

ARTICLE

Rôle des connexines astrocytaires dans la régulation des taux extracellulaires de glutamate : implication pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs

Benjamin Portal et Bruno P. Guiard*

Centre de Recherches sur la Cognition Animale, Centre de Biologie Intégrative, Université de Toulouse, CNRS, 31000 Toulouse, France

Reçu le 14 juin 2020

Résumé – La dépression majeure est une pathologie psychiatrique reposant sur différents mécanismes neurobiologiques. Parmi ces mécanismes, on trouve une hypersensibilité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien associée à un excès de cortisol dans le sang et un déficit de neurotransmission monoaminergique. Ainsi, l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs actuels repose sur leur capacité à augmenter les taux extracellulaires de monoamines dans la fente synaptique. Depuis la découverte des effets antidépresseurs rapides et durables de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA, un intérêt croissant est porté sur les moyens pharmacologiques atténuant l'action du glutamate pour traiter la dépression majeure. Les astrocytes jouent un rôle prépondérant dans la balance excitation/inhibition du système nerveux central en régulant la recapture et la sécrétion du glutamate. De manière intéressante, la libération de cet acide aminé excitateur est contrôlée, du moins en partie, par des canaux membranaires regroupés au niveau de jonctions intercellulaires de type « gap » ou d'hémicanaux formés par les connexines 30 et 43. Les données précliniques suggèrent que ces deux entités fonctionnelles ont des effets sur les comportements émotionnels dans différents modèles murins de dépression. Après un bref rappel sur les troubles de l'humeur et leurs traitements, cette revue de la littérature décrit le rôle des astrocytes et des connexines dans la neurotransmission glutamatergique et la dépression majeure. Les arguments avancés soulignent l'intérêt thérapeutique potentiel du blocage des connexines astrocytaires mais aussi les difficultés pratiques à cibler la fonction hémicanal sans impacter la fonction « gap ».

Mots clés : dépression, hippocampe, astrocytes, connexines, glutamate

Abstract – **Role of astrocytic connexins in the regulation of extracellular glutamate levels: implication for the treatment of major depressive episodes.** Major depression is a psychiatric disorder relying on different neurobiological mechanisms. In particular, a hypersensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis leading to an excess of cortisol in blood and a deficit in monoaminergic neurotransmission have been associated with mood disorders. In keeping with these mechanisms, currently available antidepressant drugs act by increasing the extracellular levels of monoamines in the synaptic cleft. Since the discovery of the rapid and long-lasting antidepressant effects of ketamine, an NMDA receptor antagonist, a growing attention in psychiatry is paid to the pharmacological tools able to attenuate glutamatergic neurotransmission. Astrocytes play an important role in the excitatory/inhibitory balance of the central nervous system through the regulation of glutamate reuptake and secretion. Interestingly, the release of this excitatory amino acid is controlled, at least in part, by plasma membrane proteins (*i.e.* connexins) that cluster together to form gap junctions or hemichannels. Preclinical evidence suggests that these functional entities play a critical role in emotional behaviour. After a brief overview of the literature on mood disorders and related treatments, this review describes the role of astrocytes and connexins in glutamatergic neurotransmission and major depression. Moreover, we highlight the arguments supporting the therapeutic potential of connexin blockers but also the practical difficulties to target the hemichannels while maintaining gap junctions intact.

Keywords: depression, hippocampus, astrocytes, connexins, glutamate

*Auteur correspondant : bruno.guiard@univ-tlse3.fr

Abréviations

5-HT	Sérotonine
ADT	Antidépresseur tricyclique et apparenté (ou imipraminique)
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
Cx	Connexine
DA	Dopamine
DM	Dépression majeure
EDM	Épisode dépressif majeur
GFAP	Protéine acide fibrillaire gliale
GLAST	Transporteur du glutamate
GLT-1	Transporteur du glutamate
GR	Récepteurs aux glucocorticoïdes
HPA	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IRN	Inhibiteur de recapture de la NA
IRSN	Inhibiteur de recapture mixte de 5-HT et NA
ISRS	Inhibiteur sélectif de recapture de la 5-HT
LPS	Lipopolysaccharide
NA	Noradrénaline

La dépression majeure

La dépression majeure (DM) est une pathologie mentale récurrente affectant 350 millions de personnes dans le monde (Milanovic *et al.*, 2015). La prévalence vie entière de la DM est comprise entre 15 % et 20 % de la population générale (Murray & Lopez, 1997). Très invalidant, ce trouble constitue une charge importante pour la société puisque les coûts liés à sa prise en charge, à la diminution de productivité au travail ou encore aux conséquences sur les proches sont estimés en Europe à 120 milliards d'euros par an (Sobocki *et al.*, 2006). L'organisation mondiale de la santé prévoit qu'à partir de 2030, la DM deviendra la première pathologie en termes de coût global, devançant ainsi les maladies cardio-vasculaires. La DM ou les épisodes dépressifs majeurs (EDM) sont diagnostiqués à partir de différents symptômes répertoriés dans le Manuel de Diagnostic Statistique des Maladies Mentales, le DSM-V. On compte parmi eux une tristesse prononcée, une perte d'intérêt, un retrait social, un ralentissement psychomoteur ainsi que des troubles cognitifs et anxieux. Des symptômes somatiques sont également observés dont l'apparition de douleurs périphériques qui présentent une forte comorbidité avec la DM (Rush *et al.*, 2006). De manière préoccupante, la DM est associée à un risque plus élevé de mortalité par suicide.

La recherche fondamentale et appliquée en neuropsychopharmacologie développe différents modèles animaux afin de préciser les mécanismes neurobiologiques sous-jacents et d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. Ces modèles, essentiellement développés et caractérisés chez le rongeur, sont basés sur l'exposition à des stress chroniques et présentent une bonne validité étiologique, constructive et prédictive (Belzung & Lemoine, 2011). À l'heure actuelle, différents mécanismes ont été proposés pour tenter d'expliquer la survenue d'EDM, soulignant le

fait que la DM est une pathologie multi-factorielle. Il existe tout d'abord une relation complexe entre l'hypersensibilité au stress et la DM (Holsboer, 2001). Ainsi, un déficit dans la régulation du système de réponse au stress, qui s'effectue *via* l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou axe HPA), a été proposé. Face à un stress environnemental, cet axe HPA s'emballe, entraînant une cascade de réactions aboutissant à l'activation du système sympathique et des glandes corticosurrénales. L'activation des surrénales favorise alors la libération de glucocorticoïdes, dont la corticostérone chez l'animal (ou le cortisol chez l'Homme) (Steckler *et al.*, 1999). Un des rôles de la corticostérone est d'exercer un frein sur cet axe en activant des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) de manière à ce que l'organisme retrouve un équilibre physiologique. Or, lorsque le stress se prolonge, ces GR exprimés dans le cerveau se désensibilisent, produisant ainsi un excès de corticostérone circulante (Figure 1A). Cet excès traduit une hypersensibilité de l'axe HPA et une augmentation significative de cortisol plasmatique est retrouvée chez certains patients souffrant de DM (Swigar *et al.*, 1979; Brown *et al.*, 2004; Gold *et al.*, 2005). Parmi les effets négatifs du stress sur le cerveau, différentes données expérimentales chez l'Homme ou le rongeur mettent en évidence un effet neurotoxique pouvant entraîner une désorganisation, voire une dégénérescence neuronale dans certaines régions cérébrales (Krishnan & Nestler, 2008) (Figure 1B). L'hippocampe est une cible privilégiée des effets délétères de l'excès d'hormone de stress et les réponses moléculaires et cellulaires associées sont nombreuses. Par exemple, le stress chronique diminue la production de facteurs neurotrophiques dont le *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) et altère différentes formes de plasticité neuronale (Odaka *et al.*, 2017). Alors que le BDNF joue un rôle déterminant dans la production de nouvelles cellules neuronales (processus de neurogenèse) et la formation de nouvelles synapses dans l'hippocampe, le stress chronique chez le rongeur et la répétition d'EDM chez l'Homme sont, au contraire, associés à une réduction de la neurogenèse hippocampique chez l'adulte (Gould & Tanapat, 1999; Fuchs *et al.*, 2001; Malberg & Duman, 2003). L'altération de ce processus de neurogenèse pourrait ainsi être à l'origine de l'atrophie hippocampique observée chez des patients dépressifs (MacQueen *et al.*, 2003). Toutefois, l'hypothèse d'une hypersensibilité de l'axe HPA ne peut expliquer à elle seule toutes les formes de DM.

