

Au-delà des antidépresseurs sérotoninergiques ... nouvelles stratégies pharmacologiques

Letizia Nicastro^a, Philippe Millet^a, Jean Golaz^b, Jean-Michel Aubry^c, Yves Charnay^a

^a Service de Neuropsychiatrie, Département de Santé Mentale et Psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Switzerland

^b Swiss National Science Foundation, Genève, Switzerland

^c Programme Bipolaire, Département de Santé Mentale et Psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Switzerland

Funding / potential competing interests: Swiss National Science Foundation (310030-120369). No potential conflict of interest was reported.

Summary

Beyond serotonergic antidepressants ... new pharmacological strategies

Although mood disorders such as depression are better diagnosed, their treatment often remains unsatisfactory. Pharmacological treatments of depression mostly target the central monoaminergic systems, especially serotonergic transmission. Various adverse effects (e.g. weight gain, nausea, headache, constipation), the relative inefficiency of the treatments (response rate no more than 50–60%) as well as the delay in the onset of therapeutic action represent some serious limitations. In addition to the improvement of selectivity of molecules available on the market and a better understanding of their mechanisms of action, other neurotransmitter systems that have received little attention so far are now being targeted for the treatment of depression. Glutamate receptor antagonists (e.g. ketamine, traxoprodil), nicotinic modulators (e.g. mecamylamine, varenicline), atypical antipsychotics (e.g. aripiprazole, quetiapine) possess antidepressant activity. The focus of the proposed research is to review recent developments in this field and the new prospects that it opens.

Key words: depression/anxiety; pharmacological approaches; recent

disponible dans l'espace extracellulaire en activant à la fois la recapture et la libération [3]. L'implication possible d'effets glutamatergiques peut-être en liaison avec les effets sérotoninergiques, est aussi évoquée [4]. On perçoit déjà que les mécanismes d'action de ces antidépresseurs font appel à une grande variété de mécanismes cellulaires et moléculaires participant à la neurotransmission sérotoninergique (fig. 1). Même s'ils ne sont pas totalement négligeables, les effets indésirables des dernières générations d'antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS, IMAOs réversibles...) sont réputés moins nombreux qu'avec leurs prédécesseurs. Leur efficacité reste cependant très relative selon les patients et surtout, le délai à l'issue duquel celui-ci perçoit une amélioration significative de son état nécessite généralement plusieurs semaines de traitement [5–7]. Ces inconvénients suscitent la recherche de nouvelles stratégies médicamenteuses pour le traitement des états dépressifs. L'objectif de cette revue est d'examiner quelles autres familles de molécules ont déjà, ou pourraient avoir dans un proche avenir, un intérêt clinique dans le traitement pharmacologique de la dépression et ce que nous pouvons prévoir de leur mode d'action.

Introduction

Les antidépresseurs actuellement les plus utilisés sont sérotoninergiques, c'est-à-dire qu'ils interagissent avec des neurones qui synthétisent, libèrent, régulent l'homéostasie de la sérotonine (5-HT) par recapture sélective et dégradation ou encore expriment des récepteurs pour cette indolamine (fig. 1). Ainsi la plupart des antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAOs) constituent des grandes familles d'antidépresseurs dont le premier effet présumé est d'augmenter le taux de 5-HT extracellulaire [1]. D'autres comme la mirtazapine, l'agomélatine vont entre autres cibles, avoir un effet antagoniste sur des récepteurs de la 5-HT (5-HT₂, 5-HT₃), être agonistes partiels d'autorécepteurs 5-HT_{1A} (les azapirones dont la buspirone) ou encore comme la vilazodone, combiner un effet agoniste du récepteur 5-HT_{1A} et ISRS [2]. Bien que les mécanismes d'action de la tianeptine soient encore largement hypothétiques, on pense que cet antidépresseur influence le taux de sérotonine

Les systèmes glutamatergiques

Plusieurs sous-types de récepteurs au glutamate ont été identifiés. Ceux-ci appartiennent à deux groupes, les récepteurs métabotropiques couplés à des protéines G et les récepteurs ionotropiques (canaux perméables aux ions) [8]. Parmi ces derniers le récepteur NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) est un canal ionique tétramérique qui au repos est bloqué par des ions magnésium. L'activation concomitante du récepteur NMDA par le glutamate et la glycine requiert la levée de ce blocage permettant ensuite l'entrée d'ions calcium. Il en résulte une cascade d'événements intracellulaires pouvant conduire aux mécanismes de potentialisation à long terme. La levée du blocage nécessite une dépolarisation de l'élément post-synaptique par la mise en jeu d'un second sous-type de récepteur ionotropique au glutamate, le récepteur AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate). L'activation de ce dernier par le glutamate provoque une entrée massive d'ions sodium dans l'élément post-synaptique et la dépolarisation nécessaire à l'ouverture des canaux NMDA, qualifiés de canaux voltage-dépendant [9].

