

NOUVEAUTÉS DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DE L'HUMEUR

W. PITCHOT (1), M. ANSSEAU (2)

RÉSUMÉ : La recherche de la rémission et la prévention des récurrences sont les objectifs principaux dans la prise en charge des troubles de l'humeur. L'obtention d'une rémission complète nécessite une maîtrise des options thérapeutiques les plus efficaces. Actuellement, dans le traitement de la dépression unipolaire et du trouble bipolaire, une proportion très importante de patients ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial. Les recherches de ces dernières années ont permis de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques des troubles de l'humeur et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'avenir dans le traitement des troubles de l'humeur réside dans la mise au point de produits originaux, sortant de l'hypothèse monoaminergique sur laquelle on se base depuis de nombreuses années pour développer notamment de nouveaux antidépresseurs.

MOTS-CLÉS : *Dépression unipolaire - Trouble bipolaire - Antidépresseur - Thymostabilisateur - Antipsychotique*

Les troubles de l'humeur constituent un problème majeur en termes de santé publique. En particulier, la dépression unipolaire et le trouble bipolaire sont des maladies chroniques et récurrentes. L'objectif du traitement est d'amener le patient en rémission complète et de prévenir les récurrences. Un traitement à long terme est généralement nécessaire pour prévenir la survenue de nouveaux épisodes, éviter les complications psychiatriques et somatiques et maintenir une bonne qualité de vie. Au cours de la dernière décennie, des progrès significatifs ont été réalisés dans l'approche pharmacologique des troubles de l'humeur et, notamment, dans cette recherche d'une guérison rapide et complète.

LA DÉPRESSION MAJEURE UNIPOLAIRE

La dépression est une maladie fréquente et sévère responsable d'une souffrance personnelle et familiale considérable. Elle est associée à une morbidité significative et un haut risque de mortalité due au suicide ou aux comorbidités physiques. Le fonctionnement social d'une personne déprimée est souvent inférieur à celui d'un patient souffrant d'hypertension, de diabète, d'arthrite ou d'une affection coronarienne. Heureusement, la dépression est une maladie curable. Plusieurs traitements psychologiques et pharmacologiques ont fait largement la preuve de leur efficacité. Cependant, le diagnostic et le

NEW PROSPECTS IN THE TREATMENT OF AFFECTIVE DISORDERS

SUMMARY : Remission and prevention of recurrences are the main objectives in the management of affective disorders. If it is assumed that remission is the ultimate objective of treatment in affective disorders, it is important to be aware of the most effective therapeutic strategies available for achieving this state. However, with conventional agents, several patients are non-responders or exhibit only a partial response to initial treatment. Thanks to a better understanding of pathophysiological mechanisms of affective disorders, new therapeutic strategies have been developed. The future will include the development of new original pharmacological agents outside the field of the classical monoaminergic hypothesis of depression.

KEYWORDS : *Unipolar depression - Bipolar disorder - Antidepressant - Mood stabilizer - Antipsychotic*

traitement de la dépression sont loin d'être évidents (1).

La pharmacothérapie par antidépresseurs permet de soulager la souffrance du patient, d'améliorer sa qualité de vie et, dans certains cas, d'influencer favorablement l'évolution d'une affection médicale associée à la dépression. Cependant, l'objectif principal est de guérir le patient en favorisant un retour à un état d'euthymie. L'obtention d'une rémission complète nécessite une maîtrise des options thérapeutiques les plus efficaces pour atteindre cet état de rémission (2). En effet, sous antidépresseurs conventionnels, plus de 30 à 45 % des patients déprimés ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial. En outre, le délai d'action des antidépresseurs est relativement long (plus de 15 jours), ce qui entraîne une prolongation de la souffrance du patient ainsi que du risque de passage à l'acte suicidaire.

Ces dernières années, les congrès et la littérature ont abordé les nouvelles options thérapeutiques et, en particulier, les moyens pharmacologiques pour gérer la problématique de la rémission partielle. Notamment, les premiers résultats d'un ambitieux programme scientifique (programme STAR*D) soutenu par le NIMH (Institut National de la Santé Mentale aux Etats-Unis) et visant à valider des stratégies de traitement de la dépression résistante ont été publiés. Des nouvelles techniques thérapeutiques ont également été proposées pour favoriser un début d'action précoce de l'effet antidépresseur. En outre, l'hypothèse inflammatoire de la dépression continue à être l'objet de nombreuses investigations et à déboucher sur de nouvelles options thérapeutiques.

