

DES ANTIPSYCHOTIQUES DANS LA DÉPRESSION

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (2), D. SOUERY (3)

RÉSUMÉ : La dépression est un problème majeur de santé publique. Dans le traitement de la dépression, les deux objectifs majeurs doivent être, à tout moment, la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs, et la prévention des récurrences. Malheureusement, pour une proportion importante de sujets déprimés, l'objectif de guérison est difficile à atteindre. Pour atteindre la rémission complète d'un épisode dépressif majeur difficile à traiter, nous disposons de stratégies efficaces. Parmi ces options, l'adjonction d'un antipsychotique atypique (AAP) est devenue, au cours des dernières années, un choix populaire dans la clinique psychiatrique. Leur utilisation se justifie dans la dépression unipolaire comme dans la dépression bipolaire. Des données scientifiques sont disponibles principalement pour l'aripiprazole et la quétiapine XR (quétiapine à libération prolongée).

MOTS-CLÉS : *Dépression majeure - Dépression bipolaire - Dépression résistante - Remission - Antipsychotiques Atypiques*

INTRODUCTION

La dépression est un problème majeur de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés (WHO 2001). La dépression majeure est, d'ailleurs, une des formes de psychopathologie la plus fréquente, affectant plus de 16% des individus au cours de leur existence (1). Elle est aussi associée à un risque élevé de mortalité lié au suicide ou à un trouble somatique comme une affection cardio-vasculaire.

La dépression est considérée comme une maladie extrêmement curable (2). Cependant, malgré la commercialisation au cours des 50 dernières années de nombreuses médications antidépressives, son traitement reste loin d'être évident. D'abord, parmi les patients traités pour un syndrome dépressif, un tiers seulement reçoit un traitement antidépresseur. Ensuite, parmi les patients traités par antidépresseur, une faible proportion atteint un niveau d'amélioration suffisant pour leur permettre de retrouver un fonctionnement social et familial acceptable.

Dans le traitement de la dépression, les deux objectifs majeurs doivent être, à tout moment, la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs, et la prévention des récurrences (2). Malheureusement, cet objectif de guéri-

ANTIPSYCHOTICS IN DEPRESSION

SUMMARY : Depression is a major public health problem. In the treatment of depression, the main objectives must be complete remission and prevention of recurrence. However, the objective of remission remains difficult in clinical practice. Several pharmacological strategies exist to handle treatment resistant depression and achieve remission. Among these options, addition of an atypical antipsychotic has become a popular choice. Second generation antipsychotics have been investigated in clinical trials in treatment resistant depression and in bipolar depression. Scientific data are available particularly for aripiprazole and quetiapine XR.

KEYWORDS : *Major depression - Bipolar Depression - Treatment Resistant Depression - Remission - Atypical antipsychotics*

son reste difficile d'accès en pratique clinique. En effet, dans les études d'enregistrement ou les études naturalistes, seulement un tiers des patients atteint le stade de la rémission (3). Ces patients résistants, soit ne répondent pas au traitement, soit présentent une réponse partielle. Une amélioration incomplète ne permet pas au patient de fonctionner normalement, que ce soit dans sa vie familiale ou dans sa vie professionnelle.

La dépression majeure est soit unipolaire, soit bipolaire. Le diagnostic différentiel est particulièrement difficile. En effet, il n'existe aucun élément clinique permettant de poser avec certitude le diagnostic de dépression bipolaire en l'absence d'antécédents évidents de manie ou d'hypomanie. Cependant, certains auteurs suggèrent de poser le diagnostic de dépression bipolaire sur la base d'une probabilité d'être bipolaire. Des éléments symptomatiques comme l'hypersomnie ou un ralentissement psychomoteur important, la présence d'antécédents familiaux de trouble bipolaire, ou des antécédents personnels de multiples récurrences dépressives sont fortement évocateurs d'un diagnostic de dépression bipolaire. La précision diagnostique est un aspect essentiel avant de définir la stratégie thérapeutique. En effet, le traitement de la dépression unipolaire est différent de celui de la dépression bipolaire. Par exemple, les antidépresseurs sont souvent peu efficaces, voire nocifs, dans la dépression bipolaire.