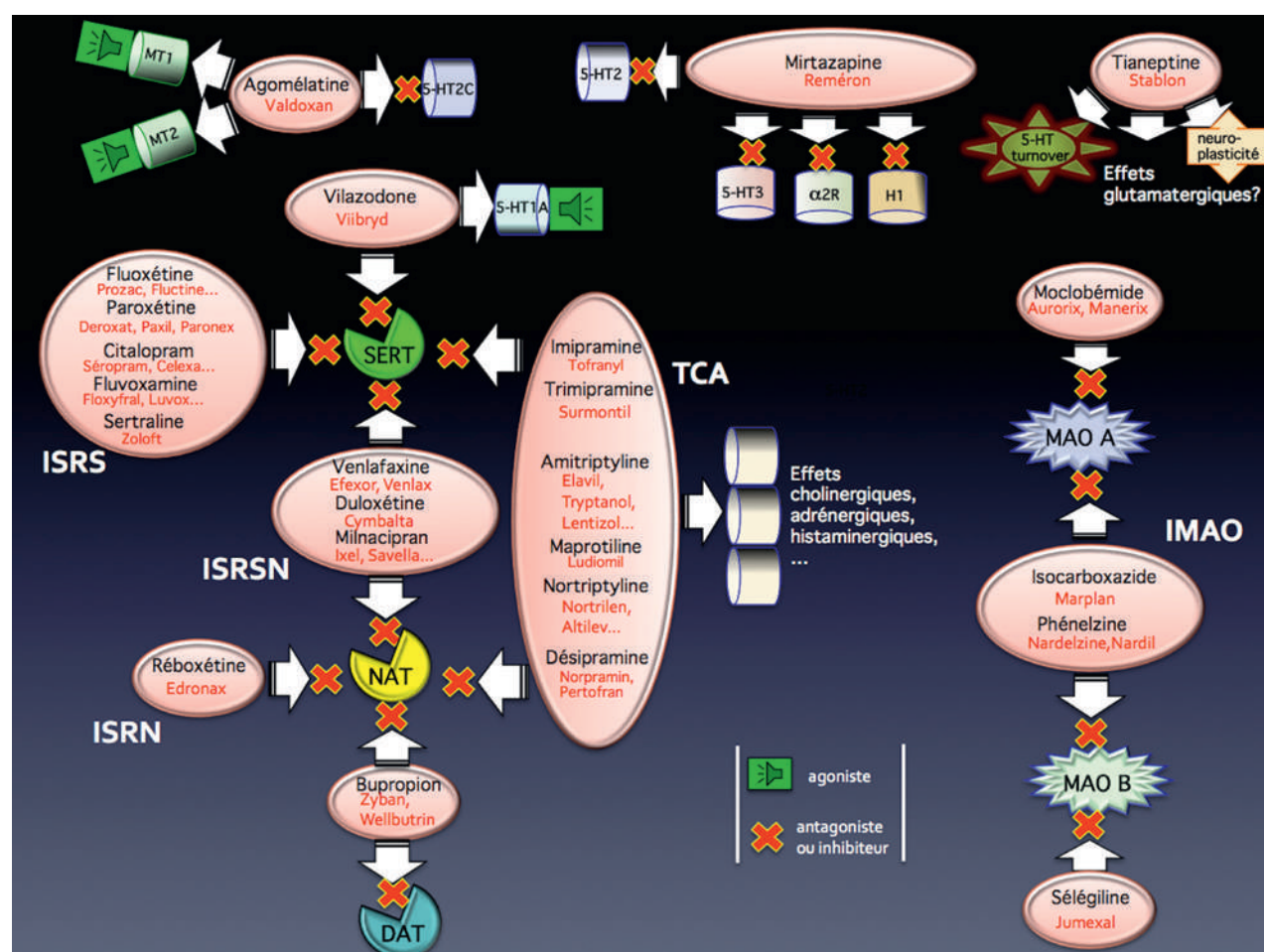
Le magnésium, inhibiteur du récepteur NMDA [10] et des antagonistes pour ce récepteur [8, 9, 11] ont des effets antidépresseurs. L'administration de kétamine à dose sub-

Correspondance:
Dr Yves Charnay
Hôpitaux Universitaires de Genève
CH-1225 Chêne-Bourg
Switzerland
yves.charnay[at]hcuge.ch

Figure 1

Les antidépresseurs les plus prescrits de nos jours interagissent avec les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques. Beaucoup vont inhiber la recapture de la sérotonine et/ou celle de la noradrénaline ou encore la dégradation de ces neurotransmetteurs. D'autres interagissent avec une variété de récepteurs (cas de la mirtazapine par exemple). On notera aussi pour l'agomélatine des interactions avec les récepteurs à la mélatonine.

DAT, NAT, SERT = transporteurs neuronaux respectivement de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine; IMAO A, IMAO B = inhibiteurs des monoamines oxydases A et B; ISRS = inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine; ISRN = inhibiteur sélectif de recapture de la noradrénaline; ISRSN = inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline; MT = récepteurs à la mélatonine; TCAs = antidépresseurs tricycliques; α_2R = α_2 adrénocéphes; H1 = récepteur à l'histamine de sous-type H1.



anesthésique (0,5 mg/kg) améliore en quelques heures l'état de patients dépressifs résistants aux ISRS, voir [12]. Cet effet rapide est principalement attribué à l'antagonisme de la kétamine pour le récepteur NMDA (fig. 2). Elle permet aussi de contrer les idées suicidaires présentes dans la phase aiguë de la dépression et en début de traitement par ISRS [12]. Parmi les antagonistes du récepteur NMDA, la kétamine et le traxoprodil sont aujourd'hui les deux molécules potentiellement les plus intéressantes [11]. On ne sait pas précisément comment une seule injection parvient à produire un effet antidépresseur, ni les bénéfices et effets secondaires qu'aurait un traitement à long terme. Des travaux très récents suggèrent que la kétamine stimule rapidement l'expression de facteurs trophiques dont le «brain derived neurotrophic factor» (BDNF). Cette stimulation favoriserait la plasticité synaptique présumée déficiente chez les sujets dépressifs [13, 14].

Développée comme anticonvulsivant, la lamotrigine est aussi prescrite pour la prévention des rechutes dépressives dans les troubles bipolaires. Ce stabilisateur de l'humeur possède marginalement un effet antidépresseur dans la

phase aiguë de la dépression [15]. Parmi les multiples mécanismes d'action proposés pour cette triazine, on notera le blocage des canaux sodiques voltage-dépendant et l'inhibition de la libération du glutamate [16]. Une étude récente chez l'animal de laboratoire indique de plus que la lamotrigine module la libération de sérotonine dans le raphe dorsal via des récepteurs à la corticolibérine présents dans cette région [17].

La potentialisation [8] ou l'activation [18] des récepteurs AMPA produirait également un effet antidépresseur. Ainsi, à l'instar de ce qui est décrit pour les récepteurs NMDA, l'activation des récepteurs AMPA serait également impliquée dans l'effet antidépresseur de la kétamine [18] et pourrait augmenter l'expression du facteur trophique BDNF [19]. On sait par ailleurs que les ISRS favorisent l'expression des récepteurs AMPA [20].

D'autres niveaux d'interaction entre les systèmes glutamatergique et sérotoninergique ont été mis à jour, notamment l'hétérodimérisation entre des récepteurs metabotropiques du glutamate (mGluR2) et des récepteurs sérotoninergiques (5-HT2A). Ces complexes liants de manière