De nombreuses recherches tentent donc de préciser les conséquences neurochimiques du stress sur l'activité de populations neuronales spécifiques composant les circuits des émotions, précisément dans le système limbique. Les neurones sérotoninergiques (5-HT), noradrénergiques (NA) et dopaminergiques (DA) constituent des cellules en constantes interactions (Guiard *et al.*, 2008) et l'hypothèse d'un déficit de la neurotransmission monoaminergique dans la DM remonte aux années cinquante. Cette hypothèse repose sur le fait que des agents pharmacologiques capables d'augmenter les concentrations extracellulaires de 5-HT, NA et/ou de DA dans

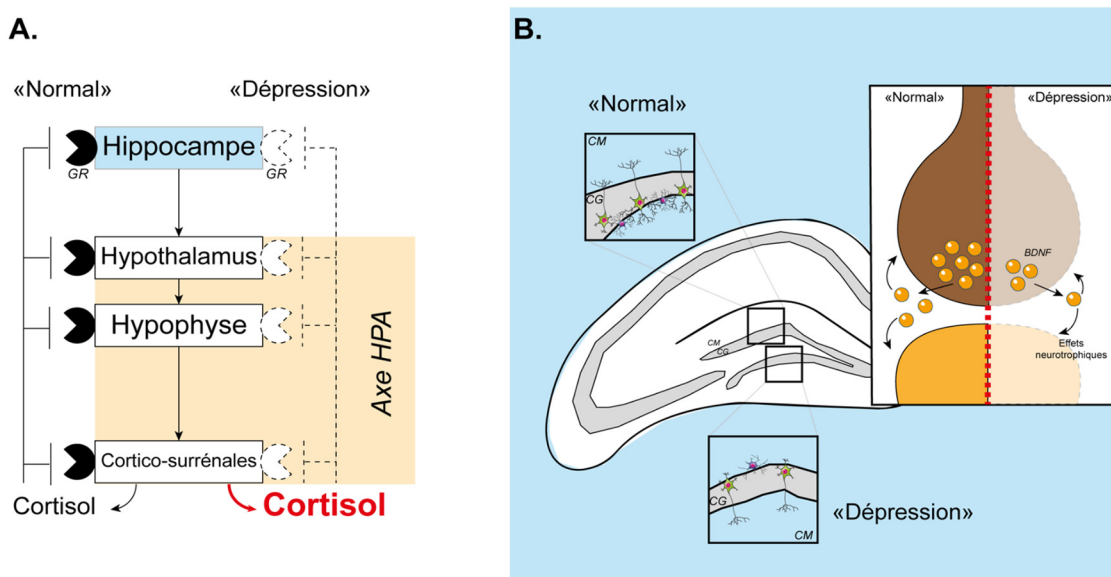


Figure 1. Effet du stress chronique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) et ses conséquences sur le processus de neurogenèse hippocampique chez l'adulte. Le stress chronique entraîne une hypersensibilité de l'axe HPA résultant d'une désensibilisation des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR : symboles noirs / blancs). Ces derniers n'exercent plus de rétrocontrôle inhibiteur, favorisant ainsi l'augmentation des taux plasmatiques de cortisol (observée chez des patients dépressifs ou dans différents modèles murins de dépression) (A). Ce cortisol est capable de passer la barrière hémato-encéphalique et ses effets délétères ont été observés dans l'hippocampe. En particulier, l'hormone de stress induit une diminution de la densité des cellules astrocytaires dont le rôle est de produire des facteurs neurotrophiques, tel le *Brain Derived Neurotrophic Factor*. Ce phénomène aurait pour conséquence une diminution de la production de nouveaux neurones (neurogenèse) dans la couche granulaire (CG) du gyrus denté ainsi qu'une diminution de leurs ramifications dans la couche moléculaire (CM) (B).

l'hippocampe, le cortex préfrontal ou encore le noyau accumbens exercent des effets bénéfiques sur l'humeur (Albert *et al.*, 2012). En revanche, le lien entre l'axe HPA et ces neurones monoaminergiques reste peu connu. Dans un travail récent, des chercheurs ont utilisé des souris génétiquement modifiées présentant un déficit en sérotonine (environ 20 à 40 %). Ces souris montrent une plus forte vulnérabilité au stress que leurs congénères non mutées. Des niveaux insuffisants de sérotonine apparaissent donc comme un facteur de développement de la DM en réponse à certains types de stress (Sachs *et al.*, 2015). Un autre exemple illustrant les liens potentiels entre une dérégulation de l'axe HPA et ceux des systèmes monoaminergiques, provient d'un travail mené par l'équipe du Dr Minae Niwa à l'Université Meijo au Japon. Les chercheurs ont isolé des souris de leurs congénères pendant leur adolescence. L'isolement est un facteur de stress qui entraîne la libération de corticostérone. Tandis que certaines ont bien supporté ce stress, d'autres ont développé certains symptômes caractéristiques de la DM dont une augmentation de leur résignation tout au long de leur vie adulte, même après les avoir replacées en groupe. De manière remarquable, les auteurs ont montré que les concentrations corticales de DA étaient en cause puisqu'une diminution importante de cette monoamine a été observée (Niwa *et al.*, 2013). Ainsi, la corticostérone diminue la production de DA dans le cortex préfrontal. Pour compléter leur étude, les chercheurs ont administré le RU486, un antagoniste des GR, aux souris vulnérables afin de neutraliser l'action de la corticostérone. Les symptômes

pseudo-dépressifs ont alors été diminués et les taux de DA sont revenus à leurs valeurs normales. Ces données soulignent les liens entre une hypersensibilité de l'axe HPA et les perturbations de l'activité des neurones monoaminergiques dans le système limbique. Elles permettent également d'expliquer, du moins en partie, pourquoi des traitements pharmacologiques capables d'augmenter les taux de 5-HT ou DA exercent des effets thérapeutiques.

Les traitements antidépresseurs actuellement disponibles

Les médicaments utilisés pour traiter la DM ont donc pour effet d'augmenter les concentrations extracellulaires de monoamines dans la fente synaptique en agissant par divers mécanismes. C'est d'ailleurs la nature de ces mécanismes qui définit les différentes classes d'antidépresseurs. Aujourd'hui, on compte parmi l'arsenal thérapeutique les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), qui vont inhiber la dégradation des monoamines pour maintenir le plus longtemps possible ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique. L'iproniazide est le premier IMAO commercialisé. Il est non sélectif et irréversible, la récupération de l'activité MAO n'intervenant qu'avec la néosynthèse de l'enzyme. On trouve également les antidépresseurs tricycliques et apparentés (ADT ou imipraminiques) ayant comme cibles les transporteurs des monoamines dont le blocage permet aussi de maintenir des

taux élevés de 5-HT et de NA dans la fente synaptique (Gillman, 2007). Ce sont des médicaments de seconde intention dans la prise en charge de la DM en raison de leur cardiotoxicité en cas de surdosage. Ils présentent également des effets indésirables liés au blocage des récepteurs histaminergiques H1 (sommolence), adrénergiques alpha-1 (hypotension) et muscariniques M1 (constipation/rétention urinaire). Afin de contourner ces effets, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) ont été développés, le plus connu étant la fluoxétine (Prozac®). Les ISRS bloquent le transporteur de la 5-HT de manière à augmenter uniquement les taux de cette monoamine dans la fente synaptique. Ils présentent un meilleur profil de tolérance. Enfin, les inhibiteurs de recapture de la NA (IRN) ou de recapture mixtes de 5-HT et NA (IRSN) dont la venlafaxine (Effexor®) sont également très utilisés. Une perspective de développement d'inhibiteurs des recaptures de 5-HT, NA et DA est discutée dans différentes revues (Guiard *et al.*, 2009).

En dépit de leur efficacité, ces agents pharmacologiques présentent certaines limites thérapeutiques dont un long délai d'action, un taux élevé de patients non répondeurs et un risque de rechute significatif (Blier, 2001). Les mécanismes responsables de ce délai d'action sont bien décrits et il est désormais admis qu'il coïncide avec le temps nécessaire aux monoamines s'accumulant dans la fente synaptique pour stimuler le processus de neurogenèse (Gould, 1999; Schmidt & Duman, 2007). En pratique, il faut attendre 3 à 4 semaines avant d'observer les premiers effets bénéfiques des antidépresseurs appartenant à la classe des ISRS, IRN ou IRSN sur l'humeur. Plusieurs études ont démontré que les antidépresseurs pouvaient stimuler la production de nouveaux neurones dans l'hippocampe chez l'adulte, notamment chez les primates non humains après 4 semaines de traitement (Perera *et al.*, 2007). De plus, le blocage de la neurogenèse par différentes approches physiques (irradiation), pharmacologiques ou génétiques, atténue l'efficacité des antidépresseurs (Santarelli *et al.*, 2003; Sahay & Hen, 2007).

Un nouvel antidépresseur possédant un mécanisme d'action original est en train de voir le jour. Il s'agit de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, indiquée dans les cas les plus sévères de dépression et surtout chez les patients résistants à toutes formes de thérapies conventionnelles. La majorité des études cliniques révèle les effets antidépresseurs de cet antagoniste notamment après injection intraveineuse à la dose de 0,5 mg/kg (Sanacora, 2017). De manière remarquable, les effets thérapeutiques se font ressentir dans les heures suivant l'injection (Berman *et al.*, 2000) et persistent jusqu'à un mois chez certains patients (Rasmussen *et al.*, 2013). Ces propriétés contrastent avec celles des traitements monoaminergiques et ont été confirmées chez des souris naïves ou dans différents modèles animaux de dépression (Pham & Gardier, 2019). Ces résultats laissent entrevoir que la modulation de la neurotransmission glutamatergique pourrait s'avérer utile pour le développement de nouvelles thérapies

antidépresseurs à action rapide. On sait aujourd'hui que les cellules gliales et plus particulièrement les astrocytes jouent un rôle prépondérant dans la régulation de l'homéostasie glutamatergique en régulant la libération et la recapture de cet acide aminé (Mahmoud *et al.*, 2019). Quels sont les effets de la manipulation pharmacologique ou génétique des astrocytes sur les symptômes dépressifs? Existe-t-il des éléments astrocytaires sur lesquels il serait possible d'intervenir pour réguler le tonus glutamatergique? Les paragraphes suivants abordent successivement ces questions afin de mettre en lumière les connexions astrocytaires et leur intérêt comme cibles potentielles dans le traitement de la dépression.

