

Les nouvelles cibles et modalités de développement des antidépresseurs

New targets and modalities of antidepressant drugs development

Jean-Philippe Guilloux*, Alain M. Gardier*, Denis J. David*

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit que, d'ici 2030, la dépression caractérisée sera la deuxième cause d'invalidité dans le monde (1). En France, d'après un rapport de l'Institut de veille sanitaire, les épisodes dépressifs caractérisés affecteraient 7,8 % de la population. Selon le baromètre Santé 2010 de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé est de 7,5 % parmi les 15-85 ans.

Selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, le trouble dépressif caractérisé se définit par une humeur ou une perte d'intérêt ou de plaisir généralisé pendant au moins 2 semaines consécutives, et ce pratiquement toute la journée et presque chaque jour (2). Le trouble est avéré si, durant cette période :

- apparaissent au moins 4 des symptômes suivants : fatigue, ralentissement psychomoteur, perte de poids ou d'appétit, sommeil altéré, difficultés à se concentrer ou à prendre des décisions, idées de dévalorisation ou de culpabilité et idées de mort récurrentes ou tentatives de suicide ;
- ces symptômes entraînent une perturbation des activités habituelles.

Peu de mécanismes d'action innovants ont été proposés dans le traitement de la dépression depuis une cinquantaine d'années. En effet, la majorité des traitements antidépresseurs cible presque exclusivement les systèmes monoaminergiques. De plus, les médicaments antidépresseurs actuels présentent à la fois un long délai d'action et un faible taux de réponse au traitement (3). En effet, seul un tiers des patients souffrant d'épisodes dépressifs répondront à un premier traitement antidépresseur, et deux tiers ne répondront qu'après plusieurs thérapies faisant appel à différentes classes d'antidépresseurs (4). De plus, la réflexion concernant le traitement de

la dépression doit prendre en considération à la fois les phases initiales de la maladie, mais aussi le traitement des épisodes aigus, et, enfin, prévenir les rechutes.

Ainsi, il semble crucial d'accélérer l'identification de nouveaux antidépresseurs présentant des mécanismes d'action innovants, qui dépassent le cercle des cibles monoaminergiques classiques. De plus, si la démonstration de l'efficacité d'un traitement doit être établie sur sa capacité à induire un effet antidépresseur, sur des échelles classiques de dépression (MADRS [Montgomery and Asberg Depression Rating Scale], HAMD [Hamilton rating scale for Depression], CGI [Clinical Global Impression scale] 10, etc.), d'autres symptômes de la rémission du trouble dépressif doivent être mis en avant (symptômes cognitifs, troubles sexuels, troubles du rythme circadien). En effet, leur traitement peut conduire à une meilleure rémission du patient et éviter la survenue de rechutes.

Cette revue présente les progrès récents, précliniques et cliniques, dans le développement de nouveaux antidépresseurs d'action rapide. Nous présenterons également un aperçu des cibles précliniques permettant le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Rappel des thérapeutiques actuelles

L'hypothèse monoaminergique de la dépression (diminution des concentrations en monoamines) et de son traitement a été à la base de la recherche sur les troubles de l'humeur au cours des 50 dernières années. Cette hypothèse repose sur la découverte du premier médicament antidépresseur de la famille des tricycliques (figure 1, p. 62), l'imipramine par



* CESP/UMR S 1178, université Paris-Sud ; faculté de pharmacie, Inserm, université Paris-Saclay, Châtenay-Malabry.

Points forts⁺⁺

Mots-clés

Antidépresseurs
Multimodalité
Approche translationnelle
Modèles animaux

» Depuis 60 ans, peu de molécules aux mécanismes d'action innovants ont été proposées dans le traitement de la dépression caractérisée. De nouvelles molécules présentant une non-sélectivité maîtrisée et dirigée vers de nouvelles cibles, par des mécanismes d'action multicibles ou multimodaux ont été mises en place. D'autres molécules, comme la kétamine, ayant des effets antidépresseurs rapides, orientent les stratégies de développement vers la modulation de nouvelles voies de neurotransmission.