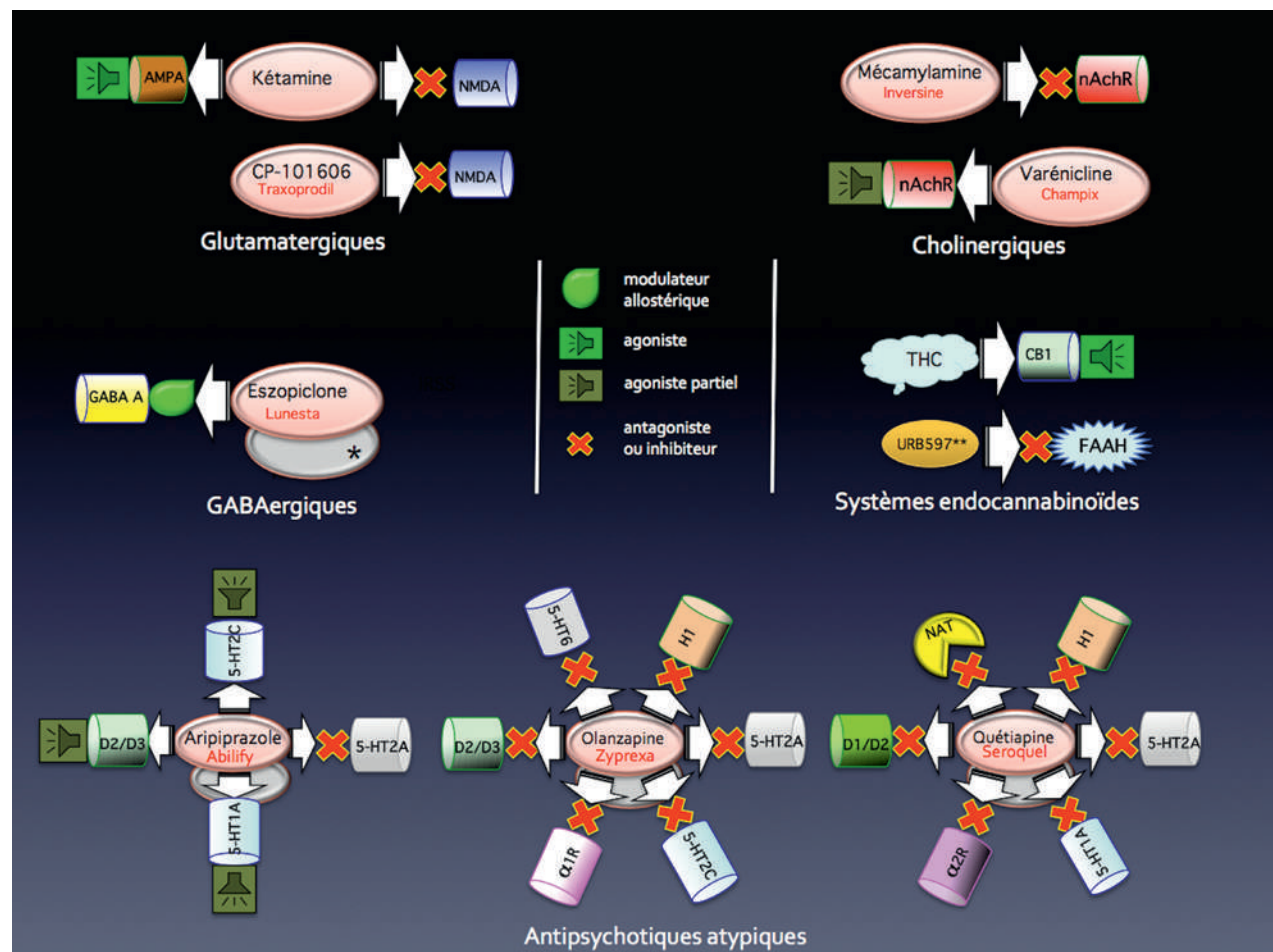
Figure 2

Nouvelles stratégies de traitement de la dépression. Ces stratégies, pour la plupart émergentes, sollicitent des systèmes neurotransmetteurs ou endocriniens (systèmes glutamatergiques, GABAergiques, axe corticotrope, etc...) sans nécessairement avoir une interaction directe avec les systèmes sérotoninergiques ou noradrenergiques.

*On peut noter que l'eszopiclone et les antipsychotiques atypiques peuvent être prescrits en association avec des antidépresseurs comme les ISRS.

** L'inhibiteur de FAAH, URB597 n'a pas encore été testé chez l'homme. On peut enfin noter que l'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs D2/D3 pour la dopamine, 5-HT1A et 5-HT2C pour la sérotonine. Selon le taux de neurotransmetteur endogène, élevé ou au contraire bas, l'aripiprazole sera respectivement antagoniste ou agoniste des récepteurs mentionnés.

CB1 = récepteur endocannabinoïde CB1; FAAH = amide hydrolase d'acides gras; nAChR = récepteur nicotinique cholinergique; THC = tétra-hydrocannabinol.



covalente les deux récepteurs acquièrent des propriétés particulières quant à leur adressage sur les membranes et leurs modalités de transduction, modifiant considérablement leurs fonctionnalités respectives [21]. Le glutamate peut aussi de manière directe ou indirecte stimuler la neurotransmission sérotoninergique. On sait depuis peu que certains éléments neuronaux sérotoninergiques (varicosités axonales et terminaisons) co-expriment les transporteurs VGLUT3 (transporteur vésiculaire 3 du glutamate) avec VMAT2 (transporteur vésiculaire 2 des monoamines) [22, 23]. Cette co-expression favorise le remplissage des vésicules par les deux neurotransmetteurs (synergie vésiculaire) et finalement la libération de 5-HT par exocytose. Il est de plus rapporté que ces éléments neuronaux expriment localement peu de transporteur de la 5-HT (SERT) responsable de la recapture de la sérotonine libérée dans le milieu extracellulaire. Ces propriétés locales particulières concourent ainsi à une augmentation du taux de 5-HT extracellulaire [22]. Enfin, de nombreuses afférences glutamatergiques d'origine lo-

cale ou plus distante (cortex, hypothalamus, medulla...) viennent moduler l'activité des neurones à sérotonine et indirectement, via des neurones GABAergiques, exprimant une variété de récepteurs glutamatergiques [24, 25].

Toutes ces observations illustrent bien l'étonnante variété des modalités d'interactions entre les systèmes glutamatergiques et sérotoninergiques, cibles potentielles pour de nouveaux antidépresseurs.

Systèmes cholinergiques

Il est rapporté que plus de la moitié des personnes souffrant de dépression majeure ont une dépendance à la nicotine [26, 27]. Rapidement après le sevrage au tabac, une personne, connue pour des antécédents de dépression, ressent à nouveau des symptômes dépressifs. Ceci suggère une influence de la nicotine sur l'humeur [26]. Il est par ailleurs rapporté que l'administration d'inhibiteur de l'acétylcholine-estérase

peut conduire à l'apparition de symptômes dépressifs. Ainsi, une hyperactivité du système cholinergique pourrait contribuer à la physiopathologie de la dépression [26].