(1) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, (2) Professeur ordinaire, ULg, Chef de Service en Psychiatrie, CHU Sart Tilman, Liège.

RÉMISSION COMPLÈTE DANS LA DÉPRESSION : QUELLES STRATÉGIES ?

Dans la gestion de la problématique de la résistance au traitement, la classe des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI), représentée par la venlafaxine (Efexor®) et la duloxétine (Cymbalta®) constitue une avancée significative. Plusieurs données scientifiques récentes suggèrent que les antidépresseurs inhibant la recapture à la fois de la sérotonine et de la noradrénaline seraient plus efficaces que ceux avec un seul mécanisme d'action. Le système sérotoninergique peut être impliqué dans la modulation du sommeil, de l'appétit, de l'activité sexuelle, de l'anxiété, de l'impulsivité et de l'humeur, alors que le système noradrénergique serait impliqué dans l'éveil, l'anxiété, la cognition et l'humeur. L'interaction complexe entre ces deux systèmes dans différentes régions du cerveau explique probablement les effets de chevauchement sur l'humeur, le contrôle des émotions, l'anxiété, l'irritabilité et les fonctions cognitives. Les antidépresseurs à action mixte influencent les systèmes sérotoninergique et noradrénergique et peuvent ainsi exercer un effet thérapeutique élargi par une action sur tous les symptômes de la dépression. Selon la littérature actuelle, ces agents avec un mécanisme d'action multiple seraient associés à un plus grand taux de rémission, une plus grande rapidité d'action et une efficacité particulière chez les patients déprimés majeurs avec des plaintes douloureuses (2, 3).

Le développement de l'escitalopram (Sipralexa®), l'S-énantiomère du citalopram, a également constitué un réel progrès dans le traitement de la dépression majeure, et notamment en termes d'efficacité, de rapidité d'action et de tolérance.

Dans la prise en charge de la résistance au traitement ou de la rémission partielle, d'autres stratégies thérapeutiques peuvent être utilisées. La potentialisation de l'effet antidépresseur (avec une médication sans réel pouvoir antidépresseur en monothérapie) et l'association d'antidépresseurs sont fréquemment utilisées en pratique clinique, mais font rarement l'objet d'évaluations scientifiques sérieuses (2).

Récemment, le NIMH a initié une vaste étude dans le domaine de la dépression résistante (programme STAR*D). L'objectif principal du programme STAR*D consiste à déterminer quel est le traitement le plus efficace si l'antidépresseur de première ligne n'induit pas une réponse significative (4). Après un traitement inefficace d'un épisode de dépression majeure par un inhi-

biteur de la recapture de la sérotonine (ISRS), on dispose de peu de données sur l'efficacité d'une stratégie consistant à changer de médication. Dans l'étude STAR*D, 2.876 patients déprimés majeurs suivis en psychiatrie et en médecine générale ont été traités par citalopram (Cipramil®) en première intention. A la fin de l'étude, environ 30 % des patients étaient considérés en rémission après un délai de 6 à 7 semaines. Dans une seconde étape, 727 patients n'ayant pas répondu au citalopram ont été traités soit avec le bupropion 400 mg (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine), la sertraline (Serlain®) 200 mg ou la venlafaxine (Efexor Exel®) 375 mg (4). Ce changement de traitement a permis à un patient sur quatre d'atteindre le stade de la rémission complète. L'intérêt de ces 3 médicaments paraissait tout à fait équivalent. Dans le programme STAR*D, la stratégie de potentialisation a été évaluée pour la première fois dans une étude contrôlée et randomisée (5). Un groupe de 565 déprimés majeurs non psychotiques n'ayant pas atteint la rémission malgré un traitement par citalopram pendant environ 12 semaines a reçu du bupropion 400 mg en association et un groupe de 286 déprimés majeurs a reçu de la buspirone (Buspar®) 60 mg. Les deux options thérapeutiques se sont révélées efficaces, mais la prescription de bupropion était associée à une diminution plus importante du nombre et de la sévérité des symptômes dépressifs.