» Outre le traitement des épisodes dépressifs, ces molécules semblent corriger certaines comorbidités associées à la dépression.

» Afin d'évaluer, en préclinique, l'efficacité de ces molécules, une approche globale des différents aspects du comportement émotionnel dans des modèles pertinents de la pathologie est absolument nécessaire.

Highlights

» Over the last past 60 years, very few molecules with innovative mechanism of action have been proposed for treating major depressive episodes. New molecules, with a driven non-selectivity toward new targets recently appeared, named multi-target or multimodal drugs. Others, such as ketamine, have shown fast antidepressant action and paved the way to research strategy on new neurotransmission pathway.

» In addition to their antidepressant properties, these new drugs may act on comorbidities associated with depression. In preclinical studies, a global approach of animals' emotional behavior in relevant animal models of the disease is necessary for testing the efficacy of these drugs.

Keywords

Antidepressant treatment
Multimodality
Translational approach
Animal models

Roland Kuhn, et de l'iproniazide, un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) par Nathan Kline en 1957-1958 (5). Ces molécules ont une sélectivité pharmacologique très limitée, inhibant à la fois la recapture de la sérotonine et celle de la noradrénaline, mais présentent des actions anticholinergiques (antimuscariniques), antihistaminiques et adrénolytiques responsables d'effets indésirables (toxicité cardiaque, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire et prise de poids). Elles augmentent la neurotransmission monoaminergique (6), par blocage des transporteurs de la sérotonine (SERT) et de la noradrénaline (NORT) centraux. Quant aux IMAO_A, si le blocage de la monoamine oxydase_A centrale, responsable de la dégradation de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) et de la noradrénaline, augmente la neurotransmission monoaminergique et induit donc un effet antidépresseur, le blocage de cette enzyme à la périphérie est directement responsable d'une hypotension orthostatique. Quoiqu'ils demeurent utiles en cas de non-réponse à un premier traitement antidépresseur, les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les IMAO ont été largement supplantés par de nouveaux antidépresseurs, qui présentent un meilleur profil de sécurité et une tolérance supérieure : ce sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Certaines de ces molécules ont également obtenu de nouvelles indications dans le traitement des troubles anxieux. Ces nouvelles molécules, bien

tamine (5-HT) et de la noradrénaline, augmente la neurotransmission monoaminergique et induit donc un effet antidépresseur, le blocage de cette enzyme à la périphérie est directement responsable d'une hypotension orthostatique. Quoiqu'ils demeurent utiles en cas de non-réponse à un premier traitement antidépresseur, les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les IMAO ont été largement supplantés par de nouveaux antidépresseurs, qui présentent un meilleur profil de sécurité et une tolérance supérieure : ce sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Certaines de ces molécules ont également obtenu de nouvelles indications dans le traitement des troubles anxieux. Ces nouvelles molécules, bien