La mécamylamine, un antagoniste du récepteur nicotinique (fig. 2), a un effet antidépresseur [28]. La varénicline (Champix®) agoniste partiel de ce récepteur procure un effet comparable lorsque le taux d'acétylcholine cérébral est présumé élevé [29]. Cet agoniste renforçant l'effet de l'acétylcholine conduirait à la désensibilisation du récepteur nicotinique [30]. L'effet semble toutefois variable conduisant à une amélioration ou à une péjoration de la dépression selon les patients [29, 30]. L'ajout de mécamylamine ou de varénicline, chez des patients ne répondant pas au traitement ISRS seul, est rapporté comme étant bénéfique [28, 31]. La mécamylamine et la nicotine potentialiseraient la neurotransmission de la sérotonine dans l'hippocampe, améliorant l'effet des ISRS. Plusieurs études suggèrent que la modulation pharmacologique des systèmes cholinergiques peut représenter un complément voire une alternative au traitement de dépressions résistant aux ISRS [26, 30].

Systèmes GABAergiques

Le neurotransmetteur GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur des systèmes monoaminergiques et cholinergiques centraux. Le récepteur ionotrope GABA A est un canal chlore pentamérique dont on connaît au moins 25 sous-unités différentes [32, 33]. Les nombreuses combinaisons possibles conduisent à des fonctions et à des cibles pharmacologiques GABAergiques d'une grande variété (benzodiazépines, alcool, barbituriques, picrotoxine...) [33]. Les benzodiazépines agissent principalement sur les récepteurs $\alpha_1\beta\gamma_2$, provoquant une sédation, une amnésie antérograde, un effet anticonvulsivant et finalement une addiction vraisemblablement liée à leur présence abondante dans l'aire tegmentale ventrale [33, 34]. La modulation des récepteurs GABA A, plus particulièrement les sous-types comportant les unités α_2/α_3 par l'hypnotique eszopiclone co-administré avec un antidépresseur ISRS augmente l'efficacité de ce dernier (fig. 2) [33–35, 36].

L'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS, «axe du stress») est largement influencée par les systèmes GABAergiques [37, 38]. Mécanisme étayé par des modèles expérimentaux, la libération de corticolibérine (CRF ou CRH) depuis le noyau paraventriculaire hypothalamique (PVN) est normalement négativement régulée par des afférences GABAergiques en provenance du cortex frontal et de l'hippocampe ventral [37, 38]. On pense qu'un dysfonctionnement de ces systèmes conduit à l'emballement de l'HHS et finalement à une hypercortisolémie favorisant une production excessive de NO particulièrement délétère pour les interneurons GABAergiques hippocampiques [37, 38]. On sait de plus que le déficit GABAergique résultant affecte aussi la survie des neurones granulaires, contribuant au moins en partie à l'atrophie des régions hippocampiques souvent observée par neuroimagerie chez les personnes chroniquement dépressives [37, 39]. Ces cascades d'événements entraînant une réponse au stress aberrante pourraient ainsi péjorer cette atrophie. Ainsi l'implication des systèmes

GABAergiques dans les troubles de l'humeur et la plasticité neuronale est de plus en plus documentée [37].

Compte-tenu de leur dissémination dans la plupart des régions cérébrales, les systèmes GABAergiques ont une multitude d'interactions avec les autres systèmes neurotransmetteurs. Ces interactions jouent un rôle important dans les noyaux des raphés et le complexe coeruleen en inhibant respectivement la libération de 5-HT et de noradrénaline, monoamines traditionnellement impliquées dans la régulation de l'humeur [24, 40].

On peut encore mentionner que le gammahydroxybutyrate (GHB), agoniste des récepteurs GABA B et du récepteur GHB, pourrait prochainement servir de précurseur pour une nouvelles séries de molécules d'intérêt dans le traitement de la dépression [39].

Systèmes noradrénergiques

Bien qu'actuellement peu d'antidépresseurs interagissent sélectivement avec les systèmes catécholaminergiques, des inhibiteurs du transporteur de la noradrénaline (ISRN) dont la réboxétine et des inhibiteurs mixtes sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNS) dont la venlafaxine, le milnacipran et la duloxétine ont été mis sur le marché (fig. 1) ou sont en phase d'essais cliniques au cours de ces dernières années [41]. On peut aussi rappeler que certains antidépresseurs tricycliques non sélectifs comme la désipramine et la nortriptyline ont une composante inhibitrice du transporteur de la noradrénaline (NAT) (fig. 1). Sans influence directe sur les transporteurs, l'antidépresseur tétracyclique mirtazapine a entre autres propriétés, un antagonisme des adrénocéphes de sous-type α_2 . De plus, des molécules triples inhibiteurs de recapture (5-HT, noradrénaline et dopamine) à vocation d'antidépresseurs sont en cours de développement [12, 41–43].

Les interactions entre les systèmes sérotoninergiques des raphés (principalement dorsal et médian) et noradrénergiques du locus coeruleus sont multiples et participent à la régulation réciproque de leurs activités, les deux systèmes étant très impliqués dans la physiopathologie de la dépression. On sait notamment que des hétérorécepteurs de sous-type α_2 , adrénocéphes localisés sur les éléments somatodendritiques des neurones à 5-HT participent au rétrocontrôle négatif de l'activité de ces derniers [1]. Une découverte récente et inattendue est venue conforter l'idée d'interdépendance entre ces systèmes. Plusieurs centaines de microARNs (MiRs) ont été identifiés dans notre génome. Ces petites séquences d'ARN d'une vingtaine de nucléotides sont impliquées dans la régulation de nombreux gènes en favorisant la dégradation de leurs ARNm ou encore en réprimant l'expression des protéines correspondantes. Plusieurs études en soulignent l'intérêt dans des pathologies psychiatriques [44, 45]. Il est observé que le taux d'expression de certains MiRs, dont MiR-16 normalement peu élevé dans les neurones à 5-HT des raphés, augmente après traitement chronique par la fluoxétine. Cette augmentation de MiR-16 réduit l'expression du transporteur SERT dans les noyaux des raphés et favorise la sécrétion d'une protéine (S100) par les terminaisons sérotoninergiques projetant sur le locus coeruleus.

leus (LC). Les neurones noradrénergiques vont alors fort curieusement acquérir des propriétés sérotoninergiques (notamment la capacité de synthétiser de la sérotonine via la tryptophane hydroxylase 2, sa libération et l'expression de SERT) consécutives à une diminution du taux d'expression de MiR-16, taux normalement élevé dans les neurones noradrénergiques [46]. Il est vraisemblable que de telles découvertes concernant le rôle des MiRs dans la neurotransmission auront un impact majeur sur la conception que nous avons des mécanismes d'action des antidépresseurs.