Astrocytes, dépression et traitements antidépresseurs

Depuis une dizaine d'années, un intérêt croissant est porté sur le rôle des astrocytes dans la physiopathologie de la DM (Rial *et al.*, 2015). Outre leur rôle dans le maintien et la survie du réseau neuronal, ces cellules gliales participent à la régulation de la neurotransmission au sein d'une entité fonctionnelle appelée la synapse tripartite (Quesseveur *et al.*, 2013) (Figure 2A). De par leur rôle dans la recapture, le recyclage des neurotransmetteurs mais aussi dans la libération de substances neuro-actives telles que les gliotransmetteurs (Araque *et al.*, 2014), les astrocytes vont ainsi pouvoir moduler l'excitabilité neuronale (Etievant *et al.*, 2013). Plusieurs anomalies gliales ont été associées à la DM. En particulier, une diminution de la densité de cellules astrocytaires, établie à partir du nombre de cellules GFAP (Protéine Acide Fibrillaire Gliale) positives (GFAP+) dans le cortex frontal ou l'hippocampe serait corrélée à la DM (Rajkowska *et al.*, 1999; Torres-Platas *et al.*, 2011; Cobb *et al.*, 2016; Medina *et al.*, 2016). Des résultats concordants ont été retrouvés dans différents modèles animaux de dépression (Gosselin *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2009; Altshuler *et al.*, 2010). De manière intéressante, il a été montré qu'une diminution de la masse gliale dans le cortex préfrontal était suffisante pour déclencher un comportement de type anxio-dépressif chez le rat (Banar & Duman, 2008; David *et al.*, 2019), renforçant donc l'existence d'un lien étroit entre la physiopathologie de la DM et l'activité des astrocytes dans le cerveau. Concernant les effets des antidépresseurs monoaminergiques ou de la kétamine, ces agents pharmacologiques semblent, au contraire, augmenter la densité de cellules GFAP+ dans ces différents modèles animaux (Czeh *et al.*, 2006; Banar *et al.*, 2010; Czeh *et al.*, 2013; Ardalan *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2018; Ardalan *et al.*, 2020).

Les astrocytes étant un régulateur important de la neurotransmission, il a été proposé que la diminution de la densité de ces cellules pourrait conduire à un excès de glutamate extracellulaire dans le cerveau de patients souffrant de DM (Auer *et al.*, 2000; Michael *et al.*, 2003; Pfeiderer *et al.*, 2003; Hashimoto *et al.*, 2007;

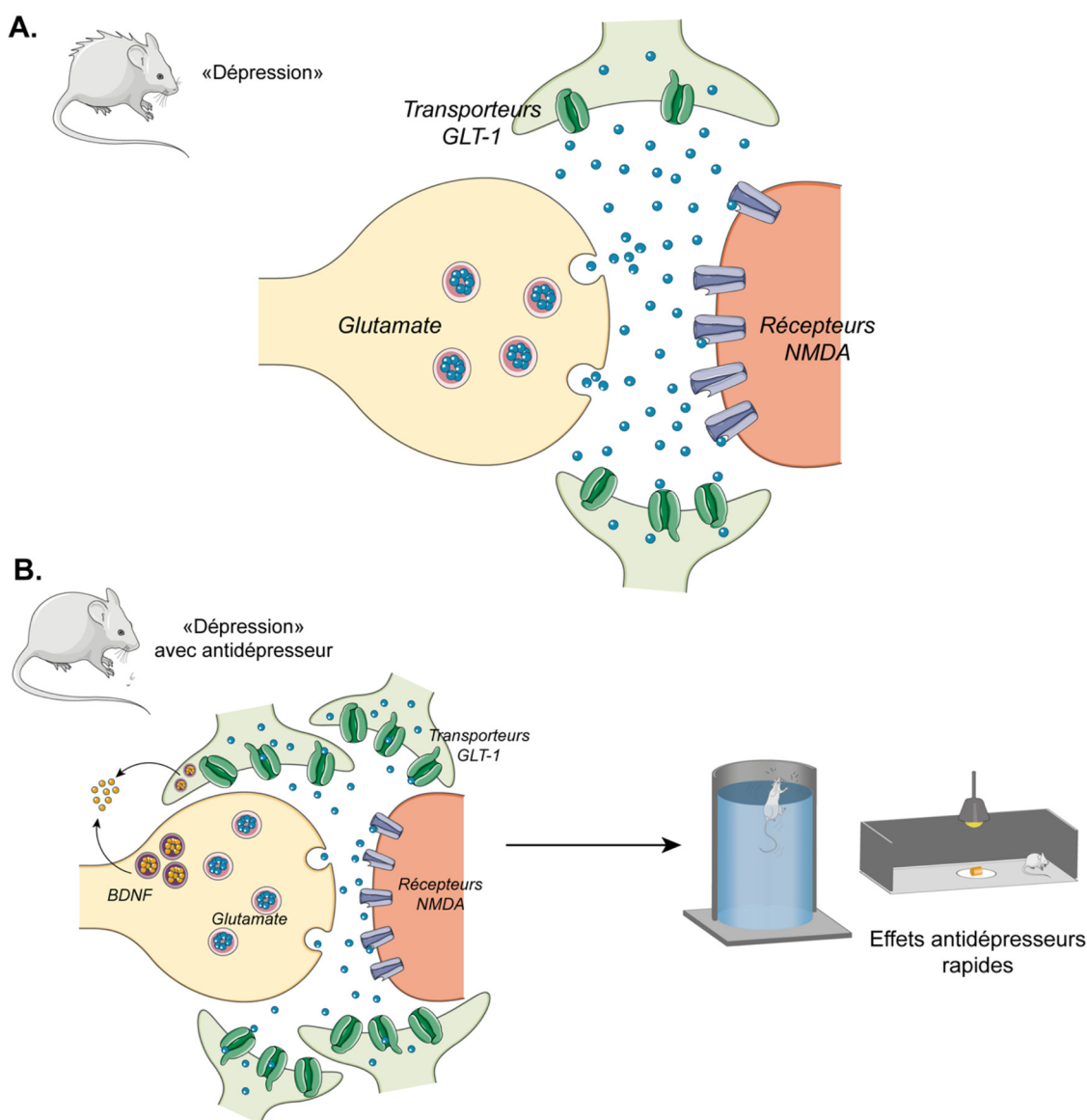


Figure 2. Rôle des astrocytes dans l'homéostasie glutamatergique. La dépression est associée à un excès de glutamate dans la fente synaptique. Alors que les pieds astrocytaires sont présents aux abords de la fente synaptique, la recapture du glutamate par les transporteurs GLT-1 n'est pas suffisante pour assurer un retour de sa concentration extracellulaire à un niveau physiologique en raison de la diminution des cellules gliales en conditions pathologiques (A). Au contraire, lors d'un traitement chronique aux antidépresseurs monoaminergiques ou à la kétamine, une augmentation du nombre d'astrocytes et de l'expression des transporteurs GLT-1 est observée. Ceci permettrait de restaurer des concentrations « normales » de glutamate dans la fente synaptique afin d'induire une réponse antidépressive (B).

Hasler *et al.*, 2007 ; Lan *et al.*, 2009). Parmi les mécanismes neurobiologiques susceptibles de concilier la réduction du nombre d'astrocytes, l'excès de glutamate extracellulaire et les symptômes pseudo-dépressifs, une diminution de l'expression et/ou de l'activité fonctionnelle de son transporteur GLT-1 a été proposée (Zink *et al.*, 2010 ; Gomez-Galan *et al.*, 2013 ; Fullana *et al.*, 2019a, 2019b) (Figure 2A). En accord avec cette hypothèse, il a été montré que l'inactivation génétique de GLT-1 ou de GLAST – un autre transporteur du glutamate exprimé par les astrocytes – dans le cortex de rat induit un comportement pseudo-dépressif (Fullana *et al.*, 2019b). Au contraire, la ceftriaxone, un antibiotique capable d'activer

le processus de recapture du glutamate par le GLT-1 induit des effets de type antidépresseur (Mineur *et al.*, 2007 ; Kang *et al.*, 2018). Il est également intéressant de noter que différentes classes d'antidépresseurs dont la désipramine ou le citalopram diminuent les taux de glutamate extracellulaire dans le cortex de rat (Golembiowska & Zylewska, 1999 ; Golembiowska & Dziubina, 2000). Ainsi, il est possible que les effets bénéfiques comportementaux des antidépresseurs reposent sur leur capacité à augmenter la quantité d'astrocytes qui participeraient, dans un second temps, au processus de recapture du glutamate pour diminuer sa concentration intra-synaptique (Figure 2B).