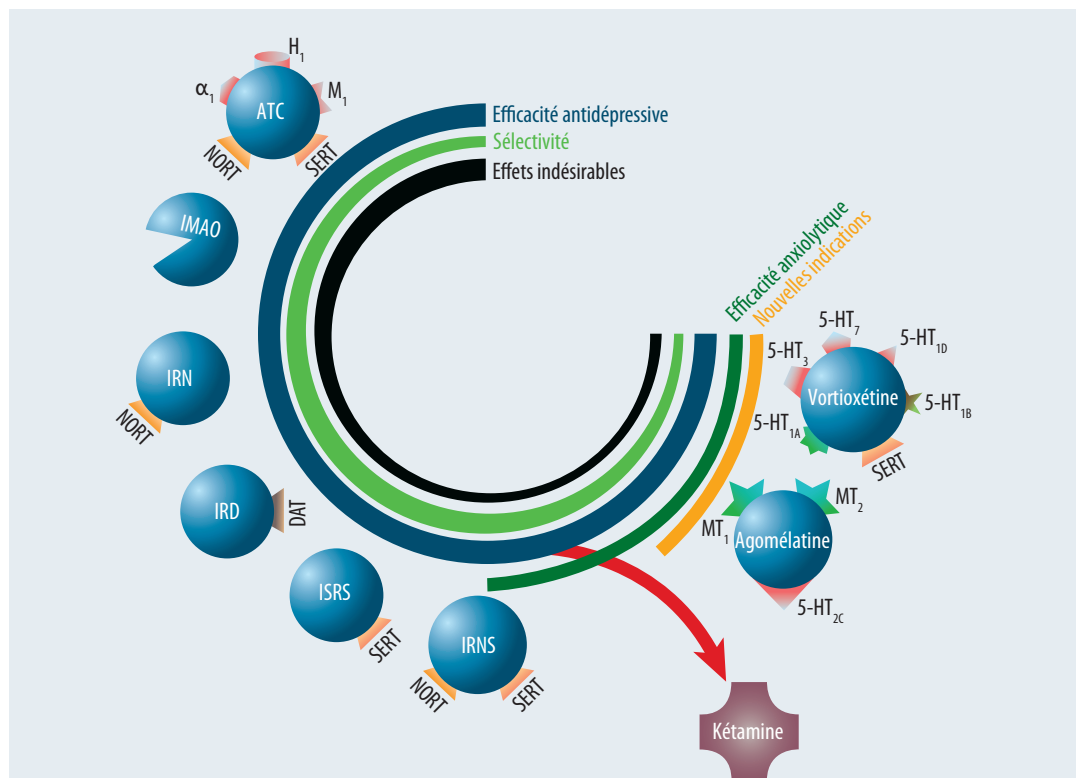


Figure 1. Évolution des traitements antidépresseurs. Les traitements pharmacologiques ciblant les épisodes dépressifs caractérisés ont été présentés en fonction de leur activité antidépressive (trait bleu), leur sélectivité vis-à-vis d'une cible pharmacologique (trait vert), leur efficacité anxiolytique (trait vert foncé), leur nouvelles indications (trait orange), et leurs effets indésirables (trait noir). La flèche rouge indique les nouvelles approches thérapeutiques qui ne ciblent pas les systèmes monoaminergiques centraux. L'épaisseur du trait correspond à l'intensité de l'effet.

que présentant des effets indésirables moindres, ont une efficacité comparable à celle des premiers antidépresseurs. De plus, des effets indésirables observés dès le début du traitement tels que les nausées et vomissements, la perte de la libido et la prise de poids sont fréquemment rapportés avec les ISRS ou les ISRN, ce qui en limite l'observance. Entre une efficacité qui peut être améliorée et des effets indésirables reconnus, le développement de molécules nouvelles est d'une nécessité primordiale.

Les nouvelles cibles des antidépresseurs

La multimodalité et les molécules multicibles, une non-sélectivité maîtrisée

Comme mentionné précédemment (*figure 1*), les inhibiteurs de recapture des monoamines ont apporté une efficacité thérapeutique modeste pour le patient, mais il faut savoir que, avant leur découverte, il n'y avait pas de substance chimique capable d'agir sur ces pathologies. De fait, des stratégies de combinaison thérapeutique ont été mises en place, afin, par exemple, de limiter le délai d'action des ISRS. Cela a été le cas avec la coadministration d'un ISRS et du pindolol, un bêtabloquant et agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, qui, en désensibilisant plus rapidement l'autorécepteur 5-HT_{1A}, permet un blocage du rétrocontrôle négatif que ce récepteur présynaptique exerce sur la synthèse et la libération de 5-HT par les terminaisons neuronales sérotoninergiques (7). Cette approche pharmacologique a mené au développement de premières molécules dites multicibles (c'est-à-dire qui peuvent présenter différentes activités sur les récepteurs) ou multimodales (c'est-à-dire qui présentent différentes modalités d'action, par exemple, inhibiteur de recapture associé à une action agoniste ou antagoniste sur un ou plusieurs récepteurs). Ainsi, aux États-Unis, une des premières molécules multimodales approuvées par la Food Drug Administration (FDA) dans le traitement des épisodes dépressifs fut la vilazodone (ISRS et agoniste du récepteur 5-HT_{1A}) [8]. Cette approche multicible a également été mise en œuvre avec les antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, etc.), utilisés en coadministration avec des ISRS dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, et notamment chez les patients ne présentant pas une réponse satisfaisante à l'ISRS seul (9).

