

Base neurobiologique du rôle des récepteurs 5-HT_{1A} dans le mode d'action des antidépresseurs sérotoninergiques

**Alain M. Gardier
Christian Jacquot
Francesc Artigas**

Les inhibiteurs de recapture sélectifs de la sérotonine (IRSS) bloquent l'activité du transporteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) dépendante du sodium ; ils augmentent ainsi la concentration des monoamines dans la fente synaptique. Le long délai (deux à quatre semaines) pour que les propriétés antidépressives se manifestent correspondrait au temps nécessaire à la désensibilisation fonctionnelle des autorécepteurs 5-HT_{1A} des noyaux du raphé. La mesure des concentrations cérébrales extracellulaires des monoamines par la technique de microdialyse cérébrale *in vivo* vient conforter cette hypothèse ; chez le rat, l'administration aiguë d'IRSS augmente les concentrations extracellulaires de 5-HT à proximité des corps cellulaires et des dendrites des neurones sérotoninergiques (noyaux du raphé), plutôt qu'à proximité des terminaisons neuronales (cortex frontal) : la forte densité d'autorécepteurs 5-HT_{1A} dans cette région explique la mise en jeu d'un rétrocontrôle freinant la décharge des neurones 5-HT dans les terminaisons neuronales en aval ; mais, lorsqu'ils sont administrés de façon chronique, les IRSS peuvent augmenter plus largement les concentrations extracellulaires de 5-HT dans les régions terminales. En outre, la co-administration d'un antagoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A} et d'un IRSS réduit fortement le délai d'apparition de l'effet antidépresseur (inférieur à une semaine).

ADRESSE

AM. Gardier : maître de conférences des universités. C. Jacquot : professeur des universités. Jeune équipe MESR 92-372, laboratoire de neuropharmacologie, tour D1, faculté de pharmacie, université Paris-Sud, 92290 Châtenay-Malabry, France. F. Artigas : directeur de recherche. Laboratoire de neurobiochimie, CSIC Jordi Girona, E-08034 Barcelone, Espagne.

Le premier traitement des dépressions utilisé avec succès fut l'électrochoc (1938), puis un traitement pharmacologique efficace est apparu avec les premiers antidépresseurs, l'imipramine et l'iproniazide (1957). Ces deux molécules sont respective-

ment les chefs de file de deux classes chimiques d'antidépresseurs, les tricycliques, inhibant la recapture présynaptique des monoamines, et les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO), bloquant leur dégradation. Les premières théories sur les agents responsables des symptômes dépres-

RÉFÉRENCES

1. Bourin M. Les inhibiteurs de la recapture de la 5-HT. *Lett Pharmacol* 1991 ; 5 : 149-53.
2. Blier P, De Montigny C, Chaput Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1987 ; 7 : 24S-35S.
3. Sharp T, Hjorth S. *In vivo* neurochemical studies of 5-HT_{1A} autoreceptor function. In: Bradley PB, Handley SL, Cooper SJ, Key BJ, Barnes NM, Coote JH, eds. *Advances in the biosciences: serotonin, CNS receptors and brain function*. Oxford: Pergamon Press, 1992 ; vol. 85 : 297-323.
4. Wiklund L, Leger L, Person M. Monoamine cell distribution in the cat brain. A fluorescence histochemical study with quantification of indolaminergic and locus coeruleus cell groups. *J Comp Neurol* 1981 ; 203 : 613-47.
5. Descarries L, Watkins KC, Garcia S, Beaudet A. The serotonin neurons in nucleus raphe dorsalis of adult rat: a light and electron microscope radioautographic study. *J Comp Neurol* 1982 ; 207 : 239-54.
6. Adell A, Artigas F. Differential effects of clomipramine given locally or systemically on extracellular 5-hydroxytryptamine in raphe nuclei and frontal cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991 ; 343 : 237-44.
7. Adell A, Carceller A, Artigas F. *In vivo* brain dialysis study of the somatodendritic release of serotonin in the raphe nuclei of the rat: effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin. *J Neurochem* 1993 ; 60 : 1673-81.
8. Fuxe K, Calza L, Benfenati F, Zini I, Agnati L. Quantitative autoradiographic localization of [³H]imipramine binding sites in the brain of the rat: relationship to ascending 5-hydroxy-tryptamine neuron systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 3836-40.
9. Hrdina PD, Foy B, Hepner A, Summers RJ. Antidepressant binding sites in brain: autoradiographic comparison of [³H]paroxetine and [³H]imipramine localization and relationship to serotonin transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 1990 ; 252 : 410-8.
10. Sotelo C, Cholley B, El Mestikawy S, Gozlan H, Hamon M. Direct immunohistochemical evidence of the existence of 5-HT_{1A} autoreceptors on serotonergic neurons in the midbrain raphe nuclei. *Eur J Neurosci* 1990 ; 2 : 1144-54.

sifs se sont focalisées sur l'hypofonctionnement des systèmes catécholaminergiques ou sérotoninergiques du cerveau. La conséquence du mécanisme d'action des tricycliques et des IMAO est d'augmenter la concentration intrasynaptique de monoamines. En dépit de plusieurs décennies d'efforts ayant abouti à la commercialisation d'une trentaine d'antidépresseurs appartenant à ces classes chimiques, aucune théorie n'a permis de dégager un marqueur biologique fiable qui serait spécifiquement perturbé chez des patients déprimés. Cependant, ces hypothèses, bien que toujours très controversées, ont grandement stimulé la recherche en pharmacologie avec des résultats non négligeables ayant eu pour conséquences la mise sur le marché, pour le traitement de dépressions majeures, de nouveaux IMAO, inhibiteurs plus spécifiques (IMAO de type A) et réversibles, et d'antidépresseurs dits « de seconde génération », ni tricycliques, ni IMAO, sélectifs inhibant préférentiellement la recapture de la noradrénaline (NA) ou de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), ou non sélectifs inhibant la recapture des deux neuromédiateurs. L'importance du rôle de ces deux amines dans la thérapie de la dépression est attestée par le fait que des inhibiteurs de la recapture de NA et/ou de 5-HT sont des antidépresseurs efficaces (voir [1] pour revue). Cependant, dans l'approche pharmacologique du traitement des dépressions, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT (IRSS parmi lesquels la fluvoxamine Floxyfral®, la fluoxétine Prozac® et la paroxétine Deroxat®)* sont devenus plus populaires, comparés aux antidépresseurs tricycliques classiques. La seule propriété pharmacologique connue des IRSS est leur capacité de bloquer sélectivement le transporteur de la 5-HT dépendant du sodium situé sur la

membrane présynaptique et d'augmenter ainsi la concentration extracellulaire de 5-HT à proximité des terminaisons nerveuses sérotoninergiques dans le système nerveux central (SNC). On en a donc conclu que leur propriété antidépressive découlait de ce mécanisme d'action. De plus, la plupart des IRSS ne modifient ni la densité ni l'affinité des récepteurs β-adrénergiques du cerveau, paramètres qui sont modifiés par tous les antidépresseurs « mixtes » tricycliques imipraminiques et seraient à l'origine de leur propriété antidépressive.

