., Wang, Y., Joeyen-Waldorf, J., Gaiteri, C., Surget, A., Oh, S., Belzung, C., Tseng, G. C., & Lewis, D. A. (2009). A molecular signature of depression in the amygdala. *The American Journal of Psychiatry*, *166*(9), 1011-1024. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.08121760

Sickmann, H. M., Arentzen, T. S., Dyrby, T. B., Plath, N., & Kristensen, M. P. (2015). Prenatal stress produces sex-specific changes in depression-like behavior in rats : Implications for increased vulnerability in females. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*,

*6*(5), 462-474. https://doi.org/10.1017/S2040174415001282
Siegle, G. J., Steinhauer, S. R., Thase, M. E., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2002). Can't shake that feeling : Event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological psychiatry*, *51*(9), 693-707.
Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression : Related and independent features. *Biological Psychiatry*, *61*(2), 198-209. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.048
Sik, A., van Nieuwehuyzen, P., Prickaerts, J., & Blokland, A. (2003). Performance of different mouse strains in an object recognition task. *Behavioural Brain Research*, *147*(1-2), 49-54. https://doi.org/10.1016/s0166-4328(03)00117-7
Silberg, J., Rutter, M., Neale, M., & Eaves, L. (2001). Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *179*, 116-121. https://doi.org/10.1192/bjp.179.2.116
Silvers, J. A., Lumian, D. S., Gabard-Durnam, L., Gee, D. G., Goff, B., Fareri, D. S., Caldera, C., Flannery, J., Telzer, E. H., Humphreys, K. L., & Tottenham, N. (2016). Previous Institutionalization Is Followed by Broader Amygdala–Hippocampal–PFC Network Connectivity during Aversive Learning in Human Development. *Journal of Neuroscience*, *36*(24), 6420-6430. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0038-16.2016
Sisk, C. L., & Foster, D. L. (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nature Neuroscience*, *7*(10), 1040-1047. https://doi.org/10.1038/nn1326
Skelly, M. J., Chappell, A. E., Carter, E., & Weiner, J. L. (2015). Adolescent social isolation increases anxiety-like behavior and ethanol intake and impairs fear extinction in adulthood : Possible role of disrupted noradrenergic signaling. *Neuropharmacology*, *97*, 149-159. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.05.025
Sloman, L., Gilbert, P., & Hasey, G. (2003). Evolved mechanisms in depression : The role and interaction of attachment and social rank in depression. *Journal of Affective Disorders*, *74*(2), 107-121. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00116-7
Smith, K. S., Bucci, D. J., Luikart, B. W., & Mahler, S. V. (2016). DREADDS : Use and application in behavioral neuroscience. *Behavioral Neuroscience*, *130*(2), 137-155. https://doi.org/10.1037/bne0000135
Smith, L. K., Forgie, M. L., & Pellis, S. M. (1997). The Postpubertal Change in the Playful Defense of Male Rats Depends upon Neonatal Exposure to Gonadal Hormones. *Physiology & Behavior*, *63*(1), 151-155. https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00397-1
Sobesky, W. E. (1983). The effects of situational factors on moral judgments. *Child Development*, *54*(3), 575-584. https://doi.org/10.2307/1130044
Solberg, L. C., Baum, A. E., Ahmadiyeh, N., Shimomura, K., Li, R., Turek, F. W., Churchill, G. A., Takahashi, J. S., & Redei, E. E. (2004). Sex- and lineage-specific inheritance of depression-like behavior in the rat. *Mammalian Genome: Official Journal of the International Mammalian Genome Society*, *15*(8), 648-662. https://doi.org/10.1007/s00335-004-2326-z
Somerville, L. H. (2013). The Teenage Brain : Sensitivity to Social Evaluation. *Current Directions in Psychological Science*, *22*(2), 121-127. https://doi.org/10.1177/0963721413476512
Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*(4-5), 627-647. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.010
Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K. I., Chang, E. F., Gutierrez, A. J., Kriegstein, A. R., Mathern, G. W., Oldham, M. C., Huang, E. J., Garcia-Verdugo, J. M., Yang, Z., & Alvarez-Buylla, A. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, *555*(7696), Art. 7696. https://doi.org/10.1038/nature25975

Southall, D., & Roberts, J. E. (2002). Attributional Style and Self-Esteem in Vulnerability to Adolescent Depressive Symptoms Following Life Stress : A 14-Week Prospective Study. *Cognitive Therapy and Research*, *26*(5), 563-579. https://doi.org/10.1023/A:1020457508320

Souza, L. H., Salum, G. A., Mosqueiro, B. P., Caldieraro, M. A., Guerra, T. A., & Fleck, M. P. (2016). Interpersonal psychotherapy as add-on for treatment-resistant depression : A pragmatic randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, *193*, 373-380. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.004

Sowell, E. R., Thompson, P. M., & Toga, A. W. (2004). Mapping changes in the human cortex throughout the span of life. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *10*(4), 372-392. https://doi.org/10.1177/1073858404263960

Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *24*(4), 417-463. https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2

Spear, L. P. (2016). Consequences of adolescent use of alcohol and other drugs : Studies using rodent models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *70*, 228-243. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.026

Spence, S. H., Sheffield, J. K., & Donovan, C. L. (2003). Preventing adolescent depression : An evaluation of the problem solving for life program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *71*(1), 3-13. https://doi.org/10.1037//0022-006x.71.1.3

Spielberg, J. M., Forbes, E. E., Ladouceur, C. D., Worthman, C. M., Olino, T. M., Ryan, N. D., & Dahl, R. E. (2015). Pubertal testosterone influences threat-related amygdala–orbitofrontal cortex coupling. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(3), 408-415. https://doi.org/10.1093/scan/nsu062

Spielberg, J. M., Jarcho, J. M., Dahl, R. E., Pine, D. S., Ernst, M., & Nelson, E. E. (2015). Anticipation of peer evaluation in anxious adolescents : Divergence in neural activation and maturation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(8), 1084-1091. https://doi.org/10.1093/scan/nsu165

Spinhoven, P., Drost, J., de Rooij, M., van Hemert, A. M., & Penninx, B. W. J. H. (2016). Is Experiential Avoidance a Mediating, Moderating, Independent, Overlapping, or Proxy Risk Factor in the Onset, Relapse and Maintenance of Depressive Disorders? *Cognitive Therapy and Research*, *40*, 150-163. https://doi.org/10.1007/s10608-015-9747-8

Stallard, P., Sayal, K., Phillips, R., Taylor, J. A., Spears, M., Anderson, R., Araya, R., Lewis, G., Millings, A., & Montgomery, A. A. (2012). Classroom based cognitive behavioural therapy in reducing symptoms of depression in high risk adolescents : Pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *345*, e6058. https://doi.org/10.1136/bmj.e6058