Depuis peu, 2 nouvelles molécules prescrites dans le traitement de la dépression se distinguent par leur mécanisme d'action multicible (agomélatine) ou multimodal (vortioxétine).

L'agomélatine est agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT_{1/2} et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}, sans affinité significative pour les autres types de récepteurs de neurotransmetteurs (10). Si l'utilisation de cette molécule nécessite une surveillance hépatique, elle semble montrer une activité de resynchronisation du cycle circadien, un paramètre fréquemment perturbé chez les patients dépressifs (11). Cette action multicible semble participer à son efficacité thérapeutique, compte tenu du fait que les molécules agissant sélectivement soit sur le récepteur 5-HT_{2C}, soit sur les récepteurs MT_{1/2} ne présentent pas les effets combinés de l'agomélatine (12).

La vortioxétine, dont le mécanisme d'action associe à la fois une activité inhibitrice du transporteur de la sérotonine et une activité agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B} et antagoniste des récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT₃ et 5-HT₇ (13) a reçu en 2013 une autorisation de mise sur le marché par la FDA et par l'Agence européenne du médicament (EMA). La multimodalité de la vortioxétine semble maîtrisée en ce sens qu'elle ne présente pas d'effets indésirables supérieurs à ceux observés avec des ISRS ou ISRN classiques. De plus, si l'efficacité antidépressive de la vortioxétine semble similaire à celle des traitements antidépresseurs dits classiques, elle se différencie par une activité anxiolytique (14) et corrige aussi les dysfonctions cognitives observées dans la pathologie (15), ceci étant lié probablement à son activité antagoniste des récepteurs 5-HT₇. En cela, la multimodalité de la vortioxétine permettrait d'aborder les différentes comorbidités associées à la pathologie, participant probablement à une meilleure observance du traitement et à un plus faible taux de rechute. Enfin, la vortioxétine, comme l'agomélatine, est moins souvent associée à une augmentation des troubles du fonctionnement sexuel, un élément souvent reporté par les patients dépressifs traités avec les ISRS ou ISRN.

Le système glutamatergique, un nouvel eldorado ?

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur cérébral. Environ un tiers des neurones du système nerveux central sont glutamatergiques et participent, avec d'autres neurotransmetteurs,

au processus d'apprentissage et de mémorisation, et à la neuroplasticité (16, 17). Cependant, des études cliniques puis précliniques récentes ont mis en évidence la participation du système glutamatergique dans le rétablissement de l'humeur, via l'action de la kétamine.

La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate, se liant sur un site modulateur allosterique positif de ce canal ionique et en bloquant l'influx de calcium à l'intérieur des neurones. La kétamine ne bloque le récepteur qu'une fois celui-ci ouvert, après son activation, c'est-à-dire lorsque l'ion magnésium a été libéré de son site de fixation sur le récepteur. De nombreuses études cliniques ont montré les effets thérapeutiques de la kétamine à faible dose (à partir de 0,5 mg/kg, par voie i.v.) chez les patients résistants à tout traitement antidépresseur (18, 19). Il a été montré que l'effet antidépresseur d'une seule dose de kétamine apparaît très rapidement, dès 2 h après son administration (20). Par ailleurs, bien que la demi-vie de la kétamine soit très courte (< 3 h), l'effet antidépresseur peut se prolonger durablement, jusqu'à une semaine après son administration (21). Ces données démontrent ainsi la preuve de concept du rôle du système glutamatergique et de l'intérêt d'agir sur les récepteurs NMDA pour obtenir une activité antidépressive. Cependant, d'autres antagonistes des récepteurs NMDA, qui présentent des caractéristiques pharmacodynamiques proches de celles de la kétamine, ne possèdent pas d'effet antidépresseur (le MK-801, la mémantine) [22, 23], soulevant une hypothèse NMDA-indépendante du mécanisme d'action de la kétamine. En effet, une récente étude préclinique chez la souris suggère que l'effet antidépresseur rapide de la kétamine serait la conséquence de l'activation des récepteurs glutamatergiques AMPA par son métabolite, la (2S, 6S; 2R, 6R)-hydroxynorkétamine (24). De façon intéressante, si la kétamine n'agit pas directement sur le système sérotoninergique comme la plupart des médicaments antidépresseurs actuels, elle provoque une augmentation du tonus sérotoninergique puisqu'un inhibiteur de la synthèse de sérotonine en bloque les effets chez la souris (25). De plus, des études précliniques semblent montrer l'efficacité prophylactique de la kétamine, avant l'exposition des souris à un stress chronique (26). Enfin, à l'instar des bénéfices mentionnés pour la vortioxétine, la kétamine posséderait aux doses thérapeutiques des effets procognitifs, permettant ainsi une réponse au traitement plus complète (27).