Quant à la kétamine, différentes études de microdialyse montrent que cet agent pharmacologique diminue également les concentrations extracellulaires de glutamate dans l'hippocampe ou l'amygdale en réponse au blocage des récepteurs NMDA (Rubio-Casillas & Fernandez-Guasti, 2016; Zhu et al., 2017). Toutefois cette propriété n'est pas retrouvée dans toutes les régions du cerveau puisqu'une augmentation du tonus glutamatergique a été décrite dans le cortex préfrontal de rats en réponse à l'administration aiguë de kétamine (Moghaddam et al., 1997). À première vue, ces résultats contradictoires ne permettent pas de rendre compte des effets thérapeutiques de la kétamine. Toutefois, comme souligné précédemment, cet antidépresseur atypique augmente de manière significative l'expression du transporteur astrocytaire GLT1. Il est donc possible que la capacité de la kétamine à augmenter la densité de cellules GFAP+ et le transporteur GLT1 dans le cortex contribue à limiter l'excès de glutamate dans la fente synaptique et ainsi produire des effets antidépresseurs dans différents modèles dont celui de stress chronique imprévisible chez le rat (Liu et al., 2016). Enfin, il est important de souligner que le blocage des récepteurs NMDA par la kétamine faciliterait la fixation du glutamate sur les récepteurs AMPA. Ce processus serait favorable à la synthèse de facteurs neurotrophiques tel le BDNF et à la mise en place d'une réponse antidépressive (Park et al., 2015). Des résultats récents confirment cette hypothèse puisque des agonistes des récepteurs AMPA (*i.e.*, les AMPAkinés) exercent des effets de type antidépresseur chez le rat (Gordillo-Salas et al., 2020).

Glutamate et connexines astrocytaires

Dans ce contexte, il est envisageable que des protéines autres que les transporteurs jouant un rôle dans la régulation des taux extracellulaires de glutamate puissent constituer des cibles intéressantes pour réguler l'humeur. Les connexines (Cx) font partie de ces cibles. En effet, les Cx sont des protéines membranaires exprimées par tous les types cellulaires, mais certaines isoformes sont spécifiques des cellules gliales. Dans le cerveau, les connexines 30 (Cx30) et 43 (Cx43) sont presque exclusivement exprimées par les astrocytes (Theis & Giaume, 2012). Elles forment des canaux transmembranaires pouvant se regrouper au niveau de microdomaines. Ces canaux s'assemblent par l'amarrage de deux hémicanaux, chacun d'eux provenant de deux cellules distinctes. Ils forment alors des jonctions communicantes ou *gap junctions*, reliant les cytoplasmes de cellules adjacentes et participent ainsi à la diffusion intercellulaire de petites molécules de signalisation (poids moléculaire < 1 kDa) telles que l'AMPc, l'IP3, certains sucres, des siRNA ou encore certains ions dont le calcium (Theis & Giaume, 2012). Les vagues calciques au sein du réseau astrocytaire dépendent donc de l'intégrité des Cx et sont déterminantes pour une libération étendue de glutamate (Angulo et al., 2004; Fellin et al., 2004). L'équipe du Dr N. Rouach au Collège de France a d'ailleurs mis en évidence une diminution de la

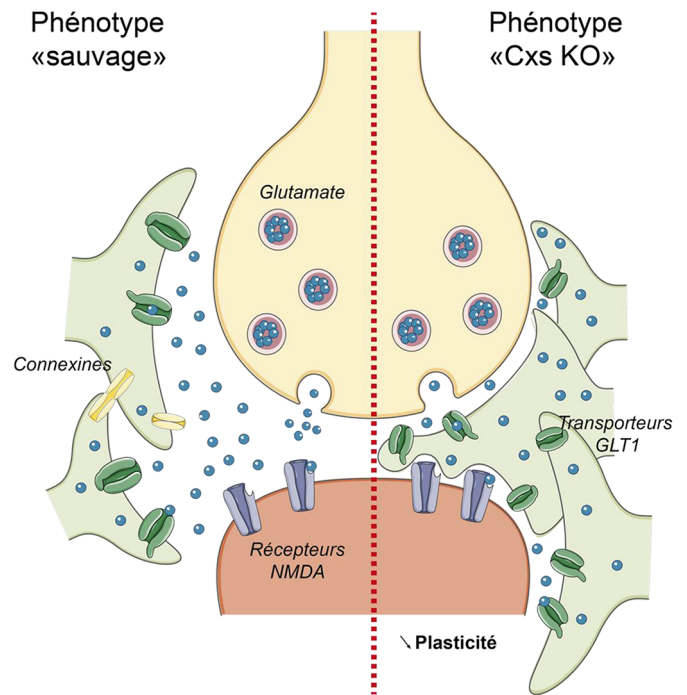


Figure 3. Rôle des connexines astrocytaires dans l'homéostasie glutamatergique. Les connexines astrocytaires participent au processus de recapture du glutamate extracellulaire. En effet, l'inactivation des connexines favoriserait le processus de protrusion, c'est-à-dire une infiltration des prolongements astrocytaires dans la fente synaptique. Ces modifications astrocytaires permettent une augmentation de la recapture du glutamate par les transporteurs GLT-1 et donc son élimination du milieu interstitiel.

transmission synaptique glutamatergique chez des souris mutantes privées de Cx30 ou Cx43 (Chever et al., 2014; Pannasch et al., 2014). Les auteurs proposent que cette diminution de la concentration synaptique de glutamate résulterait d'une augmentation du processus de recapture à la suite d'une plus grande couverture astrocytaire des neurones (Pannasch et al., 2014) (Figure 3). Cette hypothèse est séduisante car elle rappelle les propriétés des antidépresseurs dont l'activité thérapeutique repose, du moins en partie, sur leur capacité à augmenter la densité astrocytaire et à favoriser la recapture du glutamate.

Les fonctions des connexines incluent, outre la classique communication intercellulaire – *via* les jonctions communicantes – décrite ci-dessus, des échanges avec l'espace extracellulaire – *via* des hémicanaux (Giaume et al., 2013). Différents travaux soulignent également le rôle de ces hémicanaux dans la libération de glutamate. La première démonstration de ce rôle provient d'expériences réalisées *in vitro* sur des cultures primaires d'astrocytes. Celles-ci montrent que la modulation de l'homéostasie calcique contrôle l'efflux de glutamate *via* ces entités fonctionnelles (Ye et al., 2003). En particulier, des taux élevés de calcium intracellulaire ou faibles dans le milieu extracellulaire augmentent la probabilité d'ouverture des hémicanaux formés de Cx43 (Stout & Charles, 2003; Bao

et al., 2004 ; Wang *et al.*, 2013) alors que ces hémicanaux restent fermés lorsque les taux de calcium sont normaux (Stout & Charles, 2003). Depuis, plusieurs travaux ont permis de montrer que la libération de glutamate par les hémicanaux est favorisée par des conditions pro-inflammatoires provoquées notamment par l'accumulation de plaques A β (Orellana *et al.*, 2011) ou par l'administration de LPS (Abudara *et al.*, 2015). Plus récemment, il a été suggéré que le stress de contrainte (aigu ou prolongé) pouvait également activer ces hémicanaux de manière à renforcer la libération de glutamate dans l'hippocampe (Orellana *et al.*, 2015). Un argument supplémentaire en faveur du rôle des hémicanaux dans le contrôle de la libération du glutamate provient d'une étude montrant que l'injection du peptide TAT-L2, inhibant spécifiquement les hémicanaux sans affecter les jonctions communicantes, induit une amnésie dans le test du « conditionnement à la peur ». Or cette perturbation de la mémoire peut être restaurée par l'injection d'un cocktail de gliotransmetteurs dont le glutamate (Stehberg *et al.*, 2012).

L'ensemble de ces données met donc en lumière la capacité des Cx astrocytaires, aussi bien sous la forme de jonctions communicantes que d'hémicanaux, à favoriser la libération de glutamate dans l'espace extracellulaire.

Connexines astrocytaires, dépression et traitements antidépresseurs

Chez l'Homme, la DM pourrait être associée à une réduction de l'expression du gène codant la Cx43 (gène *GJA1*) puisque cette anomalie a été rapportée *post-mortem* dans le cortex préfrontal et orbitofrontal et dans d'autres régions impliquées dans le contrôle des émotions, telles que l'hippocampe et le locus coeruleus chez des patients suicidés (Ernst *et al.*, 2011 ; Rajkowska & Stockmeier, 2013 ; Nagy *et al.*, 2015 ; Medina *et al.*, 2016). La réduction de l'expression de la Cx43 semble être secondaire à des mécanismes épigénétiques puisqu'une augmentation de la méthylation des histones sur le gène *GJA1* de la Cx43, modification provoquant une inhibition de sa transcription, a été rapportée (Nagy *et al.*, 2017). Concernant la Cx30, il a également été montré une baisse de son expression au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral dans l'analyse *post-mortem* de cerveaux de personnes suicidées (Ernst *et al.*, 2011 ; Nagy *et al.*, 2015, 2017) (Tableau 1).