Stange, J. P., Alloy, L. B., Flynn, M., & Abramson, L. Y. (2013). Negative Inferential Style, Emotional Clarity, and Life Stress : Integrating Vulnerabilities to Depression in Adolescence. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *42*(4), 508-518. https://doi.org/10.1080/15374416.2012.743104

Steimer, T., & Driscoll, P. (2005). Inter-individual vs line/strain differences in psychogenetically selected Roman High-(RHA) and Low-(RLA) Avoidance rats : Neuroendocrine and behavioural aspects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *29*(1), 99-112. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.07.002

Stein, M. B., Fuetsch, M., Müller, N., Höfler, M., Lieb, R., & Wittchen, H.-U. (2001). Social Anxiety Disorder and the Risk of Depression : A Prospective Community Study of Adolescents and Young Adults. *Archives of General Psychiatry*, *58*(3), 251-256. https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.3.251

Steinberg, L., Dahl, R., Keating, D., Kupfer, D. J., Masten, A. S., & Pine, D. S. (2015). The Study of Developmental Psychopathology in Adolescence : Integrating Affective Neuroscience with the Study of Context. In *Developmental Psychopathology* (p. 710-741). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/9780470939390.ch18

Steinberg, L., & Lerner, R. M. (2004). The Scientific Study of Adolescence : A Brief History. *The Journal of Early Adolescence*, *24*(1), 45-54. https://doi.org/10.1177/0272431603260879

Stemmelin, J., Cohen, C., Yalcin, I., Keane, P., & Griebel, G. (2010). Implication of beta3-adrenoceptors in the antidepressant-like effects of amibegron using Adrb3 knockout mice in the chronic mild stress. *Behavioural Brain Research*, *206*(2), 310-312. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.09.003

Sterlemann, V., Rammes, G., Wolf, M., Liebl, C., Ganea, K., Müller, M. B., & Schmidt, M. V. (2010). Chronic social stress during adolescence induces cognitive impairment in aged mice. *Hippocampus*, *20*(4), 540-549. https://doi.org/10.1002/hipo.20655

Sterner, E. Y., & Kalynchuk, L. E. (2010). Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats : Relevance to depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *34*(5), 777-790. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.03.005

Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., & Simon, P. (1985). The tail suspension test : A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, *85*(3), 367-370. https://doi.org/10.1007/BF00428203

Stice, E., Shaw, H., Bohon, C., Marti, C. N., & Rohde, P. (2009). A meta-analytic review of depression prevention programs for children and adolescents : Factors that predict magnitude of intervention effects. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *77*(3), 486-503. https://doi.org/10.1037/a0015168

Stockmeier, C. A. (2003). Involvement of serotonin in depression : Evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *Journal of Psychiatric Research*, *37*(5), 357-373. https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00050-5

Strawbridge, R., Javed, R. R., Cave, J., Jauhar, S., & Young, A. H. (2022). The effects of reserpine on depression : A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 02698811221115762. https://doi.org/10.1177/02698811221115762

Strekalova, T., Spanagel, R., Bartsch, D., Henn, F. A., & Gass, P. (2004). Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *29*(11), 2007-2017. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300532

Stringaris, A., Vidal-Ribas Belil, P., Artiges, E., Lemaitre, H., Gollier-Briant, F., Wolke, S., Vulser, H., Miranda, R., Penttilä, J., Struve, M., Fadai, T., Kappel, V., Grimmer, Y., Goodman, R., Poustka, L., Conrod, P., Cattrell, A., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., … IMAGEN Consortium. (2015). The Brain's Response to Reward Anticipation and Depression in Adolescence : Dimensionality, Specificity, and Longitudinal Predictions in a Community-Based Sample. *The American Journal of Psychiatry*, *172*(12), 1215-1223. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101298

Su, L., Cai, Y., Xu, Y., Dutt, A., Shi, S., & Bramon, E. (2014). Cerebral metabolism in major depressive disorder : A voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. *BMC Psychiatry*, *14*, 321. https://doi.org/10.1186/s12888-014-0321-9

Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression : Review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(10), 1552-1562. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552

Surget, A., & Belzung, C. (2008). Unpredictable chronic mild stress in mice. *Experimental Animal Models in Neurobehavioral Research*, 79-112.

Surget, A., & Belzung, C. (2022). Adult hippocampal neurogenesis shapes adaptation and improves stress response : A mechanistic and integrative perspective. *Molecular Psychiatry*, *27*(1), Art. 1. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01136-8

Surget, A., Tanti, A., Leonardo, E. D., Laugeray, A., Rainer, Q., Touma, C., Palme, R., Griebel, G., Ibarguen-Vargas, Y., Hen, R., & Belzung, C. (2011). Antidepressants recruit new neurons

to improve stress response regulation. *Molecular Psychiatry*, *16*(12), Art. 12. https://doi.org/10.1038/mp.2011.48

Susman, E. J., & Dorn, L. D. (2009). Puberty : Its role in development. In *Handbook of adolescent psychology : Individual bases of adolescent development, Vol. 1, 3rd ed* (p. 116-151). John Wiley & Sons Inc. https://doi.org/10.1002/9780470479193.adlpsy001006

Sydnor, V. J., Larsen, B., Bassett, D. S., Alexander-Bloch, A., Fair, D. A., Liston, C., Mackey, A. P., Milham, M. P., Pines, A., Roalf, D. R., Seidlitz, J., Xu, T., Raznahan, A., & Satterthwaite, T. D. (2021). Neurodevelopment of the association cortices : Patterns, mechanisms, and implications for psychopathology. *Neuron*, *109*(18), 2820-2846. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.016

Syed Sheriff, R. J., McGorry, P. D., Cotton, S., & Yung, A. R. (2015). A qualitative study of the prodrome to first-episode major depressive disorder in adolescents. *Psychopathology*, *48*(3), 153-161. https://doi.org/10.1159/000373894

Symms, M., Jäger, H. R., Schmierer, K., & Yousry, T. A. (2004). A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(9), 1235-1244. https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032714

Taché, Y., & Brunnhuber, S. (2008). From Hans Selye's discovery of biological stress to the identification of corticotropin-releasing factor signaling pathways : Implication in stress-related functional bowel diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1148*, 29-41. https://doi.org/10.1196/annals.1410.007

Takahashi, K., Nakagawasai, O., Nemoto, W., Odaira, T., Arai, Y., Hisamitsu, T., & Tan-No, K. (2017). Time-dependent role of prefrontal cortex and hippocampus on cognitive improvement by aripiprazole in olfactory bulbectomized mice. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *27*(10), 1000-1010. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.071