La stimulation magnétique transcrânienne, un antidépresseur 4G

Bien que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) soit une thérapeutique coûteuse et contraignante pour le patient, cette nouvelle approche thérapeutique non invasive semble présenter une bonne efficacité dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé (28). Cette technique consiste en une stimulation des aires corticales, à l'aide de bobines de cuivre disposées à la surface du crâne (*non invasive, donc*), induisant un champ magnétique qui, après avoir traversé l'os et la dure-mère, produit un champ électrique secondaire. Ce dernier appliqué de façon répétée entraîne une dépolarisation neuronale des neurones corticaux des couches supérieures (jusqu'à 2,5 cm de profondeur). Il en résulte une meilleure interaction de ces aires limbiques avec celles, plus primitives et profondes, que sont l'amygdale ou l'hippocampe (29-31). La rTMS a montré son efficacité dans le traitement des épisodes dépressifs, et tout particulièrement chez les patients résistants à un traitement médicamenteux (32), bien que la sismothérapie reste la procédure de choix dans cette condition (33).

D'autres techniques de TMS, plus profondes (34), permettent une stimulation des régions cérébrales comme le nucleus accumbens (jusqu'à 6 cm sous la surface du crâne), tout en diminuant l'activation des zones corticales (35). Cette approche thérapeutique présenterait un bénéfice également chez les patients résistants aux traitements antidépresseurs et non répondeurs à la sismothérapie, avec des taux de rémission proches de 70 % (36). Cependant, cette technique approuvée aux États-Unis n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie, ce qui en restreint l'utilisation en France. De plus, des études complémentaires concernant son efficacité, qu'elle soit utilisée seule ou en association avec une pharmacothérapie, sont nécessaires.

Modalités de développement des antidépresseurs

Afin d'évaluer les futures thérapeutiques pharmacologiques ou de stimulation électrique de l'activité neuronale dans le traitement des épisodes dépressifs, les équipes précliniques doivent avoir une approche multidimensionnelle de l'analyse du comportement des modèles murins, de façon translationnelle avec les équipes de recherche clinique.