DÉLAI D'ACTION DES ANTIDÉPRESSEURS

Rôle des récepteurs NMDA

Généralement, un traitement par antidépresseurs nécessite de 2 à 3 semaines avant d'obtenir une amélioration cliniquement significative et parfois plus de 4 à 6 semaines pour atteindre son effet maximum. Certains antidépresseurs comme l'escitalopram (Sipralexa®), la venlafaxine (Efexor Exel®) ou la duloxétine (Cymbalta®) posséderaient un délai d'action plus court de l'ordre de 1 à 2 semaines. Cependant, le risque suicidaire est particulièrement élevé au cours des 9 premiers jours après l'initiation de l'antidépresseur. Le développement de stratégies permettant d'obtenir une réponse thérapeutique dans un délai inférieur à la semaine se révèle être un objectif particulièrement important.

L'importance du délai d'action des antidépresseurs s'explique notamment par le fait que la cible initiale de ces médicaments (les sites de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) est loin des cibles finales véritablement responsables de l'effet antidépresseur. Dans ce contexte, le système glutamatergique pourrait jouer un

rôle essentiel. En effet, il a été démontré dans des modèles animaux que des substances antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), comme le MK-801, ont un effet antidépresseur. Chez l'être humain, la lamotrigine (Lamictal®, Lambipol®), qui agit également en contrecarrant les effets du glutamate, se révèle efficace dans la dépression bipolaire. Le riluzole, une molécule de la classe des benzothiazoles qui agit comme inhibiteur de la libération de glutamate, a des propriétés neuroprotectrices et est apparu avoir des propriétés antidépressives. Sur base de ces études précliniques et cliniques, Zarate et al. ont émis l'hypothèse que les récepteurs NMDA pourraient jouer un rôle dans le délai d'action des antidépresseurs classiques et qu'une action directe sur ces récepteurs induirait un effet antidépresseur rapide (6).

Dans une étude randomisée, contrôlée par placebo, en double-aveugle, Zarate et al. (6) ont évalué l'effet de l'administration intraveineuse de kétamine, un antagoniste du récepteur NMDA, chez 18 sujets déprimés majeurs résistant au traitement. Dans cette étude, les patients recevaient soit de la kétamine (0,5 mg/kg), soit le placebo lors de 2 jours de tests séparés d'une semaine. Les sujets étaient évalués 40, 80, 110, et 230 min, et 1, 2, 3, 7 jours après l'injection. Les patients traités par kétamine ont présenté une amélioration de la symptomatologie dépressive significativement supérieure au groupe placebo dans les 110 minutes suivant l'injection. Cet effet antidépresseur s'est maintenu pendant environ 1 semaine.

Les résultats de cette étude sont particulièrement prometteurs en démontrant qu'une action directe sur les récepteurs NMDA peut entraîner un effet antidépresseur rapide et soutenu. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats, mais aussi pour développer des thérapeutiques susceptibles de stabiliser cet effet antidépresseur de la kétamine.

Système cholinergique dans la dépression

Le système cholinergique semble impliqué dans la physiopathologie de la dépression. L'administration de physostigmine, un inhibiteur de la cholinestérase, tend à accentuer la symptomatologie dépressive. La réponse polysomnographique à l'administration d'un agoniste muscarinique, comme les réponses neuroendocriniennes et pupillaires aux cholinomimétiques, est exagérée chez les sujets déprimés majeurs. L'effet antidépresseur de la scopolamine, agent anti-muscarinique, a été observé de manière fortuite dans une étude évaluant l'effet des anti-muscariniques sur les fonctions cognitives dans

la dépression majeure. En 2006, Furey et Drevets ont testé spécifiquement l'hypothèse d'un effet antidépresseur de la scopolamine. Dans une étude en double-aveugle, contrôlée par placebo et en cross-over, les auteurs ont randomisé 19 patients traités soit par placebo (3 sessions) suivi par la scopolamine (3 sessions), soit par scopolamine (3 sessions) suivie par placebo (3 sessions) (7). Cette étude a permis de mettre en évidence un effet antidépresseur rapide et puissant de la scopolamine.

LA DÉPRESSION : UNE MALADIE INFLAMMATOIRE ET NEURODÉGÉNÉRATIVE ?