Un certain nombre de points restent cependant encore obscurs comme, par exemple, le fait que les progrès cliniques liés à l'administration des IRSS ne se manifestent qu'après deux à quatre semaines de traitement. Il semble que la désensibilisation fonctionnelle des récepteurs présynaptiques des sous-types 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} apparaissant lors de l'administration chronique d'IRSS expliquerait ce phénomène [2]. Cela a été confirmé ces deux dernières années par différentes équipes de recherche ayant utilisé une technique expérimentale nouvelle et originale, la microdialyse cérébrale *in vivo*. Cette technique permet l'étude des variations des concentrations extracellulaires des neurotransmetteurs, bon reflet des événements intrasynaptiques. Elle a permis de suggérer que, chez l'animal éveillé ou anesthésié (avec déjà quelques prolongements cliniques) le long délai d'apparition de l'effet antidépresseur des IRSS correspondrait au temps nécessaire à la désensibilisation fonctionnelle des récepteurs 5-HT_{1A/1B}. Nous allons voir maintenant quels sont les arguments sur lesquels repose cette théorie.

Rappels

Rappelons tout d'abord quelques éléments de terminologie afin de faciliter la compréhension de notre propos. Le cerveau humain contient 10 milliards (10¹⁰) de neurones, chacun possédant environ 10 000 contacts (synapses) avec des neurones cibles voisins. Lors d'une dépolarisation, le neurone présynaptique libère le neurotransmetteur dans la fente synaptique, espace de 20 à 30 nanomètres de large séparant deux neurones

* Aucune de ces molécules récemment mises sur le marché ne présente une efficacité plus grande ou un délai d'action plus court que les premiers antidépresseurs. Leurs avantages sont liés essentiellement aux moindres effets indésirables (anticholinergiques et cardiovasculaires notamment) qu'elles produisent, ce qui se traduit par une meilleure observation du traitement.

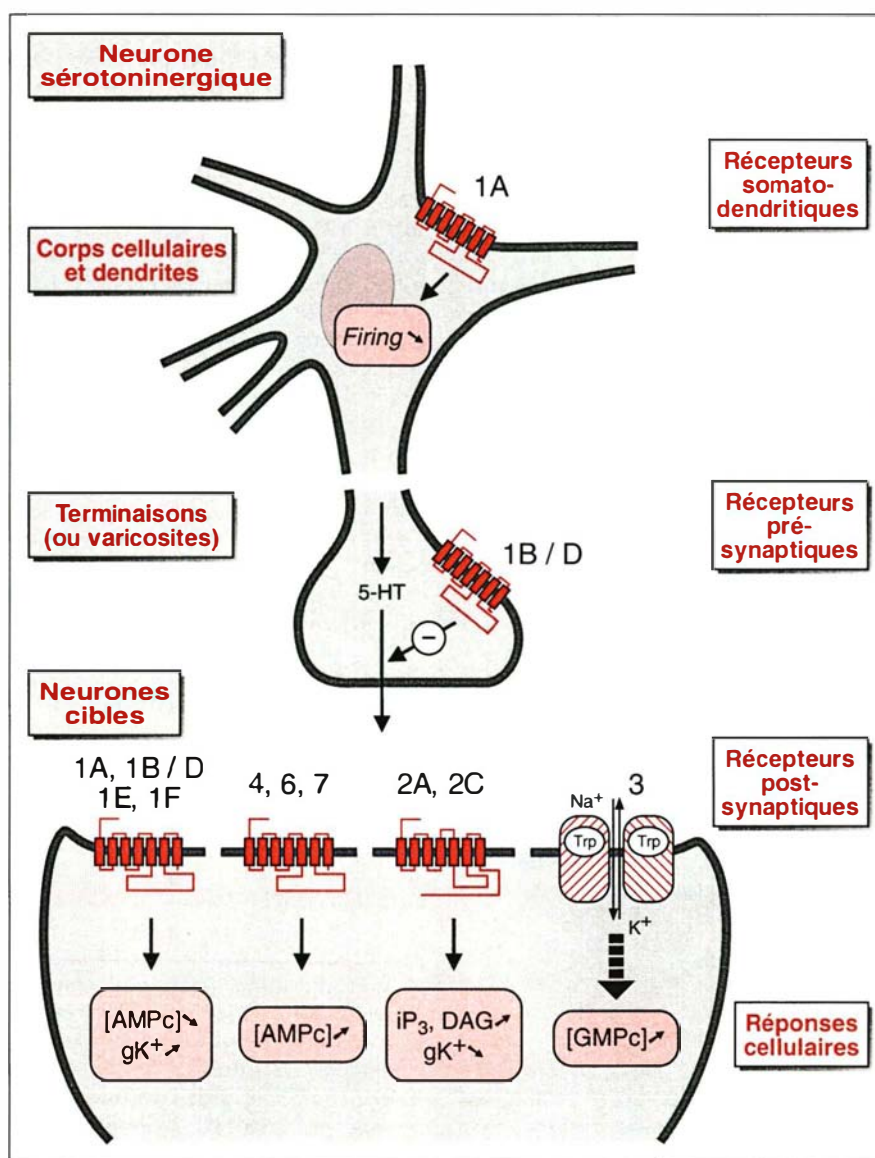


Figure 1. **Représentation schématique de la localisation des divers types de récepteurs de la 5-HT sur le neurone sérotoninergique.** Tous les récepteurs de 5-HT sont situés sur la membrane post-synaptique des neurones cibles. Il existe, en outre, des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} et des autorécepteurs présynaptiques 5-HT_{1B/D}. La stimulation des autorécepteurs 5-HT_{1A} inhibe la décharge (firing) des neurones sérotoninergiques, celle des autorécepteurs présynaptiques 5-HT_{1B/D} freine la libération de 5-HT. La stimulation des récepteurs couplés aux protéines G provoque l'activation ou l'inhibition de systèmes de seconds messagers ou de conductances ioniques (gK, notamment) ; celle des récepteurs 5-HT₃ se traduit par l'ouverture d'un canal pour les ions Na⁺ et K⁺. (D'après [51]).