Aujourd'hui, nous disposons de stratégies efficaces pour traiter les dépressions résistantes au traitement. Parmi ces options, l'adjonction d'un antipsychotique atypique (AAP) est devenue, au cours des dernières années, un choix

(1) Professeur, Chef de Service Associé, (2) Docteur, Chef de Clinique, Service de Psychiatrie, CHU de Liège.

(3) Docteur, Centre Psy Pluriel, Bruxelles.

populaire dans la clinique psychiatrique. Le but de cet article est de décrire les éléments scientifiques justifiant l'utilisation de certains de ces médicaments dans la dépression.

MÉCANISME D'ACTION DES AAP DANS LA DÉPRESSION

L'utilisation des antipsychotiques, agents pharmacologiques bloquant l'activité dopaminergique dans le traitement de la dépression, apparaît souvent paradoxale (4). En effet, la dépression est plutôt caractérisée par une diminution de l'activité dopaminergique et la plupart des antidépresseurs ont en commun une activation indirecte du système dopaminergique (5). En fait, dans le traitement de la dépression, les antipsychotiques atypiques sont efficaces à petites doses. Celles-ci sont largement insuffisantes pour traiter un patient schizophrène. L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2A} pourrait être un des mécanismes expliquant le pouvoir antidépresseur des atypiques (4). L'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2C} tel qu'on l'obtient avec l'olanzapine et la quétiapine pourrait également jouer un rôle. Par l'intermédiaire de ces récepteurs sérotoninergiques, les atypiques augmenteraient l'activité au niveau des systèmes noradrénergiques et dopaminergiques. Certains atypiques comme l'aripiprazole et la quétiapine agissent également sur les récepteurs 5-HT_{1A}, classiquement impliqués dans le mécanisme d'action de certains antidépresseurs. La stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques augmenterait aussi la neurotransmission dopaminergique.

Plus spécifiquement, l'aripiprazole agit comme agoniste partiel au niveau des récepteurs dopaminergiques, augmentant ainsi l'activité dopaminergique des régions cortico-limbiques. En outre, l'aripiprazole accroît l'activité sérotoninergique en stimulant les récepteurs D₂ situés sur les neurones 5-HT. La rispéridone, la palipéridone et la quétiapine augmentent la neurotransmission noradrénergique en antagonisant les récepteurs α ₂-adrénergiques. Un métabolite de la quétiapine, la norquétiapine, favorise également l'activité noradrénergique en inhibant la recapture présynaptique de la noradrénaline.

ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES ASSOCIÉS À UN ANTIDÉPRESSEUR DANS LA DÉPRESSION RÉSISTANTE

Actuellement, l'aripiprazole est approuvé par les autorités américaines (FDA : Food and Drug Administration) comme traitement

adjuvant de la dépression majeure. Par contre, il n'est pas enregistré en Europe dans cette indication. En fait, l'aripiprazole associé à un antidépresseur a démontré son efficacité dans 3 études cliniques randomisées, contrôlées vs placebo et réalisées en double-aveugle sur une période de 6 semaines (6-8). Dans ces études, la résistance était d'abord évaluée rétrospectivement, puis de manière prospective, par l'inclusion des patients n'ayant pas répondu à un essai thérapeutique de 8 semaines avec la fluoxétine, la paroxétine, l'escitalopram ou la venlafaxine. La dose d'aripiprazole pouvait être adaptée en fonction de la réponse clinique entre 2 et 20 mg/jour (dose moyenne de 11,2 mg/jour). Dans les 3 études, le taux de réponse (réduction d'au moins 50% sur l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS)) était très significatif déjà après 2 semaines de traitement. L'analyse groupée des 3 études montrait un taux de réponse de 37,4% et un taux de rémission de 29,3% (9). Une analyse groupée mesurant les effets de l'aripiprazole sur les symptômes clés de la dépression (sur base de l'échelle de dépression de Hamilton) a mis en évidence un bénéfice particulièrement marqué sur l'humeur dépressive, la diminution de l'intérêt pour le travail et les autres activités, la culpabilité et l'anxiété psychique. Une autre analyse groupée de 2 des 3 études a montré que les patients avec une dépression anxieuse ou une dépression atypique répondaient aussi bien que les patients ne répondant pas aux critères diagnostiques de ces sous-types de dépression (10).