La dépression a été associée à des signes d'inflammation susceptibles de favoriser les pathologies somatiques souvent associées aux troubles de l'humeur et les lésions cérébrales observées chez certains patients déprimés, notamment une diminution du volume de l'hippocampe (8, 9). Les états infectieux ou l'administration thérapeutique d'interféron chez les patients présentant une hépatite induisent fréquemment l'apparition de symptômes dépressifs. Certaines études ont montré que des patients souffrant de dépression majeure présentent des taux élevés de cytokines ou de facteur de nécrose tumorale (TNF- α). Ces cytokines tendent à induire certaines modifications, telles qu'une production accrue de l'hormone de libération (CRF) de la corticotrophine (ACTH), laquelle favorise l'apoptose neuronale. Ces observations soulèvent l'hypothèse que la dépression pourrait être une forme de maladie inflammatoire, voire une affection neurodégénérative.

Des données récentes suggèrent que les antidépresseurs atténuent les modifications apoptiques en réduisant le taux de cytokines et en stimulant la synthèse de facteurs neurotrophiques comme le BDNF («Brain Derived Neurotrophic Factor»). Ils diminuent également l'activité cyclooxygénase-2 (COX-2). Les nombreuses études établissant un lien entre l'immunité, l'inflammation et la dépression génèrent des questions sur le rôle des agents agissant sur le système immunitaire et/ou sur les processus inflammatoires dans la prise en charge de la dépression. En effet, les inhibiteurs COX-2 sont connus pour leurs effets positifs sur l'humeur chez certains patients souffrant d'arthrite. L'étanercept (un antagoniste du TNF- α) tend à améliorer le sentiment de bien-être de certains patients. La prise de suppléments d'huile de poisson semble réduire les cytokines pro-inflammatoires et améliorer la dépression.

Dans une étude en double-aveugle, contrôlée par placebo, Muller et al. (10) ont évalué l'in-

térêt du célécoxib, un inhibiteur de la COX-2, dans le traitement de la dépression majeure. Dans cette étude, on comparait un groupe de 20 patients traités par réboxétine (Edronax®) 4 à 10 mg plus célécoxib (Celebrex®) 400 mg et un groupe de 20 patients traités par réboxétine et placebo. Au bout de 6 semaines, l'adjonction de célécoxib à la réboxétine a eu un effet significativement positif sur la symptomatologie dépressive par comparaison avec la réboxétine utilisée seule. Dans une étude ouverte, Mendlewicz et al. (11) ont démontré que l'acide acétylsalicylique (AAS) pouvait raccourcir le délai d'action d'un ISRS dans la dépression majeure. Un groupe de 24 patients déprimés majeurs, résistant à un traitement de 4 semaines avec un ISRS, a été traité avec de l'AAS en association avec l'antidépresseur. Cette association ISRS-AAS était associée à un taux de rémission de 43 %. Dans le groupe répondeur, une amélioration significative était observée dans la première semaine.

LE TROUBLE BIPOLAIRE

Le trouble bipolaire est une affection chronique et sévère qui touche 2 à 5 % de la population adulte. Dans la *quasi*-totalité des cas, il nécessite un traitement à long terme. Bien que les symptômes et la sévérité de la maladie varient d'une personne à l'autre, le trouble bipolaire est, la plupart du temps, à l'origine d'importantes perturbations personnelles, mais aussi familiales et sociales. Ces perturbations sont, le plus souvent, la conséquence de comportements débordants des patients en phases maniaques, de comportements suicidaires ou des perturbations du fonctionnement psychosocial (12).

Le trouble bipolaire implique l'existence d'un ou de plusieurs épisodes maniaques dans les antécédents du patient. Il peut parfois se présenter sous une forme à cycles rapides (au moins quatre épisodes maniaques ou dépressifs par an), forme plus résistante au traitement. Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par une alternance d'épisodes dépressifs majeurs et de phases maniaques. Le trouble bipolaire de type II présente une évolution caractérisée par l'apparition de un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs accompagnés par au moins un épisode hypomaniaque. Le DSM-IV distingue également le trouble cyclothymique et le trouble bipolaire non spécifié.