(figure 1). Celui-ci peut alors se fixer sur tous types de récepteurs, qu'ils soient présynaptiques ou bien post-synaptiques, c'est-à-dire portés par le neurone cible : cette fixation est à l'origine des effets biologiques et physiologiques observés. Dans l'exemple de la 5-HT, celle-ci peut aussi se fixer sur des récepteurs non synaptiques car les axones des neurones sérotoninergiques possèdent un très grand nombre de varicosités (entre 400 000 et 600 000 par mm³ dans le cortex et l'hippocampe, par exemple). Près de 80 % de ces varicosités n'établissent pas de contacts

synaptiques mais sont aussi capables de libérer la 5-HT lorsque des impulsions électriques se propagent le long des axones. La 5-HT libérée peut agir, selon un mode paracrine, sur des récepteurs situés à distance des sites de libération, mais elle est le plus souvent rapidement recaptée par le neurone présynaptique grâce à un transporteur membranaire spécifique (site d'action des IRSS) : ce processus permet, en réduisant la quantité de neurotransmetteur présent dans la synapse, de limiter l'activation des récepteurs post-synaptiques responsables de la propagation de

l'information. La concentration extracellulaire de 5-HT est sous le contrôle, selon la région cérébrale concernée, de deux sous-types de récepteurs sérotoninergiques présynaptiques : les récepteurs somatodendritiques de la région du raphé de sous-type 5-HT_{1A}, et les récepteurs terminaux de sous-type 5-HT_{1B} chez le rat et la souris (5-HT_{1D} chez les autres mammifères y compris chez l'homme). Les deux types de récepteurs sont dénommés autorécepteurs car ils sont reconnus par le neurotransmetteur synthétisé dans les neurones qui les portent. Leur stimulation pro-

RÉFÉRENCES

11. Guan XM, McBride WJ. Fluoxetine increases the extracellular levels of serotonin in the nucleus accumbens. *Brain Res Bull* 1988 ; 21 : 43-6.
12. Marsden CA, Conti J, Strobe E, Curzon G, Adams RN. Monitoring 5-hydroxytryptamine release in the brain of the freely moving unanesthetized rat using *in vivo* voltammetry. *Brain Res* 1979 ; 171 : 85-99.
13. Malagié I, Trillat AC, Jacquot C, Gardier AM. Effects of acute fluoxetine on extracellular serotonin levels in the raphe : an *in vivo* microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1995 (sous presse).
14. Bel N, Artigas F. Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse* 1993 ; 15 : 243-5.
15. Ungerstedt U. Measurement of neurotransmitter release *in vivo*. In : Marsden CA, ed. *Methods in the neurosciences*. New York : Wiley-Interscience Publication, 1984 ; vol. 6 : 81-106.
16. O'Hearn E, Molliver ME. Organization of raphe cortical projections in rat: a quantitative retrograde study. *Brain Res Bull* 1984 ; 13 : 709-26.
17. Invernizzi R, Belli S, Samanin R. Citalopram's ability to increase the extracellular concentrations of serotonin in the dorsal raphe prevents the drug's effect in the frontal cortex. *Brain Res* 1992 ; 584 : 322-4.
18. Fuller RW. Uptake inhibitors increase extracellular serotonin concentration measured by brain microdialysis. *Life Sci* 1994 ; 55 : 163-7.
19. Rutter JJ, Auerbach SB. Acute uptake inhibition increases extracellular serotonin in the rat forebrain. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 ; 265 : 1319-24.
20. Hjorth S. Serotonin 5-HT_{1A} autoreceptor blockade potentiates the ability of the 5-HT reuptake inhibitor citalopram to increase nerve terminals output of 5-HT *in vivo*: a microdialysis study. *J Neurochem* 1993 ; 60 : 776-9.

voque une inhibition de la décharge (*firing*) des neurones sérotoninergiques (contrôlée par les autorécepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques) [3] et de la libération de 5-HT à partir des terminaisons (contrôlée par les autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques et 5-HT_{1B/1D} terminaux) (Tableau 1).

La région du cerveau des mammifères située autour des corps cellulaires et dendrites des noyaux du raphé dorsal (NRD, c'est-à-dire les aires B6 et B7 selon la nomenclature

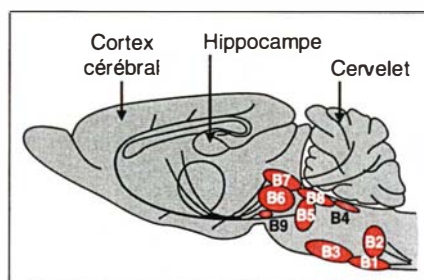


Figure 2. Distribution des neurones sérotoninergiques dans le cerveau de rat. Les noyaux du raphé riches en corps cellulaires de neurones sérotoninergiques sont indiqués en bistre. Ces groupes de cellules sont numérotés de B1 à B9 selon la nomenclature de Dahlström et Fuxe, 1964. (D'après [52]).

de Dahlström et Fuxe, 1964) est, de loin, la plus riche en corps cellulaires de neurones sérotoninergiques [4, 5] (figure 2). La présence d'un *pool* extracellulaire de 5-HT dans les noyaux du raphé a été récemment remarquée [6] puis caractérisée [7] pour la première fois chez le rat éveillé grâce à la technique de microdialyse. La libération de 5-HT dans cette région est indépendante du Ca²⁺, augmentée par K⁺, par l'administration locale ou systémique d'IRSS et par des inhibiteurs de monoamine oxydase. A l'inverse, cette libération est insensible à la tétradotoxine, à la réserpine et à l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} par un agoniste, le 8-OH-DPAT. Ces résultats montrent que la 5-HT libérée dans le NRD a une origine cytoplasmique. Sa libération est indépendante de l'activité électrique des neurones 5-HT ou de l'activation locale des autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques. Une fois libérée

dans la région des noyaux du raphé, la 5-HT est recaptée par des transporteurs spécifiques identiques à ceux des régions terminales. La localisation cellulaire précise de ces sites de fixation n'est pas encore connue, mais la forte densité des corps cellulaires 5-HT et le petit nombre de contacts synaptiques observés dans cette région du cerveau suggèrent que les sites de capture sont situés sur le soma et/ou les dendrites des neurones 5-HT.

Des études autoradiographiques ont montré que le NRD contient une densité élevée de sites de recapture de la 5-HT marqués par la [³H]imipramine ou la [³H]paroxétine [8, 29] (figure 3). On ignore actuellement les raisons d'une telle sélectivité régionale, mais celle-ci pourrait être liée à la nécessité de contrôler l'activité des voies ascendantes sérotoninergiques. En effet, la plupart des neurones sérotoninergiques qui innervent le cerveau antérieur ont des corps cellulaires situés dans le NR dorsal et médian. Ces neurones sont très arborescents et reçoivent de nombreuses afférences. Les multiples sites de recapture présents dans cette région sont très efficaces pour soustraire la 5-HT de l'espace extracellulaire et leur blocage entraîne une importante augmentation des concentrations de 5-HT dans le NRD. En association avec l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques également présents en forte densité sur les corps cellulaires et les dendrites des neurones 5-HT de la région du raphé [10], ce mécanisme contrôle l'activité des neurones sérotoninergiques. Ainsi, dans la région du raphé, comme dans les aires terminales, la concentration extracellulaire de 5-HT est sous l'étroit contrôle de sites spécifiques de transport de forte affinité.