Ces résultats obtenus chez l'Homme sont confortés par différentes données montrant une diminution de l'expression de Cx43 dans des cultures primaires d'astrocytes traitées avec des glucocorticoïdes (Miguel-Hidalgo *et al.*, 2019) ou dans différents modèles animaux de dépression. La première étude préclinique portant sur ce sujet a montré chez le rat soumis à un stress chronique imprévisible que celui-ci entraîne des symptômes pseudo-dépressifs (anhédonie et anxiété), associés à une diminution de l'expression de la Cx43 et de son activité fonctionnelle sous forme de jonctions communicantes dans le cortex préfrontal (Sun *et al.*, 2012). Ces résultats ont depuis été reproduits dans plusieurs études utilisant le même modèle de dépression (Miguel-Hidalgo *et al.*, 2018 ;

Ren *et al.*, 2018), celui basé sur l'exposition chronique à la corticostérone dans l'eau de boisson (Quesseveur *et al.*, 2015) ou encore celui de la défaite sociale (Huang *et al.*, 2019) (Tableau 1). Ces données sont difficilement réconciliables avec le fait que l'inactivation des Cx30 et des Cx43 contribuerait à diminuer le tonus glutamatergique, un processus favorable – comme nous l'avons évoqué ci-dessus – à une réponse antidépressive. Aussi, nous pensons que cette diminution d'expression ou d'activité des Cx astrocytaires dans la DM constitue un mécanisme adaptatif et protecteur permettant de limiter la sévérité des troubles de l'humeur.

Il est également intéressant de noter que des résultats différents ont été rapportés sur la fonction hémicanal. Ainsi, l'inflammation chronique, pourvoyeuse d'une augmentation d'épisodes dépressifs par une élévation des niveaux de cytokines circulantes et une activation de la microglie (Brites & Fernandes, 2015), est associée à une augmentation de l'activité des hémicanaux (Kielian, 2008 ; Abudara *et al.*, 2015). De même, le stress chronique conduit à l'ouverture de ces hémicanaux provoquant la libération de glutamate en concentrations neurotoxiques (Orellana *et al.*, 2015). Ainsi, leur ouverture incontrôlée pourrait faciliter le processus d'excitotoxicité des cellules avoisinantes et avoir des effets cellulaires et neurocomportementaux délétères.

Un certain nombre de travaux tentent d'apporter un éclairage sur les liens existant entre Cx et DM en évaluant les effets des antidépresseurs. Ainsi, la majorité des études *in vitro* et *in vivo* montrent que les différentes classes d'antidépresseurs augmentent l'expression de Cx43 (Tableau 1). En revanche, alors qu'il n'existe pas de consensus sur l'impact de ces agents pharmacologiques sur la fonction de jonctions communicantes, une étude récente rapporte un effet inhibiteur de toutes les classes d'antidépresseurs sur l'activité des hémicanaux (Jeanson *et al.*, 2016 ; Tableau 1). En accord avec ces résultats, nous avons récemment observé que l'inactivation génétique ou pharmacologique de Cx43 potentialise les effets de type antidépresseur de la fluoxétine (Portal *et al.*, 2020). Bien que les mécanismes neurobiologiques sous-jacents restent peu documentés, une possibilité serait que le blocage des hémicanaux Cx43 et du transporteur de la sérotonine exerce des effets synergiques pour atténuer la libération excessive de glutamate dans la fente synaptique.

Conclusion

Les données présentées dans cette revue suggèrent que la DM n'est pas uniquement une pathologie impliquant un dysfonctionnement neuronal mais également un trouble psychiatrique reposant sur des perturbations de la densité et de l'activité des astrocytes. Ces cellules gliales ont la particularité de réguler activement la neurotransmission glutamatergique au sein de la synapse tripartite en agissant à la fois sur ses processus de recapture et de libération. La démonstration récente des effets antidépresseurs de la kétamine a permis d'ouvrir la voie au

Tableau 1. Synthèse des données de la littérature sur les niveaux d'expression et d'activité fonctionnelle des connexines astrocytaires dans la dépression et la réponse aux antidépresseurs. ND : non déterminé ; = : aucun effet ; CTX : cortex ; HP : hippocampe ; LC : Locus Coeruleus.

Modèle	Expression des Cx	Fonction « Jonctions communicantes »	Fonction « Hémicanaux »	Référence
Études cliniques				
Patients déprimés	↘ Cx 30 et 43 CTX	ND	ND	Ernst <i>et al.</i> , 2011
	↘ Cx 30 et 43 CTX	ND	ND	Nagy <i>et al.</i> , 2017
	↘ Cx 43 CTX	ND	ND	Miguel-Hidalgo <i>et al.</i> , 2014
	↘ Cx 43 HP	ND	ND	Medina <i>et al.</i> , 2016
	↘ Cx 30 et 43 LC	ND	ND	Bernard <i>et al.</i> , 2011
Études précliniques (conditions pathologiques)				
Stress chronique imprévisible	↘ Cx 30 et Cx 43 CTX	ND	ND	Miguel-Hidalgo <i>et al.</i> , 2018
	↘ Cx43 CTX	↘	ND	Sun <i>et al.</i> , 2012
Stress de contention	= Cx43 HP	ND	↗	Orellana <i>et al.</i> , 2015
	↘ Cx43 non phosphorylée CTX, HP	↘	↗	Xia <i>et al.</i> , 2017, 2018a
Corticostérone	↘ Cx43 non phosphorylée HP	ND	ND	Quesseveur <i>et al.</i> , 2015
Défaite sociale	↘ Cx43 CTX, HP	ND	ND	Huang <i>et al.</i> , 2019
Études précliniques (traitements antidépresseurs)				
Fluoxétine (ISRS)	↗ Cx43	ND	ND	Fatemi <i>et al.</i> , 2008 Mostafavi <i>et al.</i> , 2014
	↗ Cx43 CTX	↗	ND	Sun <i>et al.</i> , 2012
Fluvoxamine (ISRS)	= Cx43	↘	↘	Jeanson <i>et al.</i> , 2016
	↗ Cx43	ND	ND	Morioka <i>et al.</i> , 2014
Amitriptyline (TCA)	↗ Cx43	↗	ND	Morioka <i>et al.</i> , 2014
	= Cx43	↘	↘	Jeanson <i>et al.</i> , 2016
Clomipramine (TCA)	↗ Cx43	ND	ND	Morioka <i>et al.</i> , 2014
Reboxetine (IRN)	= Cx43	ND	=	Jeanson <i>et al.</i> , 2016
Venlafaxine (IRSN)	= Cx43	↘	↘	Jeanson <i>et al.</i> , 2016
Duloxétine (IRSN)	↗ Cx43 CTX	↗	ND	Sun <i>et al.</i> , 2012
	= Cx43	=	↘	Jeanson <i>et al.</i> , 2016

développement d'agents capables de diminuer la neurotransmission glutamatergique médiée par les récepteurs NMDA. Parmi les acteurs moléculaires régulant l'homéostasie du glutamate, une attention particulière est portée sur les Cx astrocytaires 30 et 43. Ces protéines s'organisent sous forme de jonctions communicantes pour assurer la propagation de vagues calciques au sein du réseau glial et ainsi réguler positivement la libération de cet acide aminé excitateur dans l'hippocampe (Rouach *et al.*, 2008 ; Pannasch *et al.*, 2014). De plus, les Cx 30 et 43 forment des hémicanaux également impliqués dans la libération du glutamate en réponse à différentes conditions physiopathologiques dont le stress chronique (Giaume *et al.*, 2013). Ces travaux ont conduit à évaluer les effets des Cx dans les troubles de l'humeur mais les données génétiques et pharmacologiques actuelles ne permettent pas d'apporter de conclusions définitives quant au rôle de ces protéines dans le DM pour différentes raisons. Tout d'abord, parce que les effets de la manipulation des Cx

semblent fortement dépendants de la région étudiée. En effet, si l'inactivation génétique ou pharmacologique des Cx30 et Cx43 dans le cortex induit des effets anxiogènes et pro-dépresseurs chez le rongeur (Sun *et al.*, 2012 ; Ni *et al.*, 2018 ; Huang *et al.*, 2019), ce type de manipulation dans l'hippocampe, au contraire, réduit le niveau d'anxiété chez la souris (Schoenfeld *et al.*, 2014).