Systèmes dopaminergiques

Particulièrement impliquée dans l'hédonie, les mécanismes de récompense et l'addiction, la neurotransmission dopaminergique a jusque-là suscité l'élaboration d'un nombre très limité d'antidépresseurs. Parmi ceux-ci, le bupropion [47], inhibiteur sélectif de recapture de la dopamine et de la noradrénaline (fig. 1) est souvent prescrit comme aide dans le sevrage tabagique. Mentionnés dans le paragraphe précédent, des triples inhibiteurs de recapture dont celle de la dopamine sont en cours de développement (phase III pour l'amitifadine) [12, 43].

Les récepteurs métabotropiques à la dopamine D1 et D2 peuvent former un hétérocomplexe trouvé plus abondants dans le cerveau de patients dépressifs suicidés [48]. Des molécules inhibitrices de ces dimères sont pour le moment expérimentées sur des modèles d'animaux dont des rats anhédoniques [48, 49].

Systèmes endocannabinoïdes

Les systèmes endocannabinoïdes régulent les processus émotionnels, cognitifs et neurovégétatifs via des récepteurs métabotropiques CB1 et CB2 respectivement majoritaires dans le cerveau et à la périphérie [50, 51]. Les ligands endogènes de ces récepteurs sont des dérivés de l'acide arachidonique (AEA) synthétisés par de nombreuses populations neuronales dont des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal [50–52].

La stimulation de la neurotransmission endocannabinoïde par le tétra-hydro-cannabinol génère chez l'animal de laboratoire des effets antidépresseurs et anxiolytiques, notamment en augmentant la transmission sérotoninergique et noradrénergique [52–54]. Une amélioration de l'humeur et un effet euphorisant sont fréquemment rapportés chez les consommateurs réguliers de cannabis souffrant de dépression [55]. Réciproquement, les antidépresseurs dont les ISRS stimulent les systèmes endocannabinoïdes notamment en influençant la transduction des récepteurs CB1 dans le cortex préfrontal via le récepteur à la sérotonine 5-HT_{1A} [56]. L'invalidation génétique du récepteur CB1 chez la souris génère des caractéristiques comportementales, neuroendocrines et neurochimiques apparentées à ce qui est observé chez les patients dépressifs [57, 58]. Le rimonabant, antagoniste du récepteur CB1 prescrit pour réduire la surcharge pondérale provoque fréquemment de la dépression et de l'anxiété [59, 60]. On a par ailleurs constaté que lors de

stress chronique, la concentration en AEA et la densité des sites de liaison du récepteur CB1 diminuait. La surexpression du récepteur CB2 chez la souris améliore la résistance au stress [61]. Des variations alléliques des gènes codant respectivement pour les récepteurs CB1 et CB2 et leur association avec des troubles psychiatriques dont les troubles bipolaires sont par ailleurs rapportées [55, 62].

L'ensemble de ces observations suggère un potentiel thérapeutique d'intérêt pour les récepteurs CB1 et CB2 en matière de recherche de nouveaux antidépresseurs. Toutefois, les agonistes endocannabinoïdes engendrent à long terme d'importants effets secondaires dont des troubles de la cognition, de l'équilibre, de la perception du temps, ainsi que des symptômes psychotiques et de paranoïa [50, 55, 63]. La potentialisation des systèmes endocannabinoïdes par inhibition de l'hydrolase amide des acides gras (FAAH), enzyme de dégradation des endocannabinoïdes, semblerait plus opportune, entraînant moins d'effets secondaires. Cette dernière stratégie offrirait même des avantages lors de dépressions associées à des troubles du comportement alimentaire comme l'anorexie nerveuse en renforçant la motivation pour la prise de nourriture et en limitant le besoin de dépense énergétique [50, 63].

Systèmes endocrines

Le dysfonctionnement de systèmes endocriniens est depuis longtemps présumé impliqué dans la physiopathologie de la dépression [64, 65].

L'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien caractérisée par une hypercortisolémie et une désensibilisation des récepteurs aux glucocorticoïdes impliqués dans le rétrocontrôle de cet axe est fréquemment rapportée chez les sujets dépressifs [66, 67]. La plupart des antidépresseurs sérotoninergiques influencent l'activité de l'axe HHS en normalisant la fonctionnalité des récepteurs aux glucocorticoïdes [66, 68]. Les tentatives de développement de traitements ciblant directement l'axe corticotrope via les récepteurs à la corticolibérine (CRF1 et CRF2) présent dans l'hypophyse mais aussi largement distribués dans le système limbique [69] n'ont toutefois pas eu le succès escompté. Les essais cliniques de traitement de dépression majeure par des antagonistes du récepteur CRF1 ne semblent intéressants que pour une petite sous-population de patients présumés surexprimer ce récepteur [70, 71]. Quelques études encore débattues indiquent que la manipulation pharmacologique de la synthèse du cortisol, de certains neurostéroïdes (11-deoxycortisol, DHEA) ou des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) par des antagonistes ou des agonistes aurait un effet antidépresseur chez certains patients [66]. Il est probable que l'intérêt pour l'axe HSS en lien avec la dépression croisse encore avec la découverte d'une famille de protéines FKBP5, diversement impliquées dans la régulation des récepteurs aux hormones stéroïdiennes dont les récepteurs GR et les récepteurs aux minéralocorticoïdes. L'expression de la co-chaperonne FKBP51 associée à des protéines de choc thermique dont HSP90 est fortement stimulée par les corticostéroïdes. Elle contribue notamment à l'atténuation de l'activité des récepteurs aux glucocorticoïdes et donc repré-

sente une cible thérapeutique potentielle. De plus, des polymorphismes du gène codant pour FKBP51 ont été associés comme facteur de susceptibilité à la dépression [72].

L'implication d'affections thyroïdiennes dans les troubles de l'humeur a été évoquée il y a près d'un siècle et l'axe thyroïdienne a fait l'objet d'investigations chez les patients dépressifs notamment par le test à la TRH dont la valeur pronostique reste aujourd'hui controversée [64]. Quelques études rapportent que l'adjonction de l'hormone thyroïdienne T3 au traitement par un antidépresseur tricyclique ou un IRSS chez des patients résistants pourrait accélérer la rémission [73]. Cependant, des méta-analyses à partir de ces études cliniques en soulignent le plus souvent la discordance [73].

Plusieurs études récentes suggèrent qu'un lien existerait entre l'humeur et le taux de leptine, hormone multifonctionnelle impliquée dans la satiété et la dépense énergétique [74–80]. Des études réalisées chez la souris révèlent que l'administration de leptine exerce des effets anxiolytique et antidépresseur [77, 81]. Un analogue de la leptine humaine (metreleptin) est depuis peu prescrit pour limiter l'appétit et la surcharge pondérale chez certains patients [82]. On ignore encore si un tel analogue présente un intérêt supplémentaire chez des patients dépressifs... Notons que la relation de cause à effet entre l'obésité et la dépression reste encore débattue [83, 84].