La technique de microdialyse *in vivo* chez l'animal éveillé ou anesthésié

La capacité des antidépresseurs sérotoninergiques d'inhiber sélectivement le système de recapture de la 5-HT a déjà été démontré indirectement *in vitro* ou *ex vivo* grâce à différentes techniques. Cependant, peu de données *in vivo* existent montrant

Tableau I					
PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES AUTORÉCEPTEURS CENTRAUX DE LA 5-HT					
Récepteur	Radioligands	Agonistes	Antagonistes	Couplage	Principales localisations
5-HT _{1A}	[³ H]8-OH-DPAT [³ H]ipsapirone	8-OH-DPAT Buspirone Ipsapirone	Spipérone (-) propranolol WAY-100 635 SDZ 216-525 (-) pindolol (-) tertatolol	Adénylyl cyclase (-) Canal K ⁺ (+) Canal Ca ²⁺ (-)	Structures limbiques Noyaux du raphé
5-HT _{1B}	[¹²⁵ I]iodocyano- pindolol [³ H]5-HT [¹²⁵ I]GTI	RU 24 969 CP 93 129 Sumatriptan	LM 21 009 (-)pindolol	Adénylyl cyclase (-)	Structures extrapyramidales
5-HT _{1D}	[³ H]5-HT [¹²⁵ I]GTI	RU 24 969 Sumatriptan	LM 21 009	Adénylyl cyclase (-)	Structures extrapyramidales

8-OH-DPAT : 8-hydroxy-2-(di)-n-propylamino-tétraline ; GTI : Sérotonine-0-carboxyméthylglycyl [¹²⁵I]tyrosinamide. (D'après [51]).

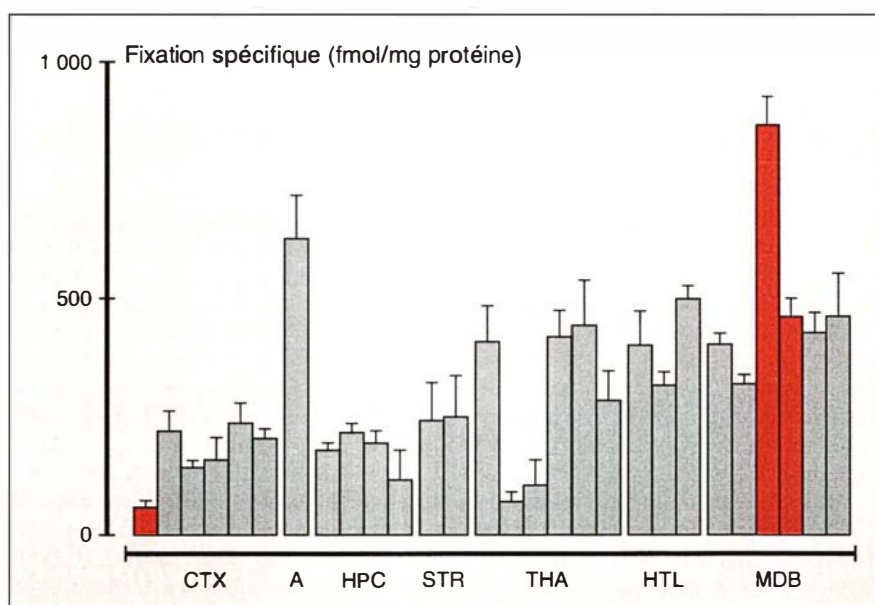


Figure 3. **Distribution des sites de recapture de la sérotonine dans différentes régions du cerveau de rat mesurée par un marquage sélectif par de la [³H]paroxétine.** Les trois barres d'histogramme colorées en rouge correspondent (de la gauche vers la droite), respectivement, au cortex frontal, au noyau du raphé dorsal et au noyau du raphé médian. CTX: cortex ; A: amygdale ; HPC: hippocampe ; STR: striatum ; THA: thalamus ; HTL: hypothalamus ; MDB: mésencéphale. (Données obtenues à partir de [9]).

que les inhibiteurs de recapture augmentent les concentrations de 5-HT dans la fente synaptique en bloquant son retrait actif par un transporteur membranaire. Les techniques *in vivo* directes employées jusqu'à présent étaient la canule *push-pull* [11] ou les méthodes voltamétriques [12]. La technique de microdialyse *in vivo* a été utilisée chez le rat éveillé, afin d'étudier le mécanisme d'action des IRSS simultanément au niveau des corps cellulaires et des terminaisons des neurones sérotoninergiques du SNC et de comparer les effets neurobiochimiques obtenus après leur administration aiguë ou chronique [6, 13, 14]. Mise au point par Delgado en 1972 puis développée par Ungerstedt (1984) [15], le principe de cette technique est fondé sur la diffusion passive de composés présents dans le milieu extracellulaire à travers une membrane d'acétate de cellulose de porosité connue qui est insérée dans une région cérébrale donnée. Différents modèles de sonde de microdialyse existent mais celle reliant la membrane à deux tubes

RÉFÉRENCES

21. Perry KW, Fuller RW. Effect of fluoxetine on serotonin and dopamine concentration in microdialysis fluid from rat striatum. *Life Sci* 1992 ; 50 : 1683-90.
22. Sabol KE, Richards JB, Seiden LS. Fluoxetine attenuates the DL-fenfluramine-induced increase in extracellular serotonin as measured by *in vivo* microdialysis. *Brain Res* 1992 ; 585 : 421-4.
23. Dailey JW, Yan QS, Mishra PK, Burger RL, Jobe PC. Effects of fluoxetine on convulsions and on brain serotonin as detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; 260 : 533-40.
24. Perry KW, Fuller RW. Extracellular 5-hydroxytryptamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hydroxytryptophan. *J Pharm Pharmacol* 1993 ; 45 : 759-61.
25. Carboni E, Di Chiara G. Serotonin release estimated by transcortical dialysis in freely-moving rats. *Neurosci* 1989 ; 32 : 367-75.
26. Ferrer A, Artigas F. Effects of single and chronic treatment with tranylcypromine on extracellular serotonin in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1994 ; 263 : 227-34.
27. Celada P, Artigas F. Monoamine oxidase inhibitors increase preferentially extracellular 5-hydroxytryptamine in the midbrain raphe nuclei. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993 ; 347 : 583-90.
28. Deakin JFW, Graeff FG, Guimaraes FS. Clinical implication of microdialysis findings. *Trends Pharmacol Sci* 1993 ; 14 : 263.
29. Bel N, Romero L, Celada P, De Montigny C, Blier P, Artigas F. Neurobiological basis for the potentiation of the antidepressant effect of 5-HT reuptake inhibitors by 5-HT_{1A} antagonist pindolol. In: Louilot A, Durkin T, Spampinato U, Cadot M, eds. *Monitoring molecules in neuroscience. Proceedings of the 6th International Conference on *in vivo* methods*, 1994 : 209-10.
30. Heninger GR, Charney DS. Mechanism of action of antidepressant treatment: implication for the etiology and treatment of depressive disorders. In: Meltzer H, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987 : 535-44.