Ensuite, parce que les Cx30 et Cx43 pourraient jouer des rôles différents dans la régulation de l'humeur. Cette hypothèse est notamment fondée sur des observations cellulaires révélant que l'inactivation des Cx30 et Cx43 exerce des effets opposés sur la production de nouveaux neurones dans l'hippocampe, un processus clé dans la DM et la réponse aux antidépresseurs. Alors que des souris KO Cx30^{-/-} présentent une augmentation de la production et de la survie de nouveaux neurones dans le gyrus denté, des effets opposés ont été observés chez des souris KO Cx43^{-/-} (Liebmann *et al.*, 2013). Mais cette dualité doit être confirmée puisque d'autres études s'accordent sur un rôle

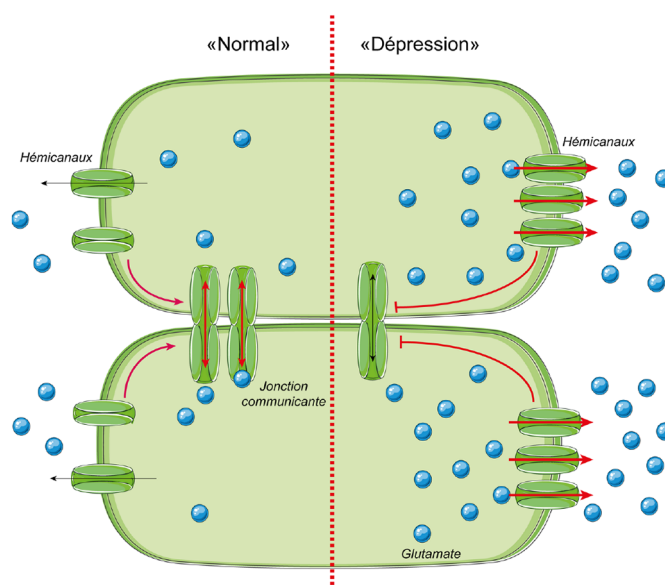


Figure 4. Balance fonctionnelle entre les jonctions communicantes et les hémicanaux formés de connexines. Le modèle imaginé par l'équipe du Dr Xia (2018b) propose qu'en condition de stress chronique, la quantité et/ou l'activité des hémicanaux soit renforcée au détriment de l'activité et/ou de la densité des jonctions communicantes. Une libération incontrôlée de glutamate par les hémicanaux serait alors observée, contribuant à la mise en place de processus menant à des états dépressifs notamment l'excitotoxicité. Bien que les mécanismes sous-tendant cette balance restent méconnus, l'excès de connexines sous forme d'hémicanaux pourrait directement ou indirectement inhiber les jonctions communicantes.

identique et permissif des deux isoformes de Cx sur le processus de neurogenèse adulte (Kunze *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2018).

Enfin, il est fortement envisagé que les jonctions communicantes et les hémicanaux exercent aussi des effets opposés. Cette vision est supportée par différents résultats corrélant les symptômes pseudo-dépressifs chez le rongeur à un déficit d'activité des jonctions communicantes et un excès d'activité des hémicanaux (Xia *et al.*, 2018a), les antidépresseurs corrigeant ces anomalies. Cette balance ne constitue pas une aberration physiologique puisqu'on peut aisément envisager qu'un déficit de Cx sous leur forme de jonctions communicantes favorise l'accumulation des Cx sous forme d'hémicanaux, et inversement (Figure 4). À cet égard, il a été montré que l'ouverture des hémicanaux formés par les Cx43 facilite le désassemblage des jonctions communicantes (Chi *et al.*, 2016). De plus, il a récemment été proposé que le stress provoquerait la fermeture des jonctions communicantes de l'hippocampe à la suite de leur phosphorylation (Xia *et al.*, 2018a) et, par voie de conséquence, l'ouverture des hémicanaux (Xia *et al.*, 2018b). Dans ce contexte, les inhibiteurs spécifiques des hémicanaux pourraient s'avérer utiles dans la perspective d'identifier de nouveaux candidats médicaments dans le DM. À ce jour, différentes molécules sont disponibles (TAT-L2, Gap19, Gap 26, Gap 27) (Giaume *et al.*, 2013), mais leur nature peptidique limite leur utilisation dans des pathologies chroniques nécessitant des administrations systémiques prolongées. Certains composés non peptidiques avec une bonne spécificité vis-à-vis des hémicanaux sont en cours de développement. C'est le cas du INI-0602, un dérivé de la carbenoxolone, dont une étude relate les propriétés antidépresseives dans un modèle de douleur

neuropathique chez le rat (Zhang *et al.*, 2019). Un des challenges dans les années à venir est, sans aucun doute, le développement de ces bloqueurs non peptidiques et sélectifs des hémicanaux. La preuve de leur efficacité dans différents modèles animaux et chez l'Homme permettrait de compléter l'arsenal thérapeutique actuellement disponible et d'apporter, éventuellement, une alternative aux limites des traitements monoaminergiques, notamment leur long délai d'action.

Références

- Abudara V, Roux L, Dallerac G, Matias I, Dulong J, Mothet JP, Rouach N, Giaume C. (2015). Activated microglia impairs neuroglial interaction by opening Cx43 hemichannels in hippocampal astrocytes. *Glia*, 63, 795-811.
- Albert PR, Benkelfat C, Descarries L. (2012). The neurobiology of depression – revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367, 2378-2381.
- Altshuler LL, Abulseoud OA, Folland-Ross L, Bartzokis G, Chang S, Mintz J, Helleman G, Vinters HV. (2010). Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 12, 541-549.
- Angulo MC, Kozlov AS, Charpak S, Audinat E. (2004). Glutamate released from glial cells synchronizes neuronal activity in the hippocampus. *J Neurosci*, 24, 6920-6927.
- Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, Oliet SH, Robitaille R, Volterra A. (2014). Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron*, 81, 728-739.
- Ardalan M, Rafati AH, Nyengaard JR, Wegener G. (2017). Rapid antidepressant effect of ketamine correlates with astroglial plasticity in the hippocampus. *Br J Pharmacol*, 174, 483-492.

- Ardalan M, Elfving B, Rafati AH, Mansouri M, Zarate CA, Jr., Mathe AA, Wegener G. (2020). Rapid effects of S-ketamine on the morphology of hippocampal astrocytes and BDNF serum levels in a sex-dependent manner. *Eur Neuropsychopharmacol*, 32, 94-103.
- Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. (2000). Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 47, 305-313.
- Banasr M, Chowdhury GM, Terwilliger R, Newton SS, Duman RS, Behar KL, Sanacora G. (2010). Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry*, 15, 501-511.
- Banasr M, Duman RS. (2008). Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biol Psychiatry*, 64, 863-870.
- Bao X, Chen Y, Reuss L, Altenberg GA. (2004). Functional expression in *Xenopus* oocytes of gap-junctional hemichannels formed by a cysteine-less connexin 43. *J Biol Chem*, 279, 9689-9692.
- Belzung C, Lemoine M. (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. *Biol Mood Anxiety Disord*, 1, 9.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Mol Psychiatry*, 6, 634-646.
- Bernard R, Kerman IA, Thompson RC, Jones EG, Bunney WE, Barchas JD, Schatzberg AF, Myers RM, Akil H, Watson SJ. (2011). Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression. *Biol Psychiatry*, 47, 351-354.
- Blier P. (2001). Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 15, 12-17.
- Brites D, Fernandes A. (2015). Neuroinflammation and depression: Microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. *Front Cell Neurosci*, 9, 476.
- Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. (2004). Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry*, 55, 1-9.
- Chever O, Pannasch U, Ezan P, Rouach N. (2014). Astroglial connexin 43 sustains glutamatergic synaptic efficacy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369, 20130596.
- Chi Y, Zhang X, Zhang Z, Mitsui T, Kamiyama M, Takeda M, Yao J. (2016). Connexin43 hemichannels contributes to the disassembly of cell junctions through modulation of intracellular oxidative status. *Redox Biol*, 9, 198-209.
- Cobb JA, O'Neill K, Milner J, Mahajan GJ, Lawrence TJ, May WL, Miguel-Hidalgo J, Rajkowska G, Stockmeier CA. (2016). Density of GFAP-immunoreactive astrocytes is decreased in left hippocampi in major depressive disorder. *Neuroscience*, 316, 209-220.
- Czeh B, Fuchs E, Flugge G. (2013). Altered glial plasticity in animal models for mood disorders. *Curr Drug Targets*, 14, 1249-1261.
- Czeh B, Simon M, Schmelting B, Hiemke C, Fuchs E. (2006). Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1616-1626.
- David J, Gormley S, McIntosh AL, Kebede V, Thuery G, Varidaki A, Coffey ET, Harkin A. (2019). L-alpha-amino adipic acid provokes depression-like behaviour and a stress related increase in dendritic spine density in the pre-limbic cortex and hippocampus in rodents. *Behav Brain Res*, 362, 90-102.
- Ernst C, Nagy C, Kim S, Yang JP, Deng X, Hellstrom IC, Choi KH, Gershenfeld H, Meaney MJ, Turecki G. (2011). Dysfunction of astrocyte connexins 30 and 43 in dorsal lateral prefrontal cortex of suicide completers. *Biol Psychiatry*, 70, 312-319.
- Etievant A, Lambas-Senas L, Scarna H, Lucas G, Haddjeri N. (2013). Astrocytes and gliotransmitters: new players in the treatment of major depression? *Curr Drug Targets*, 14, 1295-1307.
- Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Pandian T, Braun NN, Haug K. (2008). Chronic psychotropic drug treatment causes differential expression of connexin 43 and GFAP in the frontal cortex of rats. *Schizophr Res*, 104, 127-134.
- Fellin T, Pascual O, Gobbo S, Pozzan T, Haydon PG, Carmignoto G. (2004). Neuronal synchrony mediated by astrocytic glutamate through activation of extrasynaptic NMDA receptors. *Neuron*, 43, 729-743.
- Fuchs E, Flugge G, Ohl F, Lucassen P, Vollmann-Honsdorf GK, Michaelis T. (2001). Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus. *Physiol Behav*, 73, 285-291.
- Fullana MN, Covelo A, Bortolozzi A, Araque A, Artigas F. (2019a). In vivo knockdown of astroglial glutamate transporters GLT-1 and GLAST increases excitatory neurotransmission in mouse infralimbic cortex: Relevance for depressive-like phenotypes. *Eur Neuropsychopharmacol*, 29, 1288-1294.
- Fullana MN, Ruiz-Bronchal E, Ferres-Coy A, Juarez-Escoto E, Artigas F, Bortolozzi A. (2019b). Regionally selective knockdown of astroglial glutamate transporters in infralimbic cortex induces a depressive phenotype in mice. *Glia*, 67, 1122-1137.
- Giaume C, Leybaert L, Naus CC, Saez JC. (2013). Connexin and pannexin hemichannels in brain glial cells: properties, pharmacology, and roles. *Front Pharmacol*, 4, 88.
- Gillman PK. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*, 151, 737-748.
- Gold PW, Wong ML, Goldstein DS, Gold HK, Ronsaville DS, Esler M, Alesci S, Masood A, Licinio J, Geraciotti TD, Jr., Perini G, DeBellis MD, Holmes C, Vgontzas AN, Charney DS, Chrousos GP, McCann SM, Kling MA. (2005). Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 8303-8308.
- Golembiowska K, Dziubina A. (2000). Effect of acute and chronic administration of citalopram on glutamate and aspartate release in the rat prefrontal cortex. *Pol J Pharmacol*, 52(6), 441-448.
- Golembiowska K, Zylewska A. (1999). Effect of antidepressant drugs on veratridine-evoked glutamate and aspartate release in rat prefrontal cortex. *Pol J Pharmacol*, 51, 63-70.
- Gomez-Galan M, de Bundel D, Van Eeckhaut A, Smolders I, Lindskog M. (2013). Dysfunctional astrocytic regulation of glutamate transmission in a rat model of depression. *Mol Psychiatry*, 18, 582-594.
- Gordillo-Salas M, Anton RP, Ren J, Greer J, Adell A. (2020). Antidepressant-like effects of CX717, a positive allosteric modulator of AMPA receptors. *Mol Neurobiol*, 57, 3498-3507.
- Gosselin RD, Gibney S, O'Malley D, Dinan TG, Cryan JF. (2009). Region specific decrease in glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the brain of a rat model of depression. *Neuroscience*, 159, 915-925.
- Gould E. (1999). Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 21, 46S-51S.
- Gould E, Tanapat P. (1999). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*, 46, 1472-1479.