Antipsychotiques atypiques

Conçus comme une alternative aux antipsychotiques de première génération connus pour provoquer des dyskinésies tardives, les antipsychotiques atypiques sont non seulement utilisés pour traiter les psychoses comme la schizophrénie mais plus récemment les troubles de l'humeur. Il s'agit d'une classe hétérogène de médicaments dont les propriétés pharmacologiques, l'efficacité et les effets indésirables varient beaucoup [85, 86]. Comme illustré sur la figure 2, les antipsychotiques atypiques interagissent avec les récepteurs dopaminergiques mais aussi avec des récepteurs sérotoninergiques et d'autres populations de récepteurs dont des récepteurs histaminergiques [87].

D'une efficacité parfois controversée, l'utilisation d'antipsychotiques atypiques dans le traitement des troubles bipolaires (monothérapie et traitements associés à des régulateurs de l'humeur, lithium ou au valproate) est rapportée depuis plus de quinze ans [88–93]. Notons que dans le traitement de la dépression bipolaire, la quétiapine est aujourd'hui proposée en monothérapie dans la plupart des guidelines [89]. Des études récentes portant sur de larges cohortes de patients souffrant de dépression majeure unipolaire soulignent l'intérêt de l'aripiprazole et de la quétiapine comme thérapie d'adjonction aux antidépresseurs (ISRS, bupropion, mirtazapine, venlafaxine) pour cette pathologie (évaluation HAM-D, MADRS après 6 semaines de traitement) [94, 95].

Nos connaissances sur les mécanismes moléculaires et cellulaires qui participent aux effets antidépresseurs des antipsychotiques atypiques relèvent encore de la conjecture. Pour l'aripiprazole et la quétiapine, certains auteurs mettent

en avant leur propriété d'agonisme partiel ou d'antagonisme du récepteur 5-HT_{1A}, récepteur réputé très impliqué dans les pathologies anxieuses [96]. On peut mentionner que divers modèles expérimentaux suggèrent que la quétiapine, la clozapine et l'olanzapine sont inhibitrices de la libération d'hormones corticotropes dont la corticolibérine [97, 98]. Des investigations chez l'homme indiquent que l'administration chronique de ces antipsychotiques chez des sujets volontaires sains réduit la sécrétion d'ACTH (hormone adrénocorticotrope) et de cortisol [99]. Mieux étudié chez les patients souffrant de schizophrénie, l'impact des antipsychotiques atypiques sur les systèmes endocrines de patients dépressifs a jusqu'ici fait l'objet de peu d'investigations [100]. Les effets indésirables dont le syndrome métabolique [101], la somnolence et les risques de suicide imputables à un large spectre d'interactions avec une diversité de récepteurs [96, 102] constituent encore une limitation dans l'utilisation de ces médicaments pour traiter des états dépressifs. Le fait que l'importance de ces effets varie d'une molécule à l'autre, voir référence [102], laisse entrevoir des possibilités d'amélioration future dans leur conception.

Conclusions et perspectives

Les antidépresseurs monoaminergiques ne sont probablement pas à leur apogée si l'on considère l'étonnante variété des mécanismes participant à l'homéostasie des systèmes neurotransmetteurs avec lesquels ils interfèrent. On assiste cependant à l'émergence de stratégies pharmacologiques mettant en jeu d'autres systèmes neurotransmetteurs (glutamatergiques, cholinergiques...) jusque-là peu explorés dans le traitement de la dépression. De telles approches s'inscrivent le plus souvent dans la tentative d'améliorer l'état de patients présentant une résistance au traitement par des antidépresseurs conventionnels. Elles stimulent également les recherches visant à améliorer l'efficacité et le délai d'action de nouvelles molécules.

L'approfondissement des connaissances fondamentales mais aussi les études cliniques bouleversent progressivement l'idée que nous avons du fonctionnement et par conséquent, de certains dysfonctionnements du cerveau dans ce qu'il a de plus élémentaire. Il devient difficile de concevoir la dépression uniquement en termes de déficit en sérotonine ou en noradrénaline même si prétendre pallier à de tels déficits conserve des fondements liés à la pratique. Les effets des antagonistes NMDA, de la nicotine ou encore des cannabinoïdes sur la dépression nous suggèrent que d'autres acteurs jouent aussi un rôle dans cette pathologie. Mieux comprendre l'interdépendance qui existe entre ces systèmes, les mécanismes cellulaires et moléculaires qui leur confèrent une multifonctionnalité constitue des enjeux importants. Les effets antidépresseurs de la mirtazapine, de l'aripiprazole, de la quétiapine ou encore de la kétamine, reposent sur des interactions multiples corrigeant probablement des déséquilibres dont nous ignorons encore l'étendue. Les cliniciens nous décrivent aussi des effets indésirables concernant ces molécules (effets métaboliques, dissociatifs, psychotomimétiques...) qui de fait apparaissent comme améliorables. S'il est difficile d'imaginer ce que seront les prochaines généra-

tions d'antidépresseurs, il est probable qu'elles intégreront de plus en plus ces notions d'interactions qui vont bien au-delà des systèmes monoaminergiques.