Takahashi, K., Nakagawasai, O., Nemoto, W., Odaira, T., Sakuma, W., & Tan-No, K. (2018). Antidepressant-like effect of aripiprazole via 5-HT1A, D1, and D2 receptors in the prefrontal cortex of olfactory bulbectomized mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, *137*(3), 241-247. https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.06.006

Takamori, K., Yoshida, S., & Okuyama, S. (2001). Availability of learned helplessness test as a model of depression compared to a forced swimming test in rats. *Pharmacology*, *63*(3), 147-153. https://doi.org/10.1159/000056126

Takamura, M., Okamoto, Y., Okada, G., Toki, S., Yamamoto, T., Ichikawa, N., Mori, A., Minagawa, H., Takaishi, Y., Fujii, Y., Kaichi, Y., Akiyama, Y., Awai, K., & Yamawaki, S. (2017). Patients with major depressive disorder exhibit reduced reward size coding in the striatum. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *79*(Pt B), 317-323. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.006

Tan, P. Z., Lee, K. H., Dahl, R. E., Nelson, E. E., Stroud, L. J., Siegle, G. J., Morgan, J. K., & Silk, J. S. (2014). Associations between maternal negative affect and adolescent's neural response to peer evaluation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *8*, 28-39. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.01.006

Tanner, J. M. (1962). *Growth at adolescence, 2nd ed*. Springfield, Ill.

Tanti, C., Stukas, A. A., Halloran, M. J., & Foddy, M. (2011). Social identity change : Shifts in social identity during adolescence. *Journal of Adolescence*, *34*(3), 555-567. https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2010.05.012

Tao, R., Calley, C. S., Hart, J., Mayes, T. L., Nakonezny, P. A., Lu, H., Kennard, B. D., Tamminga, C. A., & Emslie, G. J. (2012). Brain activity in adolescent major depressive disorder before and after fluoxetine treatment. *The American Journal of Psychiatry*, *169*(4), 381-388. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11040615

Teixeira, F. B., Santana, L. N. da S., Bezerra, F. R., Carvalho, S. D., Fontes-Júnior, E. A., Prediger,

R. D., Crespo-López, M. E., Maia, C. S. F., & Lima, R. R. (2014). Chronic Ethanol Exposure during Adolescence in Rats Induces Motor Impairments and Cerebral Cortex Damage Associated with Oxidative Stress. *PLOS ONE*, *9*(6), e101074. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101074

Telzer, E. H., Fuligni, A. J., Lieberman, M. D., Miernicki, M. E., & Galván, A. (2015). The quality of adolescents' peer relationships modulates neural sensitivity to risk taking. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *10*(3), 389-398. https://doi.org/10.1093/scan/nsu064

Teng, T., Zhang, Z., Yin, B., Guo, T., Wang, X., Hu, J., Ran, X., Dai, Q., & Zhou, X. (2022). Effect of antidepressants on functioning and quality of life outcomes in children and adolescents with major depressive disorder : A systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, *12*(1), Art. 1. https://doi.org/10.1038/s41398-022-01951-9

Tennant, C. (2002). Life events, stress and depression : A review of recent findings. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *36*(2), 173-182. https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2002.01007.x

Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012). Depression in adolescence. *Lancet (London, England)*, *379*(9820), 1056-1067. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60871-4

Thapar, A., Collishaw, S., Potter, R., & Thapar, A. K. (2010). Managing and preventing depression in adolescents. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *340*, c209. https://doi.org/10.1136/bmj.c209

Thapar, A., & Rice, F. (2006). Twin studies in pediatric depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *15*(4), 869-881, viii. https://doi.org/10.1016/j.chc.2006.05.007

*The NSDUH Report : Major Depressive Episode among Full-Time College Students and Other Young Adults, Aged 18 to 22 | CBHSQ Data*. (s. d.). Consulté 13 septembre 2022, à l'adresse https://www.samhsa.gov/data/report/nsduh-report-major-depressive-episode-among-full-time-college-students-and-other-young

The WHO World Mental Health Survey Consortium. (2004). Prevalence, Severity, and Unmet Need for Treatment of Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*, *291*(21), 2581-2590. https://doi.org/10.1001/jama.291.21.2581

Thompson, E. A., Eggert, L. L., & Herting, J. R. (2000). Mediating effects of an indicated prevention program for reducing youth depression and suicide risk behaviors. *Suicide & Life-Threatening Behavior*, *30*(3), 252-271.

Tirelli, E., Laviola, G., & Adriani, W. (2003). Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *27*(1-2), 163-178. https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00018-6

Toledo-Rodriguez, M., & Sandi, C. (2011). Stress during Adolescence Increases Novelty Seeking and Risk-Taking Behavior in Male and Female Rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *5*, 17. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00017

Toni, N., & Schinder, A. F. (2015). Maturation and Functional Integration of New Granule Cells into the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *8*(1), a018903. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018903

Tõnissaar, M., Herm, L., Eller, M., Kõiv, K., Rinken, A., & Harro, J. (2008). Rats with high or low sociability are differently affected by chronic variable stress. *Neuroscience*, *152*(4), 867-876. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.028

Torres Muñoz, P., & Franklin, T. B. (2022). The anxiogenic effects of adolescent psychological stress in male and female mice. *Behavioural Brain Research*, *432*, 113963. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113963

Toth, M., Mikics, E., Tulogdi, A., Aliczki, M., & Haller, J. (2011). Post-weaning social isolation induces abnormal forms of aggression in conjunction with increased glucocorticoid and autonomic stress responses. *Hormones and Behavior*, *60*(1), 28-36.