concentriques que l'on implante verticalement dans le cerveau est la plus communément utilisée en neuropharmacologie (figure 4). Grâce à cette technique, il est également possible de perfuser (à un débit de 0,25 à 2 µl/min) des molécules pharmacologiquement actives localement dans une structure cérébrale précise en les dissolvant dans le liquide de perfusion (technique de dialyse inverse). La microdialyse *in vivo* est actuellement en plein essor du fait de la possibilité qu'elle offre de quantifier les neurotransmetteurs centraux grâce à son couplage « en continu » avec des méthodes analytiques de dosage (dont la chromatographie liquide avec détection électrochimique) de grande sensibilité et spécificité (limite de détection pico- ou femtomolaire 10⁻¹²-10⁻¹⁵ M). Rappelons également à quoi correspond l'augmentation des concentrations extracellulaires de 5-HT que l'on mesure, à l'aide de la microdialyse *in vivo*, dans une région cérébrale donnée après l'administration aiguë d'un IRSS: elle est le reflet d'un équilibre entre la libération de 5-HT dans la fente synaptique et son retrait par un processus actif mettant en jeu un transporteur spécifique, le système de recapture.

Données expérimentales récentes : administration aiguë d'antidépresseurs

Les antidépresseurs sérotoninergiques récemment apparus sur le marché exerceraient leurs effets centraux en bloquant sélectivement le système de recapture de la 5-HT. À l'aide de la technique de microdialyse *in vivo*, on devrait donc observer une augmentation rapide des concentrations extracellulaires de 5-HT lors de l'administration aiguë de ces substances. En réalité, la capacité qu'ont les IRSS d'augmenter la transmission sérotoninergique dans les régions cérébrales riches en terminaisons des neurones sérotoninergiques est limitée. Les études *in vivo* des effets des IRSS ont tout d'abord été centrées sur le cortex frontal car les neurones 5-HT du NRD envoient des projections en grand nombre dans cette région du cerveau [16]. Les premiers résultats ont montré que l'administration aiguë par voie systémique

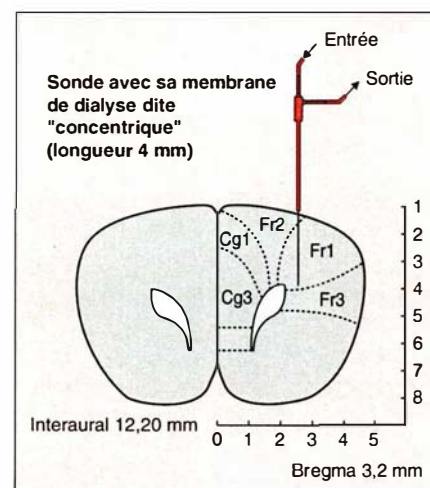


Figure 4. Représentation schématique d'une membrane de microdialyse de 4 mm de longueur placée à l'extrémité d'une sonde constituée de deux tubes concentriques et implantée verticalement dans le cortex frontal chez le rat (selon les coordonnées de l'Atlas stéréotaxique de G. Paxinos et C. Watson, 1986). Cg 1 et 3: aires 1 et 3 du cortex cingulaire; Fr 1, 2 et 3: aires 1, 2 et 3 du cortex frontal.

d'un IRSS, la fluvoxamine, augmente, chez le même animal, de façon plus importante la concentration extracellulaire de 5-HT dans les noyaux du raphé que dans le cortex frontal [13]. Des résultats similaires ont été obtenus avec le citalopram [17]. Cet effet est particulièrement faible dans le cortex frontal comparé à celui mesuré dans d'autres régions riches en terminaisons sérotoninergiques (hippocampe, hypothalamus, striatum, thalamus; voir [18] pour revue) comme cela a été montré à la suite de l'administration aiguë d'autres IRSS (sertraline [19], citalopram [17, 20], fluoxétine [13, 19, 21-24]), d'un antidépresseur tricyclique classique (clomipramine [6, 25]), d'un IMAO non sélectif (tranylcypromine [26]) ou sélectif de type A (clorgyline, [27]) (Tableau II). Il semble donc que l'intensité des réponses mesurées à proximité des terminaisons neuronales dépende, entre autres facteurs, de la région cérébrale étudiée, et donc de la richesse de son innervation sérotoninergique, mais aussi de la nature et de la dose de l'agoniste sérotoninergique indirect administré. En effet, de fortes doses d'IRSS (10 mg/kg)

Tableau II

MESURE PAR MICRODIALYSE *IN VIVO* DE L'AUGMENTATION DES CONCENTRATIONS EXTRACELLULAIRES DE 5-HT DANS DIVERSES RÉGIONS CÉRÉBRALES APRÈS ADMINISTRATION AIGUË D'ANTIDÉPRESSEURS CHEZ LE RAT

Inhibiteur de recapture ou IMAO	Région cérébrale	Dose (mg/kg) i.p. ou s.c.	Références
Fluoxétine	Hypothalamus	10	[24]
	Hippocampe	10	[22]
	Striatum	10	[21]
	Striatum	2, 5, 10	[19]
	Diencéphale	2, 5, 10	[19]
	Thalamus	45	[23]
Citalopram	Hippocampe	5	[19]
	Cortex frontal	1, 10	[17]
	Noyaux du raphé	1, 10	[17]
Fluvoxamine	Cortex frontal	1, 10	[13]
	Noyaux du raphé	1, 10	[13]
Sertraline	Diencéphale	10	[19]
Clomipramine	Cortex frontal	20	[25]
	Cortex frontal	10, 20	[6]
	Noyaux du raphé	10, 20	[6]
Clorgyline	Cortex frontal	10	[27]
	Noyaux du raphé	10	[27]
Tranylcypromine	Cortex frontal	0.5, 3, 15	[26]
	Noyaux du raphé	0.5, 3, 15	[26]

Complété d'après [11].

i.p. : voie intrapéritonéale ; s.c. : voie sous-cutanée.

augmentent les concentrations extracellulaires de 5-HT dans de nombreuses régions terminales tandis que de faibles doses (1 mg/kg ou moins) ne les augmentent que dans la région du raphé. En dehors de toutes considérations pharmacocinétiques, l'analyse des effets de ces faibles doses est sans conteste utile à la compréhension du mécanisme d'action des antidépresseurs sur le cerveau de l'homme, chez qui les IRSS sont communément administrés dans une gamme de doses allant de 0,3 à 1 mg/kg.