Dans le domaine thérapeutique du trouble bipolaire, un nombre très important de patients ne répondent pas au traitement, présentent des récurrences fréquentes ou encore ne tolèrent pas les médications prescrites. Au cours de ces der-

nières années, la majorité des recherches ont porté sur le traitement de la phase maniaque et sur la prévention des rechutes et des récurrences. Par contre, le traitement de la dépression bipolaire a été largement négligé et assimilé trop rapidement, et trop facilement, au traitement de la dépression unipolaire. Pourtant, l'utilisation des antidépresseurs dans le trouble bipolaire est susceptible de déstabiliser l'évolution de la maladie en favorisant les cycles, notamment par l'induction de virages hypomaniaques ou maniaques. Cependant, si le thymostabilisateur idéal n'existe pas encore, des progrès significatifs ont été faits dans le traitement et la prévention de la phase dépressive de la maladie. Dans les recommandations proposées ces dernières années, le lithium reste le traitement de référence. Mais, des données intéressantes ont montré l'efficacité de la lamotrigine (Lamictal®) dans le traitement de la dépression bipolaire, et surtout dans la prévention des récurrences dépressives, ainsi que l'intérêt d'antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine (Zyprexa®) et la quétiapine (Seroquel®).

LAMOTRIGINE

L'efficacité de la lamotrigine dans le traitement de la dépression bipolaire I et II ainsi que dans la prévention des récurrences dépressives a été bien démontrée dans des études contrôlées *versus* placebo. Notamment, dans une étude portant sur 195 patients déprimés souffrant d'un trouble bipolaire de type I, Calabrese et coll. (13) ont mis en évidence l'efficacité antidépressive dépendante de la dose (50 à 200 mg par jour) de la lamotrigine en monothérapie dans le trouble bipolaire par comparaison avec le placebo. La lamotrigine se révèle aussi particulièrement intéressante dans la prévention d'un nouvel épisode dépressif ou maniaque. Cependant, deux études à long terme comparant la lamotrigine au placebo et au lithium ont montré le rôle spécifique de la lamotrigine dans la prévention des récurrences dépressives, et l'efficacité plus importante du lithium sur les phases maniaques (14). Quand la dépression représente le poids le plus lourd dans la maladie, la lamotrigine est alors particulièrement indiquée dans le traitement préventif du trouble bipolaire. Le risque d'induction d'un virage maniaque ou hypomaniaque est d'ailleurs particulièrement faible avec la lamotrigine. Par contre, quand la manie représente le véritable fardeau de la maladie, le lithium est plus efficace que la lamotrigine dans la stabilisation de la maladie.

ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Les antipsychotiques atypiques sont de plus en plus utilisés dans le traitement du trouble bipolaire. Ils ont tous démontré leur efficacité en monothérapie dans le traitement de la phase maniaque. L'utilisation de l'olanzapine, de la quétiapine et de la rispéridone (Risperdal®), en association avec le lithium ou l'acide valproïque (Depakine®), se révèle même supérieure à l'utilisation du lithium ou de l'acide valproïque seuls. Cependant, certains antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine et la quétiapine sont également susceptibles de jouer un rôle dans le traitement de la phase dépressive et dans la prévention des épisodes de dépression.

Plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité de l'olanzapine dans le traitement à long terme du trouble bipolaire (15). Dans une étude portant sur 52 semaines et comparant l'olanzapine et le lithium en monothérapie, l'olanzapine est apparue aussi efficace que le lithium dans la prévention des récurrences dépressives, mais supérieure au lithium dans la prévention des récurrences maniaques.

Les études BOLDER I et II ont analysé l'efficacité de la quétiapine en monothérapie dans le traitement de la dépression bipolaire (16). Dans BOLDER I, 542 patients ambulatoires dont 360 avec un diagnostic de trouble bipolaire de type I et 182 avec un diagnostic de trouble bipolaire de type II, ont été randomisés en 3 groupes : placebo, quétiapine 600 mg et quétiapine 300 mg. Les 2 doses de quétiapine ont induit une amélioration significative de la symptomatologie dépressive dès la première semaine de traitement. Les taux de réponse au traitement à la huitième semaine étaient de 58,2% sous quétiapine 600 mg, 57,6 % sous quétiapine 300 mg et de 36,1 % sous placebo. La proportion de patients en rémission était de 52,9 % pour les 2 doses de quétiapine et de 28,4 % sous placebo. L'apparition d'états maniaques était comparable pour les groupes quétiapine et placebo (3,2 et 3,9 %). Ces résultats ont été confirmés par l'étude BOLDER II.