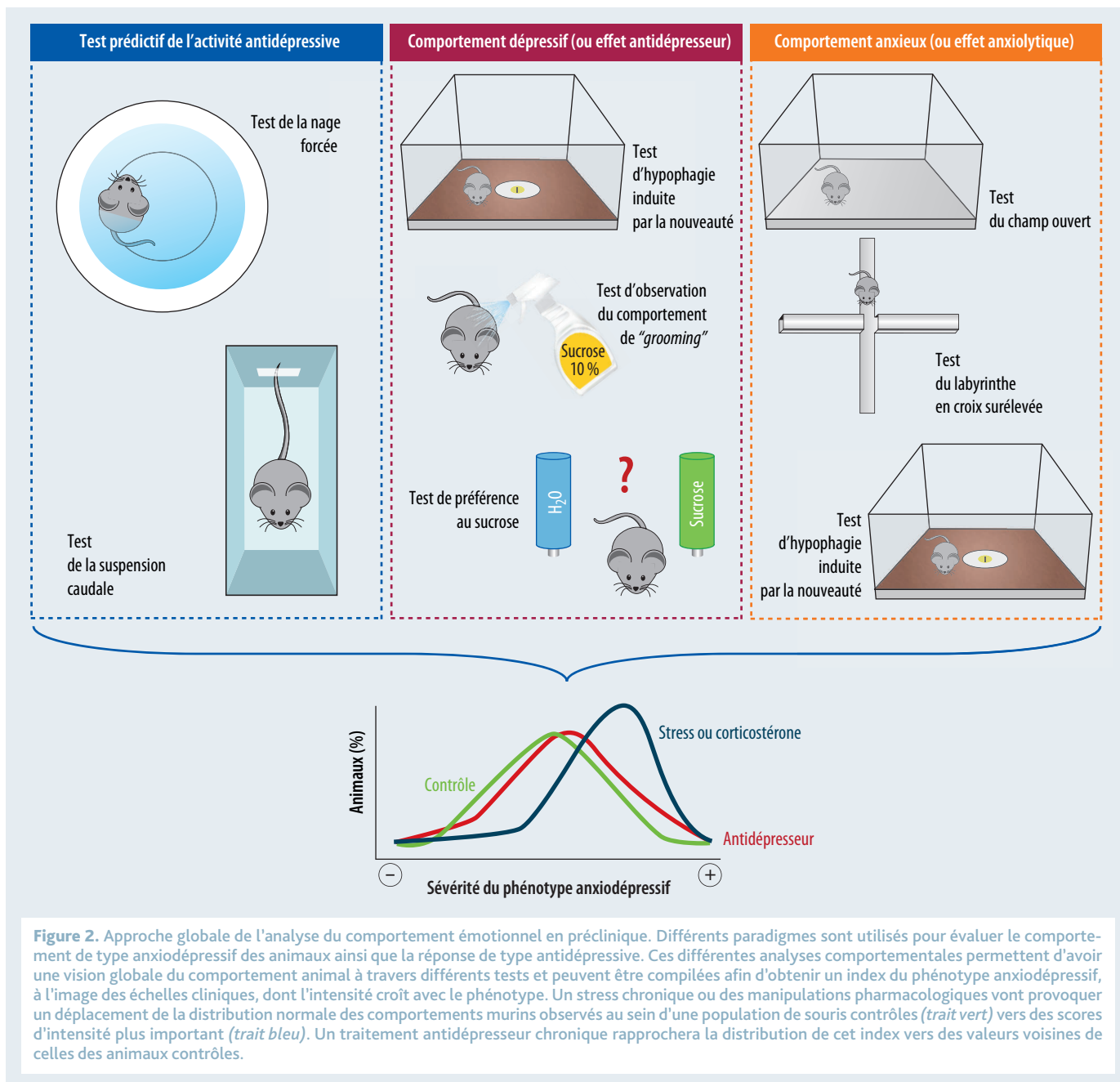


Figure 2. Approche globale de l'analyse du comportement émotionnel en préclinique. Différents paradigmes sont utilisés pour évaluer le comportement de type anxiodépressif des animaux ainsi que la réponse de type antidépressive. Ces différentes analyses comportementales permettent d'avoir une vision globale du comportement animal à travers différents tests et peuvent être compilées afin d'obtenir un index du phénotype anxiodépressif, à l'image des échelles cliniques, dont l'intensité croît avec le phénotype. Un stress chronique ou des manipulations pharmacologiques vont provoquer un déplacement de la distribution normale des comportements murins observés au sein d'une population de souris contrôles (*trait vert*) vers des scores d'intensité plus importants (*trait bleu*). Un traitement antidépresseur chronique rapprochera la distribution de cet index vers des valeurs voisines de celles des animaux contrôles.

Il semble admis, depuis les années 2000, que l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des médicaments psychotropes doit être faite dans des modèles animaux des pathologies psychiatriques, et non plus chez des animaux naïfs, non stressés, comme par le passé (37). Cependant, l'examen de la littérature révèle toujours une évaluation sommaire des effets antidépresseurs sur le comportement murin, reposant sur un petit nombre de tests comportementaux, voire sur un seul test, ce qui ne peut être prédictif de la complexité d'une réponse anti-

dépressive. Comme mentionné en introduction, la dépression caractérisée est définie par la persistance de 4-5 symptômes (sur une liste de 10) pendant plus de 2 semaines. Cette définition ne repose pas sur l'analyse d'un syndrome constant, mais sur des comportements convergents (38). Ainsi, les études précliniques pourraient s'inspirer de cette approche dans le développement de nouvelles thérapeutiques. Cela permettrait de s'affranchir de la mesure des effets antidépresseurs dans un seul test, comme celui de la nage forcée, le test le plus répandu.