Cette médication est très bien tolérée dans la plupart des cas. L'effet secondaire principal est l'akathisie qui survient chez environ un patient sur quatre, mais avec une intensité légère à modérée. Dans une analyse groupée des deux premières études, l'akathisie apparaissait généralement au cours des 3 premières semaines de traitement et était à l'origine d'un arrêt de traitement chez 3 patients sur 737. Dans les effets secondaires, on retrouvait également de l'impatience (12%), de l'insomnie (8%), de la fatigue (8%), une vision brouillée (6%) et de la constipation (5%). Au niveau métabolique, on n'observait pas de modification des paramètres lipidiques, ni d'augmentation de la glycémie à jeun. Par contre, l'adjonction d'aripiprazole était associée à une prise de poids légère de l'ordre de 1,73 kg en moyenne.

L'efficacité d'une association olanzapine-fluoxétine (OFC) dans le traitement de la dépression résistante a été évaluée dans 5 essais cliniques randomisés et réalisés en double-

aveugle. Dans deux de ces études, l'association olanzapine-fluoxétine était supérieure au traitement en monothérapie avec l'olanzapine ou la fluoxétine (Prozac®). Dans une méta-analyse récente de ces 5 études (n=1.146), Trivedi et al. (2009) ont confirmé la supériorité de l'association OFC par comparaison à la monothérapie soit avec l'olanzapine, soit avec la fluoxétine (taux de réponse : OFC 40,3%, fluoxétine 27,9%, olanzapine 23,1%) (11). Dans une étude à long terme (76 semaines), portant sur un échantillon de 560 patients déprimés majeurs avec ou sans dépression résistante, le taux de réponse était de 53% et le taux de rémission de 44%. Cependant, une étude comparant l'efficacité de l'OFC à la fluoxétine, la venlafaxine et l'olanzapine dans la dépression résistante n'a pas montré que l'association était supérieure à l'utilisation des antidépresseurs en monothérapie après 12 semaines de traitement. En fait, une analyse groupée récente confirme la supériorité de l'OFC sur la monothérapie en termes de rapidité d'action, une absence d'amélioration précoce permettant souvent de prédire l'échec thérapeutique avec la stratégie utilisée (12).

L'olanzapine est à l'origine d'effets secondaires importants. Dans l'analyse groupée de 5 essais cliniques comparant OFC, olanzapine et fluoxétine, les effets secondaires les plus fréquents pour l'association étaient la prise de poids (28%), une augmentation de l'appétit (24%), une sécheresse de bouche (19%), de la somnolence (16%), de la fatigue (14%), des céphalées (12%), des oedèmes (11%), et un tremblement (10%). La prise de poids est incontestablement l'effet indésirable le plus fréquent et le plus problématique. L'augmentation moyenne du poids à la fin des études cliniques était de 4,4 Kg pour l'association OFC, 4,6 Kg avec l'olanzapine seule et -0,15 Kg pour le groupe fluoxétine seule. Une prise significative de poids (au moins 7% du poids corporel initial) s'observait chez plus de 40% des patients traités avec l'association. Le taux de glucose était significativement plus élevé dans le groupe OFC comparé au groupe fluoxétine seule. Par contre, l'augmentation de la glycémie était comparable au groupe olanzapine seule. L'augmentation des concentrations de cholestérol était significativement plus importante pour les patients sous association par comparaison avec ceux traités par fluoxétine ($p < 0,001$) ou olanzapine ($p < 0,001$). Dans l'étude à 76 semaines, 14 patients avaient développé des taux sanguins de glucose anormalement élevés et 6 patients étaient devenus diabétiques.