Les antipsychotiques atypiques représentent un apport important dans la prise en charge du trouble bipolaire. Cependant, les indications doivent être bien posées et leur prescription chez les patients bipolaires doit être associée à la recherche de la stabilisation de l'humeur. L'utilisation des antipsychotiques atypiques à visée uniquement symptomatique ne se justifie que pendant des périodes courtes. Ces médications sont habituellement très bien tolérées, mais peuvent entraîner des effets secondaires et, notam-

ment pour certains, une prise de poids parfois importante, voire un syndrome métabolique et un diabète sucré.

CONCLUSION

Les progrès scientifiques de ces dernières années dans le domaine du traitement des troubles de l'humeur ont globalement continué à se baser sur la classique hypothèse monoaminergique. Les nouvelles molécules ont une efficacité globalement équivalente aux anciens produits mais, en général, elles sont mieux tolérées et beaucoup moins toxiques. Malheureusement, aucun antidépresseur ne s'est révélé plus efficace que les anciens tricycliques ou inhibiteurs de la monoamine oxydase. Dans le futur, une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la dépression va permettre le développement de molécules véritablement originales. L'agomélatine, agoniste mélatonergique et inhibiteur des récepteurs 5-HT_{2c}, a déjà démontré son efficacité dans des études contrôlées. Ce nouvel antidépresseur, qui sera prochainement commercialisé, représente une véritable originalité dans l'approche thérapeutique de la dépression. La recherche d'un blocage de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien continue à être l'objet de recherches très poussées. Des agents inhibant la synthèse de cortisol, bloquant la libération de CRF (facteurs de libération de l'hormone corticotrope), ou antagonisant les récepteurs aux glucocorticoïdes sont en voie de développement. D'autres voies de recherches apparaissent prometteuses et notamment les neuropeptides comme la vasopressine, la substance P ou le neuropeptide Y, les messagers intracellulaires, les facteurs de protection ou de croissance neuronale, les inhibiteurs du système glutamatergique...

BIBLIOGRAPHIE

1. Pitchot W, Dierick M, D'Haenen H.— Troubles affectifs. In : Dierick M, Ansseau M, D'Haenen H, Peuskens J, Linkowski P. (Eds), *Manuel de Psychopharmacothérapie*, Gent, Academia Press, 2003, pp. 169-230.
2. Bollen J, Constant E, Domken MA, et al.— Striving for remission in depression through a better and broader symptom control. *Acta Psychiatrica Belgica*, in press.
3. Pitchot W.— Le médicament du mois : La duloxétine (Cymbalta®). *Rev Med Liège*, 2006, 61, 11, 787-790.
4. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al, STAR*D Study Team.— Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006, 354, 1231-1242.

5. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al.— STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1243-1252.
6. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, et al.— A randomized trial of a N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment resistant depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**, 856-864.
7. Furey ML, Drevets WC.— Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**, 1121-1129.
8. Pace TW, Hu F, Miller AH.— Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function : relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*, 2007, **21**, 9-19.
9. Polis MH, Pitchot W, Ansseau M.— Dépression et neuroplasticité : des découvertes neuroanatomiques aux nouvelles stratégies thérapeutiques. *Acta Psychiatrica Belgica*, 2006, **106**, 20-31.
10. Muller N, Schwarz MJ, Dehning A, et al.— The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*, 2006, **11**, 680-684.
11. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, et al.— Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation : a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2006, **21**, 227-231.
12. Souery D, Zdanowicz N, Floris M, et al.— La dépression bipolaire : la face cachée de l'iceberg. *Acta Psychiatrica Belgica*, 2005, **3**, 1-9.
13. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al.— A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamicta 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 1999, **60**, 79-88.
14. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al.— A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004, **65**, 432-441.
15. Rybakowski J.— Long-term pharmacological treatment of bipolar disorders. *Neuro Endocrinol Lett*, 2007, **28**, suppl 1.
16. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. BOLDER II study group.— Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression : a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*, 2007, **26**, 600-609.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. W. Pitchot, Service de Psychiatrie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.