Si ce dernier présente une bonne valeur prédictive, il ne reflète pas un comportement de type dépressif chez la souris. À l'image de l'échelle d'Hamilton, un index du phénotype anxiodépressif chez la souris a été proposé comme outil préclinique prenant en considération l'ensemble des résultats obtenus lors d'une analyse de plusieurs tests comportementaux, et ce, de façon à diminuer la variabilité intrinsèque de chaque test (figure 2, p. 65) [39]. Contrairement aux analyses en composantes principales, qui permettent de déterminer si les observations comportementales dépendent d'un facteur unique et intangible, ce score reflète l'intensité des différents symptômes. D'autres index peuvent également être développés afin d'évaluer les effets psychocomportementaux ou procognitifs des traitements et d'avoir ainsi une vision plus globale des effets précliniques des nouvelles thérapeutiques.

L'émergence des modèles animaux présentant un phénotype de type anxiodépressif a permis de faire le lien entre le phénotype comportemental observé à la suite de l'administration d'un antidépresseur, et les conséquences cellulaires et moléculaires, notamment celles sur la neurogenèse hippocampique chez la souris adulte (40). Ce processus de production de nouveaux neurones tout au long

de la vie se déroule dans le gyrus dentelé, et son dysfonctionnement pourrait constituer un endophénotype de différentes pathologies mentales (41). Plusieurs études récentes suggèrent que cette neurogenèse hippocampique est nécessaire à l'apparition d'une partie des effets comportementaux des antidépresseurs monoaminergiques chez les rongeurs adultes (42). Si ce lien de causalité n'a pas été établi chez l'Homme, les études post-mortem confirment l'augmentation de cette neurogenèse hippocampique après traitement chronique par antidépresseur (43). Ainsi, une restauration de la neurogenèse pourrait être un des marqueurs de l'efficacité d'un traitement antidépresseur, qu'il soit pharmacologique ou via une stimulation électrique (44). Ces modifications tissulaires observées en préclinique peuvent elles aussi participer, au moins en partie, à l'évaluation de l'efficacité d'un traitement antidépresseur.

Ainsi, l'utilisation de modèles animaux pertinents de la pathologie, d'outils d'analyse du comportement murin et de marqueurs biologiques de la réponse au traitement permettra d'appréhender de façon plus intégrée l'aspect syndromique et biologique de la dépression, dans le but de développer de nouvelles approches thérapeutiques. ■

Remerciements.

Les auteurs remercient Thu Ha Pham et Sylvain David pour leur partage d'illustrations graphiques.

J.P. Guilloux déclare avoir des liens d'intérêts avec Lundbeck (conférences).

A.M. Gardier déclare avoir des liens d'intérêts avec Lundbeck, Pfizer, Pierre Fabre et Servier (activité de conseil; versements substantiels au budget d'une institution dont il est responsable).

D. David déclare avoir des liens d'intérêts avec Lundbeck, Roche, Servier (activité de conseil, conférences; versements substantiels au budget d'une institution dont il est responsable) ainsi que Euthérapie (activité de conseil, conférences).