- Guiard BP, El Mansari M, Merali Z, Blier P. (2008). Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11, 625-639.
- Guiard BP, El Mansari M, Blier P. (2009). Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors. *Curr Drug Targets*, 10, 1069-1084.
- Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. (2007). Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry*, 62, 1310-1316.
- Hasler G, van der Veen JW, Tuminis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 193-200.
- Holsboer F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*, 62, 77-91.
- Huang D, Li C, Zhang W, Qin J, Jiang W, Hu C. (2019). Dysfunction of astrocytic connexins 30 and 43 in the medial prefrontal cortex and hippocampus mediates depressive-like behaviours. *Behav Brain Res*, 372, 111950.
- Jeanson T, Pondaven A, Ezan P, Mouthon F, Charveriat M, Giaume C. (2016). Antidepressants Impact Connexin 43 Channel Functions in Astrocytes. *Front Cell Neurosci*, 9, 495.
- Kang S, Li J, Bekker A, Ye JH. (2018). Rescue of glutamate transport in the lateral habenula alleviates depression- and anxiety-like behaviors in ethanol-withdrawn rats. *Neuropharmacology*, 129, 47-56.
- Kielian T. (2008). Glial connexins and gap junctions in CNS inflammation and disease. *J Neurochem*, 106, 1000-1016.
- Krishnan V, Nestler EJ. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455, 894-902.
- Kunze A, Congreso MR, Hartmann C, Wallraff-Beck A, Huttmann K, Bedner P, Requardt R, Seifert G, Redecker C, Willecke K, Hofmann A, Pfeifer A, Theis M, Steinhauser C. (2009). Connexin expression by radial glia-like cells is required for neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106, 11336-11341.
- Lan MJ, McLoughlin GA, Griffin JL, Tsang TM, Huang JT, Yuan P, Manji H, Holmes E, Bahn S. (2009). Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 14, 269-279.
- Liebmann M, Stahr A, Guenther M, Witte OW, Frahm C. (2013). Astrocytic Cx43 and Cx30 differentially modulate adult neurogenesis in mice. *Neurosci Lett*, 545: 40-45.
- Liu Q, Li B, Zhu HY, Wang YQ, Yu J, Wu GC. (2009). Clomipramine treatment reversed the glial pathology in a chronic unpredictable stress-induced rat model of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19, 796-805.
- Liu WX, Wang J, Xie ZM, Xu N, Zhang GF, Jia M, Zhou ZQ, Hashimoto K, Yang JJ. (2016). Regulation of glutamate transporter 1 via BDNF-TrkB signaling plays a role in the anti-apoptotic and antidepressant effects of ketamine in chronic unpredictable stress model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 233, 405-415.
- MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 1387-1392.
- Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C, Gris D. (2019). Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release. *Cells*, 8, 184.
- Malberg JE, Duman RS. (2003). Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1562-1571.
- Medina A, Watson SJ, Bunney W, Jr., Myers RM, Schatzberg A, Barchas J, Akil H, Thompson RC. (2016). Evidence for alterations of the glial syncytial function in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 72, 15-21.
- Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. (2003). Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med*, 33, 1277-1284.
- Miguel-Hidalgo JJ, Wilson BA, Hussein S, Meshram A, Rajkowska G, Stockmeier CA. (2014). Reduced Connexin 43 immunolabeling in the orbitofrontal cortex in alcohol dependence and depression. *J Psychiatr Res*, 55, 101-109.
- Miguel-Hidalgo JJ, Moulana M, Deloach PH, Rajkowska G. (2018). Chronic unpredictable stress reduces immunostaining for connexins 43 and 30 and myelin basic protein in the rat prelimbic and orbitofrontal cortices. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*, 2, 1-21.
- Miguel-Hidalgo JJ, Carter K, Deloach PH, Sanders L, Pang Y. (2019). Glucocorticoid-induced reductions of myelination and connexin 43 in mixed central nervous system cell cultures are prevented by mifepristone. *Neuroscience*, 411, 255-269.
- Milanovic SM, Erjavec K, Poljicanin T, Vrabec B, Brecic P. (2015). Prevalence of depression symptoms and associated socio-demographic factors in primary health care patients. *Psychiatr Danub*, 27, 31-37.
- Mineur YS, Picciotto MR, Sanacora G. (2007). Antidepressant-like effects of ceftriaxone in male C57BL/6J mice. *Biol Psychiatry*, 61, 250-252.
- Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*, 17, 2921-2927.
- Morioka N, Suekama K, Zhang FF, Kajitani N, Hisaoka-Nakashima K, Takebayashi M, Nakata Y. (2014). Amitriptyline up-regulates connexin43-gap junction in rat cultured cortical astrocytes via activation of the p38 and c-Fos/AP-1 signalling pathway. *Br J Pharmacol*, 171, 2854-2867.
- Mostafavi H, Khaksarian M, Joghataei MT, Hassanzadeh G, Soleimani M, Eftekhari S, Mousavizadeh K, Hadjighassem MR. (2014). Fluoxetine upregulates connexin 43 expression in astrocyte. *Basic Clin Neurosci*, 5, 74-79.
- Murray CJ, Lopez AD. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1436-1442.
- Nagy C, Suderman M, Yang J, Szyf M, Mechawar N, Ernst C, Turecki G. (2015). Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. *Mol Psychiatry*, 20, 320-328.
- Nagy C, Torres-Platas SG, Mechawar N, Turecki G. (2017). Repression of astrocytic connexins in cortical and subcortical brain regions and prefrontal enrichment of H3K9me3 in depression and suicide. *Int J Neuropsychopharmacol*, 20, 50-57.
- Ni M, He JG, Zhou HY, Lu XJ, Hu YL, Mao L, Wang F, Chen JG, Hu ZL. (2018). Pannexin-1 channel dysfunction in the medial prefrontal cortex mediates depressive-like behaviors induced by chronic social defeat stress and administration of mefloquine in mice. *Neuropharmacology*, 137, 256-267.
- Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, Seshadri S, Hikida T, Matsumoto Y, Cascella NG, Kano S, Ozaki N, Nabeshima T, Sawa A. (2013). Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science*, 339, 335-339.