Références

- Chamay Y, Léger L. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12:471–87.
- Mandrioli R, Mercolini L, Saracino MA, Raggi MA. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. *Current medicinal chemistry* 2012.
- Uzbekov MG. Antidepressant action of tianeptine is connected with acceleration of serotonin turnover in the synapse: a hypothesis. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja* = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology. 2009;11:83–7.
- Wlaz P, Kasparek R, Wlaz A, Szumilo M, Wrobel A, Nowak G, et al. NMDA and AMPA receptors are involved in the antidepressant-like activity of tianeptine in the forced swim test in mice. *Pharmacological reports: PR* 2011;63:1526–32.
- Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011;71:43–64.
- Adell A, Castro E, Celada P, Bortolozzi A, Pazos A, Artigas F. Strategies for producing faster acting antidepressants. *Drug Discov Today*. 2005;10:578–85.
- Vallance AK. A systematic review comparing the functional neuroanatomy of patients with depression who respond to placebo to those who recover spontaneously: is there a biological basis for the placebo effect in depression? *J Affect Dis*. 2007;98:177–85.
- Hashimoto K. The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:1558–68.
- Szakacs R, Janka Z, Kalman J. The "blue" side of glutamatergic neurotransmission: NMDA receptor antagonists as possible novel therapeutics for major depression. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja* = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology 2012;14:29–40.
- Eby GA, 3rd, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. *Med Hypotheses*. 2010;74:649–60.
- Skolnick P, Popik P, Trullas R. Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:563–9.
- Murrough JW. Ketamine as a novel antidepressant: from synapse to behavior. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:303–9.
- Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*. 2011;475:91–5.
- Duman RS, Li N, Liu RJ, Duric V, Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology*. 2012;62:35–41.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British journal of psychiatry: J Ment Sci*. 2009;194:4–9.
- Ketter TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:484–95.
- Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M. Effect of lamotrigine and carbamazepine on corticotropin-releasing factor-associated serotonergic transmission in rat dorsal raphe nucleus. *Psychopharmacology*. 2012;220:599–610.
- Koike H, Iijima M, Chaki S. Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression. *Behav Brain Res*. 2011;224:107–11.
- Yang C, Zhou W, Li X, Yang J. A bright future of researching AMPA receptor agonists for depression treatment. *Expert opinion on investigational drugs* 2012.
- Bleakman D, Alt A, Witkin JM. AMPA receptors in the therapeutic management of depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007;6:117–26.
- Gonzalez-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, Lopez-Gimenez JF, et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*. 2008;452:93–7.
- Amilhon B, Lepicard E, Renoit T, Mongeau R, Popa D, Poirel O, et al. VGLUT3 (vesicular glutamate transporter type 3) contribution to the regulation of serotonergic transmission and anxiety. *J Neurosci*. 2010;30:2198–210.
- El Mestikawy S, Wallen-Mackenzie A, Fortin GM, Descarries L, Trudeau LE. From glutamate co-release to vesicular synergy: vesicular glutamate transporters. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:204–16.
- Monti JM. The structure of the dorsal raphe nucleus and its relevance to the regulation of sleep and wakefulness. *Sleep Med Rev*. 2010;14:307–17.
- Soiza-Reilly M, Commons KG. Glutamatergic drive of the dorsal raphe nucleus. *J Chem Neuroanat*. 2011;41:247–55.
- Mineur YS, Picciotto MR. Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31:580–6.
- Bruijnzeel AW. Tobacco addiction and the dysregulation of brain stress systems. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2012.
- Bacher I, Wu B, Shytle DR, George TP. Mecamylamine – a nicotinic acetylcholine receptor antagonist with potential for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2709–21.
- Faessel HM, Obach RS, Rollem H, Rawa P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:799–816.
- Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Nicotinic acetylcholine receptors and depression: a review of the preclinical and clinical literature. *Psychopharmacology*. 2010;212:1–12.
- George TP, Sacco KA, Vessicchio JC, Weinberger AH, Shytle RD. Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:340–4.
- Benyamina A, Samalin L. Atypical antipsychotic-induced mania/hypomania: a review of recent case reports and clinical studies. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16:2–7.
- Trincavelli ML, Da Pozzo E, Daniele S, Martini C. The GABAA-BZR complex as target for the development of anxiolytic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2012;12:254–69.
- Mohler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*. 2012;62:42–53.
- Fava M, Schaefer K, Huang H, Wilson A, Iosifescu DV, Mischoulon D, et al. A post hoc analysis of the effect of nightly administration of eszopiclone and a selective serotonin reuptake inhibitor in patients with insomnia and anxious depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:473–9.
- Pollack M, Kinrys G, Krystal A, McCall WV, Roth T, Schaefer K, et al. Eszopiclone coadministered with escitalopram in patients with insomnia and comorbid generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:551–62.
- Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2011;16:383–406.
- Stratton MS, Searcy BT, Tobet SA. GABA regulates corticotropin releasing hormone levels in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in newborn mice. *Physiol Behav*. 2011;104:327–33.
- Bosch OG, Quednow BB, Seifritz E, Wetter TC. Reconsidering GHB: orphan drug or new model antidepressant? *J Psychopharmacol* 2011.
- Harsing LG, Jr. The pharmacology of the neurochemical transmission in the midbrain raphe nuclei of the rat. *Curr Neuropharmacol*. 2006;4:313–39.
- Dell'Oso B, Palazzo MC, Oldani L, Altamura AC. The noradrenergic action in antidepressant treatments: pharmacological and clinical aspects. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17:723–32.
- Prins J, Olivier B, Korte SM. Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20:1107–30.
- Tran P, Skolnick P, Czobor P, Huang NY, Bradshaw M, McKinney A, et al. Efficacy and tolerability of the novel triple reuptake inhibitor amitafidine in the treatment of patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2012;46:64–71.
- Millan MJ. MicroRNA in the regulation and expression of serotonergic transmission in the brain and other tissues. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;11:11–22.
- Muinos-Gimeno M, Espinosa-Parrilla Y, Guidi M, Kagerbauer B, Sipila T, Maron E, et al. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways. *Biol Psychiatry*. 2011;69:526–33.
- Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Launay JM, Kellermann O. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. *Science*. 2010;329:1537–41.
- Moreira R. The efficacy and tolerability of bupropion in the treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig*. 2011;31(Suppl 1):5–17.
- Pei L, Li S, Wang M, Diwan M, Anisman H, Fletcher PJ, et al. Uncoupling the dopamine D1-D2 receptor complex exerts antidepressant-like effects. *Nat Med*. 2010;16:1393–5.
- Wong AH, Liu F. Uncoupling the Dopamine D1-D2 Receptor Complex: A Novel Target for Antidepressant Treatment. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011.
- Hill MN, Hillard CJ, Bambico FR, Patel S, Gorzalka BB, Gobbi G. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for the development of a novel class of antidepressants. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:484–93.
- Patel S, Hillard CJ. Role of endocannabinoid signaling in anxiety and depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2009;1:347–71.
- Haj-Dahmane S, Shen RY. Modulation of the serotonin system by endocannabinoid signaling. *Neuropharmacology*. 2011;61:414–20.
- Bambico FR, Duranti A, Tontini A, Tarzia G, Gobbi G. Endocannabinoids in the treatment of mood disorders: evidence from animal models. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1623–46.