https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.02.003
Tottenham, N. (2015). Social scaffolding of human amygdala-mPFCcircuit development. *Social Neuroscience*, *10*(5), 489-499. https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1087424
Touyarot, K., Venero, C., & Sandi, C. (2004). Spatial learning impairment induced by chronic stress is related to individual differences in novelty reactivity : Search for neurobiological correlates. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(2), 290-305. https://doi.org/10.1016/s0306-4530(03)00031-3
Tractenberg, S. G., Levandowski, M. L., de Azeredo, L. A., Orso, R., Roithmann, L. G., Hoffmann, E. S., Brenhouse, H., & Grassi-Oliveira, R. (2016). An overview of maternal separation effects on behavioural outcomes in mice : Evidence from a four-stage methodological systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *68*, 489-503. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.021
Treadway, M. T. (2016). The Neurobiology of Motivational Deficits in Depression—An Update on Candidate Pathomechanisms. In E. H. Simpson & P. D. Balsam (Éds.), *Behavioral Neuroscience of Motivation* (p. 337-355). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2015_400
Treadway, M. T., Waskom, M. L., Dillon, D. G., Holmes, A. J., Park, M. T. M., Chakravarty, M. M., Dutra, S. J., Polli, F. E., Iosifescu, D. V., Fava, M., Gabrieli, J. D. E., & Pizzagalli, D. A. (2015). Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, *77*(3), 285-294. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.018
Treadway, M. T., & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression : Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 537-555. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.006
Tremblay, L. K., Naranjo, C. A., Graham, S. J., Herrmann, N., Mayberg, H. S., Hevenor, S., & Busto, U. E. (2005). Functional Neuroanatomical Substrates of Altered Reward Processing in Major Depressive Disorder Revealed by a Dopaminergic Probe. *Archives of General Psychiatry*, *62*(11), 1228-1236. https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.11.1228
Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., & Nestler, E. J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature Neuroscience*, *9*(4), 519-525. https://doi.org/10.1038/nn1659
Tsapakis, E. M., Soldani, F., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2008). Efficacy of antidepressants in juvenile depression : Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *193*(1), 10-17. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.031088
Tsigos, C., Kyrou, I., Kassi, E., & Chrousos, G. P. (2000). Stress : Endocrine Physiology and Pathophysiology. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, … D. P. Wilson (Éds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995/
Tully, E. C., Iacono, W. G., & McGue, M. (2008). An adoption study of parental depression as an environmental liability for adolescent depression and childhood disruptive disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(9), 1148-1154. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07091438
Tyborowska, A., Volman, I., Smeekens, S., Toni, I., & Roelofs, K. (2016). Testosterone during Puberty Shifts Emotional Control from Pulvinar to Anterior Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, *36*(23), 6156-6164. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3874-15.2016
Tye, K. M., Mirzabekov, J. J., Warden, M. R., Ferenczi, E. A., Tsai, H.-C., Finkelstein, J., Kim, S.-Y., Adhikari, A., Thompson, K. R., Andalman, A. S., Gunaydin, L. A., Witten, I. B., & Deisseroth, K. (2013). Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*, *493*(7433), 537-541.

https://doi.org/10.1038/nature11740
Tzanoulinou, S., Riccio, O., de Boer, M. W., & Sandi, C. (2014). Peripubertal stress-induced behavioral changes are associated with altered expression of genes involved in excitation and inhibition in the amygdala. *Translational Psychiatry*, *4*, e410. https://doi.org/10.1038/tp.2014.54
Ueda, K., Okamoto, Y., Okada, G., Yamashita, H., Hori, T., & Yamawaki, S. (2003). Brain activity during expectancy of emotional stimuli : An fMRI study. *NeuroReport*, *14*(1), 51-55. https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/2003/01200/Brain_activity_during_expectancy_of_emotional.10.aspx
Uehara, T., Sakado, K., Sakado, M., Sato, T., & Someya, T. (1999). Relationship between stress coping and personality in patients with major depressive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *68*(1), 26-30. https://doi.org/10.1159/000012307
Uher, R., & McGuffin, P. (2010). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression : 2009 update. *Molecular Psychiatry*, *15*(1), 18-22. https://doi.org/10.1038/mp.2009.123
Undurraga, J., & Baldessarini, R. J. (2017). Direct comparison of tricyclic and serotonin-reuptake inhibitor antidepressants in randomized head-to-head trials in acute major depression : Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *31*(9), 1184-1189. https://doi.org/10.1177/0269881117711709
Urban, D. J., Zhu, H., Marcinkiewcz, C. A., Michaelides, M., Oshibuchi, H., Rhea, D., Aryal, D. K., Farrell, M. S., Lowery-Gionta, E., Olsen, R. H. J., Wetsel, W. C., Kash, T. L., Hurd, Y. L., Tecott, L. H., & Roth, B. L. (2016). Elucidation of The Behavioral Program and Neuronal Network Encoded by Dorsal Raphe Serotonergic Neurons. *Neuropsychopharmacology*, *41*(5), Art. 5. https://doi.org/10.1038/npp.2015.293
Vahia, V. N. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5 : A quick glance. *Indian Journal of Psychiatry*, *55*(3), 220-223. https://doi.org/10.4103/0019-5545.117131
Valenti, O., Gill, K. M., & Grace, A. A. (2012). Different stressors produce excitation or inhibition of mesolimbic dopamine neuron activity : Response alteration by stress pre-exposure. *European Journal of Neuroscience*, *35*(8), 1312-1321. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08038.x
Valenti, O., Lodge, D. J., & Grace, A. A. (2011). Aversive stimuli alter ventral tegmental area dopamine neuron activity via a common action in the ventral hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(11), 4280-4289. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5310-10.2011
Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, A., & Coubard, O. A. (2011). La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience. *Revue neurologique*, *167*(4), 291-316. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.013
Van Laeken, N., Pauwelyn, G., Dockx, R., Descamps, B., Brans, B., Peremans, K., Baeken, C., Goethals, I., Vanhove, C., & De Vos, F. (2018). Regional alterations of cerebral [18F]FDG metabolism in the chronic unpredictable mild stress- and the repeated corticosterone depression model in rats. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *125*(9), 1381-1393. https://doi.org/10.1007/s00702-018-1899-8
Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain : A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *30*(3), 829-858. https://doi.org/10.1002/hbm.20547
van Bodegom, M., Homberg, J. R., & Henckens, M. J. A. G. (2017). Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*, 87. https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087
Vande Voort, J. L., Orth, S. S., Shekunov, J., Romanowicz, M., Geske, J. R., Ward, J. A., Leibman, N. I., Frye, M. A., & Croarkin, P. E. (2022). A Randomized Controlled Trial of Combinatorial Pharmacogenetics Testing in Adolescent Depression. *Journal of the American Academy of*