La quétiapine XR a également fait preuve de son efficacité dans le traitement de la dépression majeure en monothérapie (quétiapine XR (50-300 mg)) et en association avec un antidépresseur. Douze études randomisées contrôlées vs placebo évaluant l'efficacité de la quétiapine XR dans la dépression majeure ont été réalisées (13). Parmi ces études, 4 essais cliniques ont testé l'efficacité d'une adjonction de la quétiapine à un antidépresseur dans la dépression résistante (14). Les études cliniques ont mis en évidence une réponse thérapeutique dès la première semaine et un maintien à long terme de cette réponse. Dans une étude récente, le taux de rémission était nettement supérieur dans le groupe quétiapine XR 300 mg comparé au placebo (MADRS (score total de 8) : 42,5% vs 24,5%). Par contre, après 6 semaines, la quétiapine XR à la dose de 150 mg ne montrait pas de différence avec le placebo. Dans une étude précédente utilisant la même méthodologie, le taux de rémission était plus important pour le groupe quétiapine XR 150 mg comparé au placebo, mais pas pour le groupe traité avec une dose de 300 mg. Sur base d'analyses groupées, les taux de rémission étaient supérieurs pour la quétiapine XR comparée à l'aripiprazole et à l'association olanzapine-fluoxétine (tableau I). Une analyse portant sur les items de l'échelle MADRS a montré que la quétiapine XR améliorait 7 items sur 10 comme la tristesse apparente, la tristesse exprimée, la tension intérieure, la réduction du sommeil, l'incapacité à ressentir, les pensées pessimistes et les idées de suicide. Une étude de prévention a également été conduite sur une période de 52 semaines et comparant la quétiapine XR en monothérapie au placebo dans des conditions de double-aveugle. Le pourcentage d'évènements dépressifs était significativement moins élevé dans le groupe quétiapine XR (14,2%) que dans le groupe placebo (34,4%). Les effets secondaires principaux (> 10%) de la quétiapine étaient la sécheresse de bouche, la somnolence, les vertiges, les nausées, la constipation, les céphalées, l'insomnie et la fatigue. Le traitement par quétiapine est aussi associé à un risque modéré de prise de poids et à une perturbation de l'équilibre glycémique et lipidique. Cependant, ces perturbations métaboliques sont nettement moins importantes qu'avec l'association olanzapine/fluoxétine.

Les données concernant la rispéridone suggèrent aussi un rôle potentiel dans la prise en charge du déprimé majeur résistant au traitement antidépresseur. Dans une étude récente

TABLEAU I. ANALYSES GROUPEES SUR BASE DES ETUDES D'ENREGISTREMENT POUR L'ARIPRAZOLE, L'ASSOCIATION OLANZAPINE-FLUOXETINE, LA QUETIAPINE 150 MG ET LA QUETIAPINE 300 MG : TAUX DE REPONSE ET DE REMISSION (CITROME 2010)

Données groupées	Réponse	Rémission
Aripiprazole	202/540 (37,4 %)	158/540 (29,3 %)
Olanzapine-fluoxétine	226/584 (38,7 %)	148/574 (25,7 %)
Quétiapine XR 150 mg	166/309 (53,7 %)	129/309 (41,8 %)
Quétiapine XR 300 mg	179/307 (58,3 %)	142/307 (46,2%)