- 54 Esteban S, Garcia-Sevilla JA. Effects induced by cannabinoids on monoaminergic systems in the brain and their implications for psychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2011.
- 55 Ashton CH, Moore PB. Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124:250–61.
- 56 Mato S, Alberdi E, Ledent C, Watanabe M, Matute C. CB1 cannabinoid receptor-dependent and -independent inhibition of depolarization-induced calcium influx in oligodendrocytes. *Glia*. 2009;57:295–306.
- 57 Aso E, Ozaita A, Serra MA, Maldonado R. Genes differentially expressed in CB1 knockout mice: involvement in the depressive-like phenotype. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2011;21:11–22.
- 58 Valverde O, Torrens M. CB1 receptor-deficient mice as a model for depression. *Neuroscience* 2011.
- 59 Beyer CE, Dwyer JM, Piesla MJ, Platt BJ, Shen R, Rahman Z, et al. Depression-like phenotype following chronic CB1 receptor antagonism. *Neurobiol Dis*. 2010;39:148–55.
- 60 Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007;370:1706–13.
- 61 Garcia-Gutierrez MS, Manzanares J. Overexpression of CB2 cannabinoid receptors decreased vulnerability to anxiety and impaired anxiolytic action of alprazolam in mice. *J Psychopharmacol*. 2011;25:111–20.
- 62 Minocci D, Massei J, Martino A, Milanti M, Piz L, Di Bello D, et al. Genetic association between bipolar disorder and 524A>C (Leu133Ile) polymorphism of CNR2 gene, encoding for CB2 cannabinoid receptor. *J Affect Dis*. 2011;134:427–30.
- 63 Minkila A, Saario S, Nevalainen T. Discovery and development of endocannabinoid-hydrolyzing enzyme inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2010;10:828–58.
- 64 Duval F, Mokrani MC, Monreal-Ortiz JA, Fattah S, Champeval C, Schulz P, et al. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:876–88.
- 65 Joffe RT. Hormone treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13:127–38.
- 66 Pariante CM. Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:144–52.
- 67 Schule C, Baghai TC, Eser D, Rupprecht R. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:1005–19.
- 68 Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36:415–25.
- 69 Liapakis G, Venihaki M, Margioris A, Grigoriadis D, Gkoutelias K. Members of CRF family and their receptors: from past to future. *Curr Med Chem*. 2011;18:2583–600.
- 70 Hauger RL, Risbrough V, Oakley RH, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM. Role of CRF receptor signaling in stress vulnerability, anxiety, and depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:120–43.
- 71 Paez-Pereda M, Hausch F, Holsboer F. Corticotropin releasing factor receptor antagonists for major depressive disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20:519–35.
- 72 Jaaskelainen T, Makkonen H, Palvimäki JJ. Steroid up-regulation of FKBP51 and its role in hormone signaling. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11:326–31.
- 73 Papakostas GI, Cooper-Kazaz R, Appelhof BC, Posternak MA, Johnson DP, Kilbanski A, et al. Simultaneous initiation (coinitiation) of pharmacotherapy with triiodothyronine and a selective serotonin reuptake inhibitor for major depressive disorder: a quantitative synthesis of double-blind studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24:19–25.
- 74 Hafner S, Baumert J, Emery RT, Lacruz ME, Thorand B, Herder C, et al. Sleep disturbances and depressed mood: A harmful combination associated with increased leptin levels in women with normal weight. *Biol Psychol*. 2012;89:163–9.
- 75 Jimenez I, Sobrino T, Rodriguez-Yanez M, Pouso M, Cristobo I, Sabucedo M, et al. High serum levels of leptin are associated with post-stroke depression. *Psychol Med*. 2009;39:1201–9.
- 76 Lawson EA, Miller KK, Blum JL, Meenaghan E, Misra M, Eddy KT, et al. Leptin Levels Are Associated With Decreased Depressive Symptoms in Women Across the Weight Spectrum, Independent of Body Fat. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011.
- 77 Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7:648–52.
- 78 Taylor VH, Macqueen GM. The Role of Adipokines in Understanding the Associations between Obesity and Depression. *J Obes*. 2010;2010.
- 79 Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K, et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*. 2011;152:2634–43.
- 80 Zeman M, Jirak R, Jachymova M, Vecka M, Tvřizka E, Zak A. Leptin, adiponectin, leptin to adiponectin ratio and insulin resistance in depressive women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30:387–95.
- 81 Liu J, Garza JC, Bronner J, Kim CS, Zhang W, Lu XY. Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology*. 2010;207:535–45.
- 82 Tam CS, Lecoultré V, Ravussin E. Novel strategy for the use of leptin for obesity therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11:1677–85.
- 83 Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev*. 2011;12:e438–53.
- 84 Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:220–9.
- 85 Leucht S, Davis JM. Are all antipsychotic drugs the same? *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2011;199:269–71.
- 86 Chwieduk CM, Scott LJ. Aripiprazole: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *CNS drugs*. 2011;25:251–67.
- 87 Caccia S, Clavenna A, Bonati M. Antipsychotic drug toxicology in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:591–608.
- 88 Goodwin GM, Abbar M, Schlaepfer TE, Grunze H, Licht RW, Bellivier F, et al. Aripiprazole in patients with bipolar mania and beyond: an update of practical guidance. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:2285–99.
- 89 Janicak PG, Rado JT. Quetiapine monotherapy for bipolar depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:1643–51.
- 90 Kimmel SE, Calabrese JR, Woyshville MJ, Meltzer HY. Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 (Suppl B):91–3.
- 91 Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P. Oral ziprasidone in the treatment of patients with bipolar disorders: a critical review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4:163–79.
- 92 Tohen M, Case M, Trivedi MH, Thase ME, Burke SJ, Durell TM. Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:451–62.
- 93 Vacheron-Trystman MN, Braitman A, Cheref S, Auffray L. Antipsychotics in bipolar disorders. *L'Encephale*. 2004;30:417–24.
- 94 Pae CU, Forbes A, Patkar AA. Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder: overview and implications of clinical trial data. *CNS drugs*. 2011;25:109–27.
- 95 Sanford M. Quetiapine extended release: adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS drugs*. 2011;25:803–13.
- 96 Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11:59–67.
- 97 Basta-Kaim A, Budziszewska B, Leskiewicz M, Fijał K, Regulska M, Kubera M, et al. Hyperactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in lipopolysaccharide-induced neurodevelopmental model of schizophrenia in rats: effects of antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol*. 2011;650:586–95.
- 98 Tringali G, Lisi L, De Simone ML, Aubry JM, Preziosi P, Pozzoli G, et al. Effects of olanzapine and quetiapine on corticotropin-releasing hormone release in the rat brain. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:1017–21.
- 99 Cohrs S, Roher C, Jordan W, Meier A, Huether G, Wuttke W, et al. The atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, but not haloperidol, reduce ACTH and cortisol secretion in healthy subjects. *Psychopharmacology*. 2006;185:11–8.
- 100 Sofic E, Rustembegovic A, Pehlic E, Sapcanin A, Toromanovic J, Tahirovic I, et al. Plasma lipids, lipoproteins and hormones levels during olanzapine treatment in psychosis and depression. *Med Arh*. 2007;61:71–2.
- 101 Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action. *CNS drugs*. 2011;25:1035–59.
- 102 Dhillon S. Aripiprazole: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *Drugs*. 2012;72:133–62.