*Child and Adolescent Psychiatry*, *61*(1), 46-55. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.03.011
Vanderschuren, L. J. M. J., Achterberg, E. J. M., & Trezza, V. (2016). The neurobiology of social play and its rewarding value in rats. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *70*, 86-105. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.025
Vanderschuren, L. J. M. J., & Trezza, V. (2014). What the laboratory rat has taught us about social play behavior : Role in behavioral development and neural mechanisms. In *The neurobiology of childhood* (p. 189-212). Springer-Verlag Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54913-7
van Gaalen, M. M., Stenzel-Poore, M. P., Holsboer, F., & Steckler, T. (2002). Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour. *The European Journal of Neuroscience*, *15*(12), 2007-2015. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02040.x
van Riezen, H., & Leonard, B. E. (1990). Effects of psychotropic drugs on the behavior and neurochemistry of olfactory bulbectomized rats. *Pharmacology & Therapeutics*, *47*(1), 21-34. https://doi.org/10.1016/0163-7258(90)90043-2
Vardy, E., Robinson, J. E., Li, C., Olsen, R. H. J., DiBerto, J. F., Giguere, P. M., Sassano, F. M., Huang, X.-P., Zhu, H., Urban, D. J., White, K. L., Rittiner, J. E., Crowley, N. A., Pleil, K. E., Mazzone, C. M., Mosier, P. D., Song, J., Kash, T. L., Malanga, C. J., … Roth, B. L. (2015). A New DREADD Facilitates the Multiplexed Chemogenetic Interrogation of Behavior. *Neuron*, *86*(4), 936-946. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.065
Verger, P., Guagliardo, V., Gilbert, F., Rouillon, F., & Kovess-Masfety, V. (2010). Psychiatric disorders in students in six French universities : 12-month prevalence, comorbidity, impairment and help-seeking. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *45*(2), 189-199. https://doi.org/10.1007/s00127-009-0055-z
Verjat, A., Devienne, P., Rödel, H. G., & Féron, C. (2021). More exploratory house mice judge an ambiguous situation more negatively. *Animal Cognition*, *24*(1), 53-64. https://doi.org/10.1007/s10071-020-01414-y
Vetter-O'Hagen, C. S., & Spear, L. P. (2012). The effects of gonadectomy on sex- and age-typical responses to novelty and ethanol-induced social inhibition in adult male and female Sprague-Dawley rats. *Behavioural Brain Research*, *227*(1), 224-232. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.023
Vialou, V., Bagot, R. C., Cahill, M. E., Ferguson, D., Robison, A. J., Dietz, D. M., Fallon, B., Mazei-Robison, M., Ku, S. M., Harrigan, E., Winstanley, C. A., Joshi, T., Feng, J., Berton, O., & Nestler, E. J. (2014). Prefrontal Cortical Circuit for Depression- and Anxiety-Related Behaviors Mediated by Cholecystokinin : Role of ΔFosB. *The Journal of Neuroscience*, *34*(11), 3878-3887. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1787-13.2014
Victor, T. A., Furey, M. L., Fromm, S. J., Öhman, A., & Drevets, W. C. (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. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.144
Vidal-Ribas, P., Brotman, M. A., Valdivieso, I., Leibenluft, E., & Stringaris, A. (2016). The Status of Irritability in Psychiatry : A Conceptual and Quantitative Review. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *55*(7), 556-570. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.04.014
Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression : A meta-analysis of MRI studies. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(11), 1957-1966. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.1957
Viganò, C., Calzolari, R., Marinaccio, P. M., Bezzio, C., Furfaro, F., Ba, G., & Maconi, G. (2016). Unrevealed Depression Involves Dysfunctional Coping Strategies in Crohn's Disease Patients in Clinical Remission. *Gastroenterology Research and Practice*, *2016*, 7803262. https://doi.org/10.1155/2016/7803262

Vitiello, B., Rohde, P., Silva, S., Wells, K., Casat, C., Waslick, B., Simons, A., Reinecke, M., Weller, E., Kratochvil, C., Walkup, J., Pathak, S., Robins, M., March, J., & TADS Team. (2006). Functioning and quality of life in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*(12), 1419-1426. https://doi.org/10.1097/01.chi.0000242229.52646.6e

Vollmayr, B., Bachteler, D., Vengeliene, V., Gass, P., Spanagel, R., & Henn, F. (2004). Rats with congenital learned helplessness respond less to sucrose but show no deficits in activity or learning. *Behavioural Brain Research*, *150*(1-2), 217-221. https://doi.org/10.1016/S0166-4328(03)00259-6

Von Frijtag, J. C., Reijmers, L. G., Van der Harst, J. E., Leus, I. E., Van den Bos, R., & Spruijt, B. M. (2000). Defeat followed by individual housing results in long-term impaired reward- and cognition-related behaviours in rats. *Behavioural Brain Research*, *117*(1-2), 137-146. https://doi.org/10.1016/s0166-4328(00)00300-4

Von Frijtag, J. C., Schot, M., van den Bos, R., & Spruijt, B. M. (2002). Individual housing during the play period results in changed responses to and consequences of a psychosocial stress situation in rats. *Developmental Psychobiology*, *41*(1), 58-69. https://doi.org/10.1002/dev.10057

Vorhees, C. V., & Williams, M. T. (2006). Morris water maze : Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*, *1*(2), 848-858. https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116

Vrieze, E., Pizzagalli, D. A., Demyttenaere, K., Hompes, T., Sienaert, P., de Boer, P., Schmidt, M., & Claes, S. (2013). Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, *73*(7), 639-645. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.014

Vujeva, H. M., & Furman, W. (2011). Depressive Symptoms and Romantic Relationship Qualities from Adolescence Through Emerging Adulthood : A Longitudinal Examination of Influences. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *40*(1), 123-135. https://doi.org/10.1080/15374416.2011.533414

Wade, M., Zeanah, C. H., Fox, N. A., Tibu, F., Ciolan, L. E., & Nelson, C. A. (2019). Stress sensitization among severely neglected children and protection by social enrichment. *Nature Communications*, *10*(1), Art. 1. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13622-3

Walker, D. M., Cunningham, A. M., Gregory, J. K., & Nestler, E. J. (2019). Long-Term Behavioral Effects of Post-weaning Social Isolation in Males and Females. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *13*, 66. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00066

Wallace, D. L., Han, M.-H., Graham, D. L., Green, T. A., Vialou, V., Iñiguez, S. D., Cao, J.-L., Kirk, A., Chakravarty, S., Kumar, A., Krishnan, V., Neve, R. L., Cooper, D. C., Bolaños, C. A., Barrot, M., McClung, C. A., & Nestler, E. J. (2009). CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nature Neuroscience*, *12*(2), 200-209. https://doi.org/10.1038/nn.2257

Wang, J., Lloyd-Evans, B., Giacco, D., Forsyth, R., Nebo, C., Mann, F., & Johnson, S. (2017). Social isolation in mental health : A conceptual and methodological review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *52*(12), 1451-1461. https://doi.org/10.1007/s00127-017-1446-1

Wang, L., Hermens, D. F., Hickie, I. B., & Lagopoulos, J. (2012). A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *142*(1), 6-12. https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.013

Wang, W., Du, W., Wang, Y., Livesley, W. J., & Jang, K. L. (2004). The relationship between the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire and traits delineating personality pathology. *Personality and Individual Differences*, *36*, 155-162. https://doi.org/10.1016/S0191-8869(03)00075-8

Wardenaar, K. J., Conradi, H. J., Bos, E. H., & de Jonge, P. (2014). Personality modulates the

efficacy of treatment in patients with major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(9), e916-923. https://doi.org/10.4088/JCP.13m08855

Watson, R., Harvey, K., McCabe, C., & Reynolds, S. (2020). Understanding anhedonia : A qualitative study exploring loss of interest and pleasure in adolescent depression. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *29*(4), 489-499. https://doi.org/10.1007/s00787-019-01364-y