Références bibliographiques

1. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009;18(1):23-33.
2. Crocq MA, Guelfi JD (coordination générale de la traduction française); American psychiatric association. *DSM-5® - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5^e éd. Paris: Elsevier Masson, 2015.
3. Blier P, de Montigny, C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15(7):220-6.
4. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
5. Léo H, Olié JP. Effets thérapeutiques et indications des antidépresseurs. *EMC - Psychiatrie* 2004;1(4):273-83.
6. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale* 2016;42(3):255-63.
7. Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs* 2013;27(9):703-16.
8. McCormack PL. Vilazodone: a review in major depressive disorder in adults. *Drugs* 2015;75:1915-23.
9. Morrisette DA, Stahl SM. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectr* 2014;19(Suppl. 1):57-67.
10. de Bodinat C, Guardiola-Lemaître B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(8):628-42.
11. Gorwood P. Restoring circadian rhythms: a new way to successfully manage depression. *J Psychopharmacol* 2010;24(Suppl. 2):15-9.
12. Soumier A, Banasr M, Lortet S et al. Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(11):2390-403.
13. Colle R, Corruble E. La vortioxétine: un nouvel antidépresseur pour traiter les épisodes dépressifs caractérisés. *L'Encéphale* 2016;42(1):48-58.
14. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29(3):138-49.
15. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen, Y, Keefe RS. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(8):2025-37.
16. Machado-Vieira R, Ibrahim L, Henter ID, Zarate CA Jr. Novel glutamatergic agents for major depressive disorder and bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100(4):678-87.
17. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. *Neuroscientist* 2009;15(5):525-39.
18. Abdallah CG, Averill LA, Krystal JH. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1344:66-77.
19. Xu Y, Hackett M, Carter G et al. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19(4).
20. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(8):856-64.



Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite page 66)

21. Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170(10):1134-42.
22. Emmett CM, Eisenman LN, Mohan J et al. Interaction between positive allosteric modulators and trapping blockers of the NMDA receptor channel. *Br J Pharmacol* 2015;172(5):1333-47.
23. Smith EG, Deligiannidis KM, Ulbricht CM, Landolin CS, Patel JK, Rothschild AJ. Antidepressant augmentation using the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2013;74:966-73.
24. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016;533(7604):481-6.
25. Pham TH, Mendez-David I, Defaix C, Guiard BP, Tritschler L, David DJ, Gardier AM. Ketamine treatment involves medial prefrontal cortex serotonin to induce a rapid antidepressant-like activity in BALB/cj mice. *Neuropharmacology* 2017;112(Pt A):198-209.
26. Brachman RA, McGowan JC, Perusini JN et al. Ketamine as a prophylactic against stress-induced depressive-like behavior. *Biol Psychiatry* 2016;79(9):776-86.
27. Lee Y, Syeda K, Maruschak NA et al. A new perspective on the anti-suicide effects with ketamine treatment: a pro-cognitive effect. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(1):50-6.
28. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuro-psychopharmacology* 2013;38(4):543-51.
29. George MS, Taylor JJ, Short, B. Treating the depressions with superficial brain stimulation methods. *Handb Clin Neurol* 2013;116:399-413.
30. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156(5):675-82.
31. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34(1):13-25.
32. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75(5):477-489; quiz 489.
33. Micallef-Trigona B. Comparing the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Depress Res Treat* 2014;2014:135049.
34. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007;24(1):31-8.
35. Kedzior KK, Gellersen HM, Brachetti AK, Berlim MT. Deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in the treatment of major depression: An exploratory systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2015;187:73-83.
36. Bersani FS, Minichino A, Enticott PG et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry* 2013;28(1):30-9.
37. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2010;13(10):1161-9.
38. Ramos A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(10):493-8.
39. Guilloux JP, Seney M, Edgar N, Sibille E. Integrated behavioral z-scoring increases the sensitivity and reliability of behavioral phenotyping in mice: relevance to emotionality and sex. *J Neurosci Methods* 2011;197(1):21-31.
40. Yun S, Reynolds RP, Masiulis I, Eisch AJ. Re-evaluating the link between neuropsychiatric disorders and dysregulated adult neurogenesis. *Nat Med* 2016;22(11):1239-47.
41. Hagihara H, Takao K, Walton NM, Matsumoto M, Miyakawa T. Immature dentate gyrus: an endophenotype of neuropsychiatric disorders. *Neural Plast* 2013;2013:318596.
42. David DJ, Samuels BA, Rainer Q et al. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009;62(4):479-93.
43. Boldrini M, Hen R, Underwood MD et al. Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. *Biol Psychiatry* 2012;72(7):562-71.
44. Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol* 2015;30:51-8.