Comme nous venons de le voir, l'amplitude de l'augmentation des concentrations extracellulaires de 5-HT est limitée à proximité des terminaisons neuronales lors de l'administration aiguë d'IRSS. Cette augmentation est peu importante car des mécanismes adaptatifs de rétrocon-

trôle négatif impliquant les autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques sont rapidement mis en jeu. En effet, une simple administration systémique d'IRSS bloque le transporteur de la 5-HT de préférence dans la région du raphé, très riche en sites de recapture. La 5-HT endogène accumulée ainsi va activer les autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques, ce qui a pour conséquences d'atténuer la décharge des neurones sérotoninergiques et de réduire la libération de 5-HT dans les régions riches en terminaisons neuronales. Cela explique vraisemblablement pourquoi, à ce jour, aucun signe comportemental d'activation excessive du système sérotoninergique du SNC (syndrome sérotoninergique) n'a été décrit chez des animaux ayant reçu une administration unique d'IRSS [28]. Cette hypothèse est ren-

forcée par l'observation suivante : le blocage préventif des autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques par les antagonistes parmi les plus sélectifs dont on dispose actuellement (les β -bloquants-propranolol, (-)-penbutolol, (-)-tertatolol, (-)-pindolol) ; le (S)-UH-301, le (+)-WAY 100135, la methiothépine) révèle la capacité d'une dose unique de citalopram administrée par voie générale d'augmenter la concentration extracellulaire de 5-HT dans le cortex frontal [17, 20, 29]. Il semble donc que ces autorécepteurs 5-HT_{1A} de la région du raphé, en déclenchant un mécanisme de rétrocontrôle négatif, atténuent les avantages potentiels obtenus par l'inhibition de la recapture de la 5-HT et limitent les effets aigus des IRSS sur les concentrations extracellulaires de 5-HT. Cela a aussi été vérifié pour certains IMAO [26] dont

RÉFÉRENCES

31. De Montigny C, Chaput Y, Blier P. Classical and novel targets for antidepressant drugs. New pharmacological approaches to the therapy of depressive disorders. *Int Acad Biomed Drug Res* 1993 ; 5 : 8-17.
32. Blier P, de Montigny C. Electrophysiological investigations on the effect of repeated zimelidine administration on serotonergic neurotransmission in the rat. *J Neurosci* 1983 ; 3 : 1270-8.
33. Chaput Y, de Montigny C, Blier P. Effects of a selective 5-HT reuptake blocker, citalopram, on the sensitivity of 5-HT autoreceptors: electrophysiological studies in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1986 ; 333 : 342-8.
34. Artigas F. 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies. *Trends Pharmacol Sci* 1993 ; 14 : 262-3.
35. Bel N, Artigas F. Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse* 1993 ; 15 : 243-5.
36. Malagie I, Jacquot C, Gardier AM. Enhanced efficacy of 5-HT neurotransmission at frontocortical nerve terminals after chronic administration of fluoxetine in rats: an *in vivo* microdialysis study of the evoked release by electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus. In: Louilot A, Durkin T, Spampinato U, Cador M, eds. *Monitoring molecules in neuroscience. Proceedings of the 6th International Conference on in vivo methods*, 1994 : 205-6.
37. Singh A, Lucki I. Effect of chronic fluoxetine administration on hippocampal 5-HT concentrations as measured by *in vivo* microdialysis. *Soc Neurosci Abst* 1994 ; 20 : 294.
38. Rutter JJ, Gundlach C, Auerbach SB. Increase in extracellular serotonin produced by uptake inhibitors is enhanced after chronic treatment with fluoxetine. *Neurosci Lett* 1994 ; 171 : 183-6.
39. Invernizzi R, Bramante M., Samanin R. Chronic treatment with citalopram facilitates the effect of a challenge dose on cortical serotonin output: role of presynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Eur J Pharmacol* 1994 ; 260 : 243-6.
40. Hjorth S., Auerbach SB. Lack of 5-HT_{1A} autoreceptor desensitization following chronic citalopram treatment, as determined by *in vivo* microdialysis. *Neuropharmacology* 1994 ; 33 : 331-4.

ceux de type A réversibles [27]. Ainsi, selon la richesse de l'innervation d'une région terminale du cerveau en fibres provenant de la région du raphé, l'effet de l'administration aiguë d'IRSS sera plus ou moins important.

Données expérimentales récentes : administration répétée d'antidépresseurs

Ces mêmes autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} de la région du raphé joueraient aussi un rôle important pour expliquer le délai de 2 à 4 semaines entre l'instauration d'un traitement chronique par un IRSS et l'apparition de l'effet antidépresseur chez les rongeurs [30] et chez l'homme [31]. Des études électrophysiologiques [32, 33] suggèrent en effet que l'administration répétée d'IRSS (citalopram, zimélidine) désensibilise les autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques ainsi que les autorécepteurs 5-HT_{1B} portés par les terminaisons neuronales. Le temps nécessaire à l'installation de cette désensibilisation expliquerait le long délai d'action des antidépresseurs sérotoninergiques. Lorsque ces récepteurs sont désensibilisés, le mécanisme de rétrocontrôle négatif qu'ils exercent devient inopérant, les neurones sérotoninergiques du raphé récupèrent alors une activité électrique normale tandis que le blocage du transporteur assurant la recapture de 5-HT persiste. L'administration chronique d'inhibiteurs de recapture sélectifs de la 5-HT devrait donc augmenter plus largement les concentrations extracellulaires de ce neurotransmetteur mesurées par microdialyse *in vivo* que ne le fait l'administration aiguë. Il existe ainsi une forte analogie entre les effets, mesurés par microdialyse *in vivo*, de l'administration répétée d'IRSS et ceux observés après blocage aigu des récepteurs 5-HT_{1A} par un antagoniste sélectif [34] : dans les deux cas, on observe une diminution de l'efficacité du rétrocontrôle négatif exercé par ces autorécepteurs sur les concentrations intrasynaptiques de neuromédiateur mesurées à proximité des terminaisons neuronales. Une nette augmentation des concentrations intrasynaptiques de 5-HT serait donc essentielle à l'efficacité thérapeutique