Watt, D. F., & Panksepp, J. (2009). Depression : An Evolutionarily Conserved Mechanism to Terminate Separation Distress? A Review of Aminergic, Peptidergic, and Neural Network Perspectives. *Neuropsychoanalysis*, *11*(1), 7-51. https://doi.org/10.1080/15294145.2009.10773593

Weersing, V. R., Jeffreys, M., Do, M.-C. T., Schwartz, K. T. G., & Bolano, C. (2017). Evidence Base Update of Psychosocial Treatments for Child and Adolescent Depression. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, *46*(1), 11-43. https://doi.org/10.1080/15374416.2016.1220310

Wegener, G., Mathe, A. A., & Neumann, I. D. (2012). Selectively bred rodents as models of depression and anxiety. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *12*, 139-187. https://doi.org/10.1007/7854_2011_192

Weinstock, M. (2017). Prenatal stressors in rodents : Effects on behavior. *Neurobiology of Stress*, *6*, 3-13. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.004

Weiss, I. C., Pryce, C. R., Jongen-Rêlo, A. L., Nanz-Bahr, N. I., & Feldon, J. (2004). Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. *Behavioural Brain Research*, *152*(2), 279-295. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.015

Weissman, D. G., Lambert, H. K., Rodman, A. M., Peverill, M., Sheridan, M. A., & McLaughlin, K. A. (2020). Reduced hippocampal and amygdala volume as a mechanism underlying stress sensitization to depression following childhood trauma. *Depression and Anxiety*, *37*(9), 916-925. https://doi.org/10.1002/da.23062

Weissman, M. (2006). A Brief History of Interpersonal Psychotherapy. *Psychiatric Annals*, *36*, 553-557. https://doi.org/10.3928/00485713-20060801-03

Weng, L., Guo, X., Li, Y., Yang, X., & Han, Y. (2016). Apigenin reverses depression-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice. *European Journal of Pharmacology*, *774*, 50-54. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.01.015

Whalley, H. C., Sussmann, J. E., Romaniuk, L., Stewart, T., Papmeyer, M., Sprooten, E., Hackett, S., Hall, J., Lawrie, S. M., & McIntosh, A. M. (2013). Prediction of depression in individuals at high familial risk of mood disorders using functional magnetic resonance imaging. *PloS One*, *8*(3), e57357. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057357

Whissell, P. D., Tohyama, S., & Martin, L. J. (2016). The Use of DREADDs to Deconstruct Behavior. *Frontiers in Genetics*, *7*, 70. https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00070

Whitfield-Gabrieli, S., Moran, J. M., Nieto-Castañón, A., Triantafyllou, C., Saxe, R., & Gabrieli, J. D. E. (2011). Associations and dissociations between default and self-reference networks in the human brain. *NeuroImage*, *55*(1), 225-232. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.048

Whittle, S., Lichter, R., Dennison, M., Vijayakumar, N., Schwartz, O., Byrne, M. L., Simmons, J. G., Yücel, M., Pantelis, C., McGorry, P., & Allen, N. B. (2014). Structural brain development and depression onset during adolescence : A prospective longitudinal study. *The American Journal of Psychiatry*, *171*(5), 564-571. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070920

Whitton, A. E., & Pizzagalli, D. A. (2022). Anhedonia in Depression and Bipolar Disorder. In D. A. Pizzagalli (Éd.), *Anhedonia : Preclinical, Translational, and Clinical Integration* (p. 111-127). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2022_323

Widiger, T. A., & Smith, G. T. (2008). Personality and psychopathology. In *Handbook of personality : Theory and research, 3rd ed* (p. 743-769). The Guilford Press.

Wijnhoven, L. A. M. W., Creemers, D. H. M., Vermulst, A. A., Scholte, R. H. J., & Engels, R. C. M. E. (2014). Randomized controlled trial testing the effectiveness of a depression prevention program ('Op Volle Kracht') among adolescent girls with elevated depressive symptoms. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *42*(2), 217-228. https://doi.org/10.1007/s10802-013-9773-5

Will, C. C., Aird, F., & Redei, E. E. (2003). Selectively bred Wistar-Kyoto rats : An animal model of depression and hyper-responsiveness to antidepressants. *Molecular Psychiatry*, *8*(11), 925-932. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001345

Williamson, D. E., Birmaher, B., Anderson, B. P., al-Shabbout, M., & Ryan, N. D. (1995). Stressful life events in depressed adolescents : The role of dependent events during the depressive episode. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *34*(5), 591-598. https://doi.org/10.1097/00004583-199505000-00011

Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, *83*(1), 1-16. https://doi.org/10.1007/BF00427414

Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression : A 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, *134*(4), 319-329. https://doi.org/10.1007/s002130050456

Willner, P. (2005). Chronic Mild Stress (CMS) Revisited : Consistency and Behavioural-Neurobiological Concordance in the Effects of CMS. *Neuropsychobiology*, *52*(2), 90-110. https://doi.org/10.1159/000087097

Windfuhr, K., While, D., Hunt, I., Turnbull, P., Lowe, R., Burns, J., Swinson, N., Shaw, J., Appleby, L., Kapur, N., & National Confidential Inquiry into Suicide and Homicide by People with Mental Illness. (2008). Suicide in juveniles and adolescents in the United Kingdom. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *49*(11), 1155-1165. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01938.x

Wingo, T., Nesil, T., Choi, J.-S., & Li, M. D. (2016). Novelty Seeking and Drug Addiction in Humans and Animals : From Behavior to Molecules. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, *11*(3), 456-470. https://doi.org/10.1007/s11481-015-9636-7

Wise, T., Marwood, L., Perkins, A. M., Herane-Vives, A., Joules, R., Lythgoe, D. J., Luh, W.-M., Williams, S. C. R., Young, A. H., Cleare, A. J., & Arnone, D. (2017). Instability of default mode network connectivity in major depression : A two-sample confirmation study. *Translational Psychiatry*, *7*(4), e1105. https://doi.org/10.1038/tp.2017.40

Wise, T., Radua, J., Nortje, G., Cleare, A. J., Young, A. H., & Arnone, D. (2016). Voxel-Based Meta-Analytical Evidence of Structural Disconnectivity in Major Depression and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, *79*(4), 293-302. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.004

Wittchen, H.-U. (1994). Reliability and validity studies of the WHO-Composite International Diagnostic Interview (CIDI) : A critical review. *Journal of Psychiatric Research*, *28*(1), 57-84. https://doi.org/10.1016/0022-3956(94)90036-1

World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders : Global health estimates* (WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610