- Odaka H, Adachi N, Numakawa T. (2017). Impact of glucocorticoid on neurogenesis. *Neural Regen Res*, 12, 1028-1035.
- Orellana JA, Shoji KF, Abudara V, Ezan P, Amigou E, Saez PJ, Jiang JX, Naus CC, Saez JC, Giaume C. (2011). Amyloid beta-induced death in neurons involves glial and neuronal hemichannels. *J Neurosci*, 31, 4962-4977.
- Orellana JA, Moraga-Amaro R, Diaz-Galarce R, Rojas S, Maturana CJ, Stehberg J, Saez JC. (2015). Restraint stress increases hemichannel activity in hippocampal glial cells and neurons. *Front Cell Neurosci*, 9, 102.
- Pannasch U, Freche D, Dallerac G, Ghezali G, Escartin C, Ezan P, Cohen-Salmon M, Benchenane K, Abudara V, Dufour A, Lubke JH, Deglon N, Knott G, Holcman D, Rouach N. (2014). Connexin 30 sets synaptic strength by controlling astroglial synapse invasion. *Nat Neurosci*, 17, 549-558.
- Park M, Niciu MJ, Zarate Jr CA. (2015). Novel glutamatergic treatments for severe mood disorders. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2, 198-208.
- Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, Lipira CM, Arif M, Carpio C, Spitzer G, Santarelli L, Scharf B, Hen R, Rosoklija G, Sackeim HA, Dwork AJ. (2007). Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J Neurosci*, 27, 4894-4901.
- Pfeleiderer 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 Res*, 122, 185-192.
- Pham TH, Gardier AM. (2019). Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies. *Pharmacol Ther*, 199, 58-90.
- Portal B, Delcourte S, Rovera R, Lejards C, Bullich S, Malnou CE, Haddjeri N, Deglon N, Guiard BP. (2020). Genetic and pharmacological inactivation of astroglial connexin 43 differentially influences the acute response of antidepressant and anxiolytic drugs. *Acta Physiol. (Oxf)*, 229, e13440.
- Quesseveur G, Gardier AM, Guiard BP. (2013). The monoaminergic tripartite synapse: a putative target for currently available antidepressant drugs. *Curr Drug Targets*, 14, 1277-1294.
- Quesseveur G, Portal B, Basile JA, Ezan P, Mathou A, Halley H, Leloup C, Fioramonti X, Deglon N, Giaume C, Rampon C, Guiard BP. (2015). Attenuated Levels of hippocampal connexin 43 and its phosphorylation correlate with antidepressant- and anxiolytic-like activities in mice. *Front Cell Neurosci*, 9, 490.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*, 45, 1085-1098.
- Rajkowska G, Stockmeier CA. (2013). Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue. *Curr Drug Targets*, 14, 1225-1236.
- Rasmussen KG, Lineberry TW, Galardy CW, Kung S, Lapid MI, Palmer BA, Ritter MJ, Schak KM, Sola CL, Hanson AJ, Frye MA. (2013). Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. *J Psychopharmacol*, 27(5):444-450.
- Ren Q, Wang ZZ, Chu SF, Xia CY, Chen NH. (2018). Gap junction channels as potential targets for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 235, 1-12.
- Rial D, Lemos C, Pinheiro H, Duarte JM, Goncalves FQ, Real JI, Prediger RD, Goncalves N, Gomes CA, Canas PM, Agostinho P, Cunha RA. (2015). Depression as a glial-based synaptic dysfunction. *Front Cell Neurosci*, 9, 521.
- Rouach N, Koulakoff A, Abudara V, Willecke K, Giaume C. (2008). Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science*, 322, 1551-1555.
- Rubio-Casillas A, Fernandez-Guasti A. (2016). The dose makes the poison: from glutamate-mediated neurogenesis to neuronal atrophy and depression. *Rev Neurosci*, 27, 599-622.
- Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, Carmody TJ, Wisniewski S, Muddt JC, Shores-Wilson K, Biggs MM, Woo A, Nierenberg AA, Fava M. (2006). An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biol Psychiatry*, 59, 493-501.
- Sachs BD, Ni JR, Caron MG. (2015). Brain 5-HT deficiency increases stress vulnerability and impairs antidepressant responses following psychosocial stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112, 2557-2562.
- Sahay A, Hen R. (2007). Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci*, 10, 1110-1115.
- Sanacora G. (2017). Ketamine for the Treatment of Depression-Reply. *JAMA Psychiatry*, 74, 971-972.
- 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*, 301, 805-809.
- Schmidt HD, Duman RS. (2007). The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*, 18, 391-418.
- Schoenfeld TJ, Kloth AD, Hsueh B, Runkle MB, Kane GA, Wang SS, Gould E. (2014). Gap junctions in the ventral hippocampal-medial prefrontal pathway are involved in anxiety regulation. *J Neurosci*, 34, 15679-15688.
- Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. (2006). Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*, 9, 87-98.
- Steckler T, Holsboer F, Reul JM. (1999). Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 13, 597-614.
- Stehberg J, Moraga-Amaro R, Salazar C, Becerra A, Echeverria C, Orellana JA, Bultynck G, Ponsaerts R, Leybaert L, Simon F, Saez JC, Retamal MA. (2012). Release of gliotransmitters through astroglial connexin 43 hemichannels is necessary for fear memory consolidation in the basolateral amygdala. *FASEB J*, 26, 3649-3657.
- Stout C, Charles A. (2003). Modulation of intercellular calcium signaling in astrocytes by extracellular calcium and magnesium. *Glia*, 43, 265-273.
- Sun JD, Liu Y, Yuan YH, Li J, Chen NH. (2012). Gap junction dysfunction in the prefrontal cortex induces depressive-like behaviors in rats. *Neuropsychopharmacology*, 37, 1305-1320.
- Swigar ME, Kolakowska T, Quinlan DM. (1979). Plasma cortisol levels in depression and other psychiatric disorders: a study of newly admitted psychiatric patients. *Psychol Med*, 9, 449-455.
- Theis M, Giaume C. (2012). Connexin-based intercellular communication and astrocyte heterogeneity. *Brain Res*, 1487, 88-98.
- Torres-Platas SG, Hercher C, Davoli MA, Maussion G, Labonte B, Turecki G, Mechawar N. (2011). Astrocytic hypertrophy in anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Neuropsychopharmacology*, 36, 2650-2658.

- Wang N, De Bock M, Decrock E, Bol M, Gadicherla A, Vinken M, Rogiers V, Bukauskas FF, Bultynck G, Leybaert L. (2013). Paracrine signaling through plasma membrane hemichannels. *Biochim Biophys Acta*, 1828, 35-50.
- Wang Y, Xie L, Gao C, Zhai L, Zhang N, Guo L. (2018). Astrocytes activation contributes to the antidepressant-like effect of ketamine but not scopolamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 170, 1-8.
- Xia CY, Chu SF, Zhang S, Gao Y, Ren Q, Lou YX, Luo P, Tian MT, Wang ZQ, Du GH, Tomioka Y, Yamakuni T, Zhang Y, Wang ZZ, Chen NH. (2017). Ginsenoside Rg1 alleviates corticosterone-induced dysfunction of gap junctions in astrocytes. *J Ethnopharmacol*, 208, 207-213.
- Xia CY, Wang ZZ, Zhang Z, Chen J, Wang YY, Lou YX, Gao Y, Luo P, Ren Q, Du GH, Chen NH. (2018a). Corticosterone impairs gap junctions in the prefrontal cortical and hippocampal astrocytes via different mechanisms. *Neuropharmacology*, 131, 20-30.
- Xia CY, Wang ZZ, Yamakuni T, Chen NH. (2018b). A novel mechanism of depression: role for connexins. *Eur Neuropsychopharmacol*, 28, 483-498.
- Ye ZC, Wyeth MS, Baltan-Tekkok S, Ransom BR. (2003). Functional hemichannels in astrocytes: a novel mechanism of glutamate release. *J Neurosci*, 23, 3588-3596.
- Zhang J, Griemsmann S, Wu Z, Dobrowolski R, Willecke K, Theis M, Steinhauser C, Bedner P. (2018). Connexin43, but not connexin30, contributes to adult neurogenesis in the dentate gyrus. *Brain Res Bull*, 136, 91-100.
- Zhang XM, Wang LZ, He B, Xiang YK, Fan LX, Wang Q, Tao L. (2019). The gap junction inhibitor INI-0602 attenuates mechanical allodynia and depression-like behaviors induced by spared nerve injury in rats. *Neuroreport*, 30, 369-377.
- Zhu X, Ye G, Wang Z, Luo J, Hao X. (2017). Sub-anesthetic doses of ketamine exerts antidepressant-like effects and upregulate the expression of glutamate transporters in the hippocampus of rats. *Neuroscience Letters*, 639, 132-137.
- Zink M, Vollmayr B, Gebicke-Haerter PJ, Henn FA. (2010). Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helpless rats, an animal model of depression. *Neuropharmacology*, 58, 465-473.

Citation de l'article : Portal, B. et Guiard, B.P. (2020). Rôle des connexines astrocytaires dans la régulation des taux extracellulaires de glutamate: implication pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs. *Biologie Aujourd'hui*, 214, 71-83