des IRSS. Pour la première fois, Bel et Artigas (1993) [35] ont apporté un élément qui plaide en faveur de cette hypothèse puisqu'ils ont montré, à l'aide de la microdialyse *in vivo*, que les concentrations extracellulaires basales de 5-HT étaient fortement augmentées (x6) dans le cortex frontal de rats ayant reçu de la fluvoxamine (1 mg/kg/jour) pendant 2 semaines. Ces résultats indiquent que l'administration répétée d'IRSS augmente les concentrations extracellulaires de 5-HT d'une façon identique à ce que l'on observe lors de la co-administration d'un IRSS et d'un antagoniste des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A}. Plus récemment encore, diverses équipes ont obtenu des résultats similaires avec d'autres IRSS, la fluoxétine [36-38] et le citalopram [39, 40] (Tableau III). Malgré la désensibilisation « fonctionnelle » observée par ces auteurs et décrite ci-dessus, l'analyse quantitative des modifications de la sensibilité des récepteurs 5-HT_{1A} s'est avérée décevante : elle n'a, pour l'instant, pas montré de changements de la densité de ces récepteurs dans les noyaux du raphé après administration répétée d'IRSS. De plus, les résultats obtenus en microdialyse *in vivo* à la suite de l'administration chronique d'agonistes directs des autorécepteurs 5-HT_{1A} comme le 8-OH-DPAT ou la buspirone sont hétérogènes : certains ont observé une désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} [41], d'autres non [42, 43]. Les résultats obtenus à l'aide d'autres tests – mesure électrophysiologique de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé, taux de renouvellement de la 5-HT dans diverses régions cérébrales, etc. – sont également hétérogènes. Il serait nécessaire de rapidement clarifier les raisons de ces discordances : protocole de microdialyse, nature et dose de l'agent pharmacologique administré, durée du traitement, région cérébrale étudiée, etc. En attendant, il semble que la désensibilisation progressive des autorécepteurs 5-HT_{1A} (et/ou 5-HT_{1B}) à la suite de l'administration répétée d'IRSS ne soit pas le seul mécanisme impliqué dans l'augmentation des concentrations extracellulaires corticales de 5-HT observée à l'aide de la microdialyse *in vivo*. Il est possible,

Tableau III

MESURE PAR MICRODIALYSE *IN VIVO* DE L'AUGMENTATION DES CONCENTRATIONS EXTRACELLULAIRES DE 5-HT DANS DIVERSES RÉGIONS CÉRÉBRALES APRÈS ADMINISTRATION CHRONIQUE D'INHIBITEURS DE RECAPTURE SÉLECTIFS DE LA 5-HT CHEZ LE RAT

Inhibiteur de recapture	Région cérébrale	Dose (mg/kg/jour) i.p. ou s.c.	Références
Fluvoxamine	Cortex frontal	1 (14 jours)	[35]
	Noyaux du raphé	1 (14 jours)	[35]
Fluoxétine	Cortex frontal	20 (3, 7, 14, 21 jours)	[36]
	Hippocampe	1, 3, 10, 30 (28 jours)	[37]
	Diencephale	10 (14 jours)	[38]
Citalopram	Cortex frontal	20 (14 jours)	[39]
	Noyaux du raphé	20 (14 jours)	[39]
	Cortex frontal	10 (14 jours)	[40]

i.p. : voie intrapéritonéale ; s.c. : voie sous-cutanée.

d'une part, que l'augmentation plus importante de la transmission sérotoninergique mesurée après l'administration chronique d'IRSS soit due à une accumulation de fortes concentrations du médicament dans le cerveau comme nous l'avons observé pour la fluoxétine [44] ; peu d'auteurs ont ainsi mesuré les concentrations cérébrales de l'inhibiteur de recapture et celles de ses principaux métabolites lors d'un protocole d'administration chronique. D'autre part, l'administration d'une dose unique de fluvoxamine à des animaux prétraités par cet inhibiteur de recapture pendant deux semaines n'augmente pas les concentrations extracellulaires de 5-HT à proximité des terminaisons neuronales [35]. Compte tenu du fait qu'un blocage total du transporteur est peu vraisemblable à une dose, faible, de fluvoxamine (1 mg/kg), ces résultats pourraient refléter une altération du transporteur membranaire spécifique de la 5-HT situé dans le cortex frontal : l'augmentation des concentrations synaptiques de 5-HT pourrait provenir d'une diminution du nombre de sites de recapture de la 5-HT et/ou de leur efficacité chez les animaux prétraités par de la fluvoxamine. De récentes études de la fixation *in vitro* de [³H]paroxétine dans l'hippocampe [45] chez des rats prétraités par de la paroxétine (10 mg/kg/jour pendant 21 jours)

montrent que le nombre de sites du transporteur membranaire est diminué. Il y aurait donc, chez ces animaux, une efficacité réduite de la paroxétine pour bloquer les sites de recapture situés sur les terminaisons neuronales. Bien qu'il soit nécessaire de confirmer ces résultats par des études effectuées avec d'autres IRSS, les nombreuses données expérimentales déjà recueillies chez des animaux traités chroniquement avec des IRSS renforcent l'idée que ces agonistes indirects augmentent la neurotransmission sérotoninergique.

Données cliniques récentes

Un long délai d'action est donc nécessaire avant l'apparition des effets bénéfiques d'un traitement antidépresseur chez l'homme. Chez ce dernier [45] comme chez le rat [29], parmi les régions cérébrales étudiées, le NRD est celle qui renferme la plus forte densité de transporteur de la 5-HT. On peut donc imaginer que le mécanisme d'action des antidépresseurs décrit ci-dessus chez l'animal soit également mis en jeu chez l'homme. L'analogie existant entre les effets centraux des IRSS et les antagonistes des autorécepteurs 5-HT_{1A} suggère qu'en associant dès le début d'un traitement antidépres-

seur ces deux classes de composés, on devrait obtenir une augmentation plus rapide de la libération de 5-HT par les terminaisons neuronales. Cette association devrait permettre d'obtenir une plus grande efficacité du traitement de la dépression que celle obtenue après administration prolongée d'IRSS seul et de réduire ainsi le délai d'apparition de l'effet antidépresseur. Une étude clinique préliminaire réalisée en ouvert avec un faible nombre de patients déprimés vient d'étayer cette hypothèse en montrant qu'un traitement associant un agent bloquant les récepteurs β-noradrénergiques, le pindolol (un antagoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A} parmi les plus sélectifs dont on dispose actuellement) et un antidépresseur, la paroxétine, on obtenait une amélioration rapide (< 7 jours) de patients déprimés et également une efficacité accrue chez ceux qui étaient préalablement « résistants » au traitement aux IRSS ou aux IMAO [47]. Ces résultats ont été confirmés par Blier et Bergeron [48]. L'amélioration observée suppose-t-elle qu'une faible dose d'antagoniste des autorécepteurs 5-HT_{1A} agisse préférentiellement sur les sites 5-HT_{1A} somatodendritiques (présynaptiques) et peu sur les sites post-synaptiques ? Une telle possibilité ne semble cependant se concevoir que d'un point de vue théorique. En effet, au cours d'un traitement de la dépression par un