Wray, N., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E., Abdellaoui, A., Adams, M., Agerbo, E., Air, T., Andlauer, T., Bacanu, S.-A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A., Bigdeli, T., Binder, E., Blackwood, D., Bryois, J., Buttenschon, H., Grauholm, J., & Sullivan, P. (2017). *Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depressive disorder*. https://doi.org/10.1101/167577

Wright, R. L., Gilmour, G., & Dwyer, D. M. (2020). Wistar Kyoto Rats Display Anhedonia In Consumption but Retain Some Sensitivity to the Anticipation of Palatable Solutions. *Frontiers*

*in Behavioral Neuroscience*, *14*, 70. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00070

Xiang, L., Szebeni, K., Szebeni, A., Klimek, V., Stockmeier, C. A., Karolewicz, B., Kalbfleisch, J., & Ordway, G. A. (2008). Dopamine Receptor Gene Expression in Human Amygdaloid Nuclei : Elevated D4 Receptor mRNAs in Major Depression. *Brain research*, *1207*, 214-224. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.009

Yadid, G., & Friedman, A. (2008). Dynamics of the dopaminergic system as a key component to the understanding of depression. *Progress in Brain Research*, *172*, 265-286. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00913-8

Yadid, G., Nakash, R., Deri, I., Tamar, G., Kinor, N., Gispan, I., & Zangen, A. (2000). Elucidation of the neurobiology of depression : Insights from a novel genetic animal model. *Progress in Neurobiology*, *62*(4), 353-378. https://doi.org/10.1016/s0301-0082(00)00018-6

Yamamura, T., Okamoto, Y., Okada, G., Takaishi, Y., Takamura, M., Mantani, A., Kurata, A., Otagaki, Y., Yamashita, H., & Yamawaki, S. (2016). Association of thalamic hyperactivity with treatment-resistant depression and poor response in early treatment for major depression : A resting-state fMRI study using fractional amplitude of low-frequency fluctuations. *Translational Psychiatry*, *6*, e754. https://doi.org/10.1038/tp.2016.18

Yamana, M., & Atake, K. (2016). Blood Biological Markers for Prediction of Escitalopram Response in Patients with Major Depressive Disorder : Preliminary Study. *Journal of Depression and Anxiety*, *05*(02). https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000222

Yan, C.-G., Chen, X., Li, L., Castellanos, F. X., Bai, T.-J., Bo, Q.-J., Cao, J., Chen, G.-M., Chen, N.-X., Chen, W., Cheng, C., Cheng, Y.-Q., Cui, X.-L., Duan, J., Fang, Y.-R., Gong, Q.-Y., Guo, W.-B., Hou, Z.-H., Hu, L., … Zang, Y.-F. (2019). Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(18), 9078-9083. https://doi.org/10.1073/pnas.1900390116

Yan, H.-C., Cao, X., Das, M., Zhu, X.-H., & Gao, T.-M. (2010). Behavioral animal models of depression. *Neuroscience Bulletin*, *26*(4), 327-337. https://doi.org/10.1007/s12264-010-0323-7

Yan, H.-C., Qu, H.-D., Sun, L.-R., Li, S.-J., Cao, X., Fang, Y.-Y., Jie, W., Bean, J. C., Wu, W.-K., Zhu, X.-H., & Gao, T.-M. (2010). Fuzi polysaccharide-1 produces antidepressant-like effects in mice. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*(5), 623-633. https://doi.org/10.1017/S1461145709990733

Yankelevitch-Yahav, R., Franko, M., Huly, A., & Doron, R. (2015). The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, *97*. https://doi.org/10.3791/52587

Yawata, S., Yamaguchi, T., Danjo, T., Hikida, T., & Nakanishi, S. (2012). Pathway-specific control of reward learning and its flexibility via selective dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(31), 12764-12769. https://doi.org/10.1073/pnas.1210797109

Yonekura, T., Takeda, K., Shetty, V., & Yamaguchi, M. (2014). Relationship between salivary cortisol and depression in adolescent survivors of a major natural disaster. *The Journal of Physiological Sciences*, *64*(4), 261-267. https://doi.org/10.1007/s12576-014-0315-x

Yorgason, J. T., Calipari, E. S., Ferris, M. J., Karkhanis, A. N., Fordahl, S. C., Weiner, J. L., & Jones, S. R. (2016). Social isolation rearing increases dopamine uptake and psychostimulant potency in the striatum. *Neuropharmacology*, *101*, 471-479. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.025

Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Matsunaga, M., Okada, G., Kunisato, Y., Yoshino, A., Ueda, K., Suzuki, S., & Yamawaki, S. (2014). Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *9*(4), 487-493.

https://doi.org/10.1093/scan/nst009
Young, E., & Korszun, A. (2010). Sex, trauma, stress hormones and depression. *Molecular Psychiatry*, *15*(1), 23-28. https://doi.org/10.1038/mp.2009.94
Young, J. F., Mufson, L., & Davies, M. (2006). Efficacy of Interpersonal Psychotherapy-Adolescent Skills Training : An indicated preventive intervention for depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *47*(12), 1254-1262. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01667.x
Young, J. F., Mufson, L., & Gallop, R. (2010). Preventing depression : A randomized trial of interpersonal psychotherapy-adolescent skills training. *Depression and Anxiety*, *27*(5), 426-433. https://doi.org/10.1002/da.20664
Young, K. D., Siegle, G. J., Misaki, M., Zotev, V., Phillips, R., Drevets, W. C., & Bodurka, J. (2018). Altered task-based and resting-state amygdala functional connectivity following real-time fMRI amygdala neurofeedback training in major depressive disorder. *NeuroImage. Clinical*, *17*, 691-703. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.004
Zajkowska, Z. (2021). In(s) and out(s) of adolescent depression – Trajectories of development and recovery. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, *18*, 100382. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100382
Zalocusky, K. A., Ramakrishnan, C., Lerner, T. N., Davidson, T. J., Knutson, B., & Deisseroth, K. (2016). Nucleus accumbens D2R cells signal prior outcomes and control risky decision-making. *Nature*, *531*(7596), 642-646. https://doi.org/10.1038/nature17400
Zhang, J.-M., & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation, and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, *45*(2), 27-37. https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e
Zhang, K., Zhu, Y., Zhu, Y., Wu, S., Liu, H., Zhang, W., Xu, C., Zhang, H., Hayashi, T., & Tian, M. (2016). Molecular, Functional, and Structural Imaging of Major Depressive Disorder. *Neuroscience Bulletin*, *32*(3), 273-285. https://doi.org/10.1007/s12264-016-0030-0
Zhang, Y., Xu, H., Zhang, F., Shao, F., Ellenbroek, B., Wang, J., & Wang, W. (2019). Deficiencies of microglia and TNFα in the mPFC-mediated cognitive inflexibility induced by social stress during adolescence. *Brain, Behavior, and Immunity*, *79*, 256-266. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.02.010
Zhao, C., Deng, W., & Gage, F. H. (2008). Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, *132*(4), 645-660. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.033
Zhao, K., Bai, Z. g., Bo, A., & Chi, I. (2016). A systematic review and meta-analysis of music therapy for the older adults with depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *31*(11), 1188-1198. https://doi.org/10.1002/gps.4494
Zhao, X., Cao, F., Liu, Q., Li, X., Xu, G., Liu, G., Zhang, Y., Yang, X., Yi, S., Xu, F., Fan, K., & Ma, J. (2019). Behavioral, inflammatory and neurochemical disturbances in LPS and UCMS-induced mouse models of depression. *Behavioural Brain Research*, *364*, 494-502. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.064
Zhao, Y., Lin, Z., Chen, L., Ouyang, L., Gu, L., Chen, F., & Zhang, Q. (2018). Hippocampal astrocyte atrophy in a mouse depression model induced by corticosterone is reversed by fluoxetine instead of benzodiazepine diazepam. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *83*, 99-109. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.01.011
Zheng, Y., Fan, W., Zhang, X., & Dong, E. (2016). Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics*, *11*(2), 150-162. https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1146850
Zhou, J., Feng, L., Hu, C., Pao, C., Xiao, L., & Wang, G. (2019). Associations Among Depressive Symptoms, Childhood Abuse, Neuroticism, Social Support, and Coping Style in the Population Covering General Adults, Depressed Patients, Bipolar Disorder Patients, and High Risk Population for Depression. *Frontiers in Psychology*, *10*, 1321. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01321