RÉFÉRENCES

41. Kreiss DS, Lucki I. Desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors by chronic administration of 8-OH-DPAT. *Neuropharmacology* 1992 ; 31 : 1073-6.
42. Sharp T, McQuade R, Bramwell S, Hjorth S. Effect of acute and repeated administration of 5-HT_{1A} receptor agonists on 5-HT release in rat brain *in vivo*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1993 ; 348 : 339-46.
43. Söderpalm B, Lundin B, Hjorth S. Sustained 5-hydroxytryptamine release-inhibitory and anxiolytic-like action of the partial 5-HT_{1A} receptor agonist, buspirone, after prolonged chronic administration. *Eur J Pharmacol* 1993 ; 239 : 69-73.
44. Gardier AM, Lepoul E, Chanut E, Trouvin JH, Jacquot C. Changes in dopamine metabolism in rat forebrain regions after cessation of long-term fluoxetine treatment: correlation with brain concentrations of fluoxetine and norfluoxetine. *Life Sci* 1994 ; 54 : PL51-6.
45. Pineyro G, Blier P, Dennis T, De Montigny C. Desensitization of the neuronal 5-HT carrier following its long-term blockade. *J Neurosci* 1994 ; 14 : 3036-47.
46. Cortes R, Soriano E, Pazos A, Probst A, Palacios JM. Autoradiography of antidepressant binding sites in the human brain: localization using [³H]imipramine and [³H]paroxetine. *Neurosci* 1988 ; 27 : 473-96.
47. Artigas F, Perez V, Alvarez E. Pindolol induces a rapid improvement of patients with depression treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 248-51.
48. Blier P, Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995 (sous presse).
49. Blier P, Lista A, De Montigny C. Differential properties of presynaptic and postsynaptic 5-hydroxytryptamine(1A) receptors in the dorsal raphe and hippocampus. 1. Effect of spiperone. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 ; 265 : 7-15.
50. Martindale R. *The extra pharmacopeia*. 30th ed. London : The Pharmaceutical Press, 1993.
51. Hamon M, Gozlan H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 21-30.
52. Steinbusch HWM. Distribution of serotonin immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience* 1981 ; 6 : 557-618.

IRSS, l'efficacité d'un antagoniste des récepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} tient au fait qu'il permet aux neurones sérotoninergiques de se libérer de leur influence auto-inhibitrice. Ces neurones peuvent alors récupérer leur activité électrique normale [32, 33] et libérer plus de sérotonine à partir des terminaisons neuronales. A la suite du blocage du transporteur de la 5-HT par les antidépresseurs, on observe une augmentation plus importante des concentrations de 5-HT dans l'espace extracellulaire et donc une occupation plus intense et plus prolongée des récepteurs post-synaptiques. Ceux-ci appartiennent à différents sous-types (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/D}, 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃ et 5-HT₄) mis en évidence à des densités variables dans la plupart des régions cérébrales. Théoriquement, cependant, seuls les antagonistes sélectifs des récepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} auraient un intérêt pour améliorer les effets des IRSS. En fait, il existe quelques études pharmacologiques qui montrent que ce sous-type de récepteurs est hétérogène [49] et que le (-)pindolol bloque les autorécepteurs somatodendritiques mais pas les récepteurs 5-HT_{1A} situés sur les neurones pyramidaux de la région CA₃ de l'hippocampe dorsal, bien qu'il bloque d'autres réponses post-synaptiques [29, 49]. Il serait toutefois prudent de contrôler divers paramètres reflétant l'activation de ces différents sous-types de récepteurs 5-HT chez les patients traités par les antidépresseurs. Ainsi, il faut surveiller attentivement la fonction cardiovasculaire des déprimés traités par l'association [antidépresseur-β-bloquant] ainsi que l'apparition théoriquement possible d'anxiété liée au blocage simultané des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques par le (-)pindolol [28]. Les premiers résultats cliniques sont cependant encourageants puisque la dose de pindolol (7,5 mg/jour) utilisée par Blier et Bergeron [48] ne modifie ni la fréquence cardiaque ni la pression artérielle des patients testés. Le pindolol active donc peu les récepteurs β-adrénergiques aux doses auxquelles il potentialise la réponse antidépressive, mais ces doses sont plus faibles que celles utilisées pour traiter les maladies cardiovasculaires [50].

Conclusions

En raison de l'ignorance actuelle concernant le(s) sous-type(s) de récepteurs sérotoninergiques plus particulièrement impliqué(s) dans l'effet antidépresseur des IRSS, diverses questions restent posées quant à l'apparition d'effets comportementaux bénéfiques ou indésirables. Bien que de nombreux points expérimentaux doivent encore être clarifiés, notamment en ce qui concerne la désensibilisation déjà décrite des autorécepteurs 5-HT_{1B} terminaux et celle plus contestée du transporteur membranaire de la 5-HT, il ressort des nombreux résultats publiés ces deux dernières années, tous fondés sur la technique de microdialyse *in vivo*, que les effets des inhibiteurs spécifiques de recapture de la 5-HT sur les concentrations extracellulaires corticales du neurotransmetteur dans les dialysats sont facilités après administration chronique, contrairement à ce que l'on observe après administration aiguë. Cela semble être une conséquence directe de la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} somatodendritiques. La confirmation de premiers résultats cliniques très prometteurs par une étude incorporant un plus grand nombre de patients et réalisée en double aveugle en comparant à un groupe contrôle est attendue avec impatience ■

Remerciements

Les auteurs remercient les Drs Emmanuel Le Poul et Michel Hamon pour le prêt des figures 1 et 2.

TIRÉS À PART

A. M. Gardier.

Summary

Serotonin selective reuptake inhibitors

A new generation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) has recently been introduced in therapeutics as antidepressant drugs. The pharmacological properties of these drugs have extensively been demonstrated *in vitro*, but limited data had provided direct support for the ability of these compounds to inhibit serotonin reuptake selectively *in vivo*. In recent years, *in vivo* cerebral microdialysis coupled to very sensitive analytical methods such as liquid chromatography with electrochemical detection has permitted the measurement of basal serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) levels in extracellular fluid from various brain areas. Thus, this method allowed us to observe increases in extracellular serotonin concentrations following acute systemic or local administration of SSRI. Surprisingly, low doses of SSRI (*i.e.* 1 mg/kg or less) induced, in rats, a significant increase in extracellular 5-HT in the cell body-containing raphe region but not in forebrain regions where serotonergic nerve terminals are mainly located. The enhancement in serotonergic neurotransmission depends on the brain area studied and the dose of the SSRI administered to rats: as an adaptive response to the increased amount of serotonin in extracellular fluid, serotonin neurons decrease their firing rate and release of the neurotransmitter to limit the magnitude of the activation of the serotonergic system. Some recently described *in vivo* microdialysis experiments suggested that somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptors mainly located in the raphe are involved in the release-attenuating properties of 5-HT uptake blockers. Conversely, large increases in extracellular 5-HT levels have been observed following chronic treatment with SSRI: serotonin autoreceptors may have desensitized during the long-term treatment, so that serotonergic neurotransmission may increase further after 2-4 weeks of treatment with SSRI. That phenomenon may account for the delayed efficacy of antidepressant drugs reported in rodents as well as in human.