Zhou, X., Teng, T., Zhang, Y., Del Giovane, C., Furukawa, T. A., Weisz, J. R., Li, X., Cuijpers, P., Coghill, D., Xiang, Y., Hetrick, S. E., Leucht, S., Qin, M., Barth, J., Ravindran, A. V., Yang, L., Curry, J., Fan, L., Silva, S. G., … Xie, P. (2020). Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder : A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, *7*(7), 581-601. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1

Zhou, Y., Tao, X., Wang, Z., Feng, L., Wang, L., Liu, X., Pan, R., Liao, Y., & Chang, Q. (2019). Hippocampus Metabolic Disturbance and Autophagy Deficiency in Olfactory Bulbectomized Rats and the Modulatory Effect of Fluoxetine. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(17), E4282. https://doi.org/10.3390/ijms20174282

Zhou, Z., Zhen, J., Karpowich, N. K., Goetz, R. M., Law, C. J., Reith, M. E. A., & Wang, D.-N. (2007). LeuT-desipramine structure suggests how antidepressants inhibit human neurotransmitter transporters. *Science (New York, N.Y.)*, *317*(5843), 1390-1393. https://doi.org/10.1126/science.1147614

Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Liao, J., Zhong, M., Wang, W., & Yao, S. (2012). Evidence of a Dissociation Pattern in Resting-State Default Mode Network Connectivity in First-Episode, Treatment-Naive Major Depression Patients. *Biological Psychiatry*, *71*(7), 611-617. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.035

Zou, K., Huang, X., Li, T., Gong, Q., Li, Z., Ou-yang, L., Deng, W., Chen, Q., Li, C., Ding, Y., & Sun, X. (2008). Alterations of white matter integrity in adults with major depressive disorder : A magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, *33*(6), 525-530.

Georgine ACCROMBESSI

# TROUBLE DEPRESSIF CARACTERISE A L'ADOLESCENCE : PROFILS COMPORTEMENTAUX, NEURAUX ET INTERVENTION DE NEUROMODULATION DANS DES MODELES MURINS

Résumé

Le trouble dépressif caractérisé chez les adolescents est un défi de santé publique et l'une des principales causes d'invalidité. Ce trouble représente un facteur de risque de récurrence à l'âge adulte ainsi que de résistance aux traitements. Il est donc urgent de développer de nouvelles stratégies préventives pour lutter contre ce trouble. Notre objectif a été d'observer les changements comportementaux et métaboliques cérébraux dans des modèles murins pouvant favoriser ce trouble à l'adolescence afin de tester une technique de neuromodulation pour prévenir son évolution à l'âge adulte dans ces modèles. Dans ce but, nous avons conçu deux modèles murins, l'un basé sur la caractérisation de divers phénotypes comportementaux spontanés à l'adolescence et l'autre basé sur un stress de privation sociale à l'adolescence. La première partie du travail a été réalisée sur un modèle animal de vulnérabilité spontanée au trouble dépressif à l'adolescence avec l'objectif de caractériser les changements métaboliques cérébraux associés aux différents phénotypes obtenus. Nous avons pu révéler des prédicteurs comportementaux et neuronaux d'un modèle animal de vulnérabilité au trouble dépressif à l'adolescence. La deuxième partie de ce travail a été réalisée sur un modèle animal d'isolement social à l'adolescence. Nos résultats montrent les effets de l'isolement à l'adolescence et à l'âge adulte dans l'induction d'un phénotype dépressif ainsi que l'implication du noyau accumbens dans son apparition. En résumé, nous avons pu valider deux modèles murins : l'un basé sur la variabilité spontanée chez les souris adolescentes et l'autre basé sur l'isolement et nous avons exploré les mécanismes neuronaux qui sont liés à ces modèles.

Mots clés : trouble dépressif caractérisé, adolescence, modèle murin, profil comportemental, imagerie TEP, chémogénétique

Summary

Major depressive disorder in adolescents is a public health challenge because it leads to disability. This disorder represents a risk factor for recurrence at adulthood and resistance to treatment. It is therefore urgent to develop new preventive strategies to combat this disorder. Our objective was therefore to study the behavioral and metabolic changes in the brain at adolescence in mouse models displaying vulnerability or development of this disorder and to test whether a neuromodulation approach may prevent its development at adulthood. For this purpose, we designed two animal models, the first based on the characterization of spontaneous behavioral phenotypes at adolescence and the second based on social deprivation stress during adolescence. The first part of our work was carried out on an animal model of spontaneous vulnerability to depression-related phenotypes in adolescence with the aim to characterize the cerebral metabolic changes associated with the different phenotypes. We revealed behavioral and neural markers in an animal model at adolescence. The second part of our work was carried out on an animal model of social isolation in adolescence. Our results underlined the effects of social isolation in adolescence and adulthood to promote a depressive phenotype and showed the involvement of the nucleus accumbens. In summary, we validated two mouse models, the first one based on spontaneous variability in adolescent mice and the second one based on social isolation, and we explored the metabolic activity that are linked to these models

Keywords: word 1, word 2 ...major depressive disorder, adolescence, mouse model, behavioral profile, PET imaging, chemogenetics