contrôlée vs placebo, 97 patients ambulatoires répondant aux critères DSM-IV de dépression majeure unipolaire sans caractéristiques psychotiques ont été randomisés, après 5 semaines d'un essai thérapeutique avec un antidépresseur, en un groupe recevant la risperidone en association et un groupe recevant le placebo (15). Le taux de rémission était beaucoup plus élevé chez les patients sous risperidone (52%), comparés à ceux sous placebo (24%). L'intérêt de l'effet de potentialisation du citalopram par la risperidone sur la prévention des rechutes dépressives chez des sujets âgés résistant au traitement a été évalué dans une étude contrôlée vs placebo et réalisée en double-aveugle (16). Après un suivi de 24 semaines, 56% des patients sous risperidone et 65% des patients sous placebo ont rechuté. La durée moyenne avant la rechute n'était pas significativement plus longue dans le groupe risperidone que dans le groupe placebo (105 vs 57 jours, $p=0,069$). Les principaux effets secondaires rapportés dans la dépression étaient la sécheresse de bouche, les céphalées et la somnolence. La risperidone est aussi associée à un risque plus élevé d'hyperprolactinémie et, donc, d'effets secondaires sexuels par comparaison avec la quétiapine, l'olanzapine et l'aripiprazole.

Une méta-analyse récente regroupant 16 essais cliniques avec 3.480 patients a confirmé que les antipsychotiques en association avec un antidépresseur induisaient un taux de réponse et de rémission très nettement supérieur au placebo (14). Cependant, aucune différence d'efficacité n'est apparue entre les différents antipsychotiques étudiés (olanzapine, risperidone, quétiapine et aripiprazole) (fig. 1). Par contre, on observait des différences au niveau des valeurs du nombre de sujets à traiter (NST ou NNT) variant entre 5 et 10 avec une moyenne de 9 (tableau II).

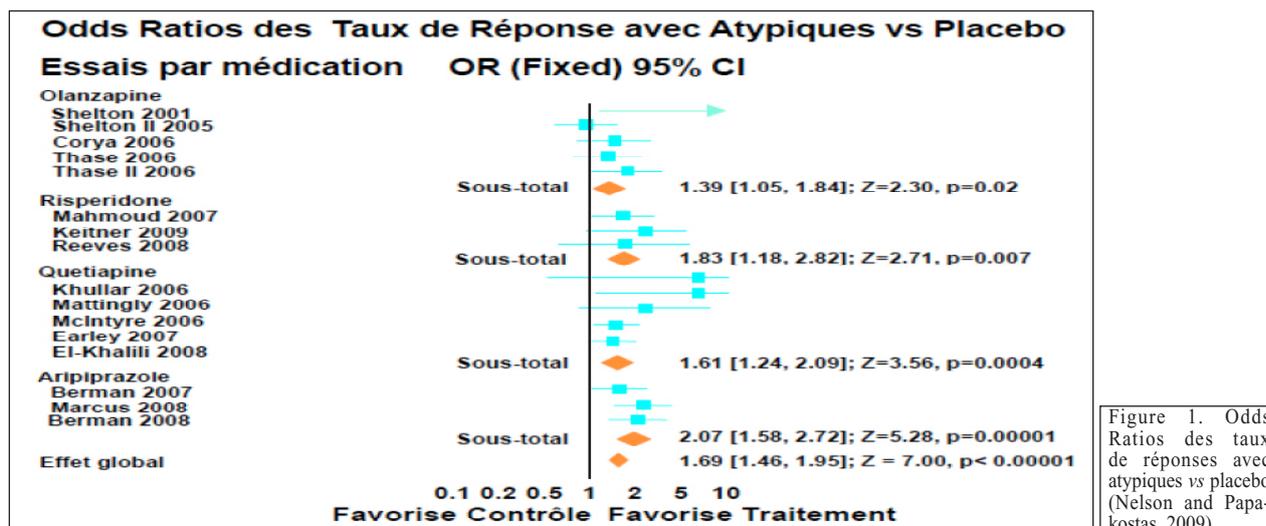
LES ANTI-PSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LA DÉPRESSION BIPOLAIRE

Au cours de ces dernières années, le traitement de la dépression bipolaire résistante a été largement négligé et assimilé trop rapidement et trop facilement au traitement de la dépression unipolaire (17). Cette situation est étonnante, les symptômes et les épisodes dépressifs dominant souvent l'évolution du trouble bipolaire. 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 guidelines proposées ces dernières années, le lithium reste le traitement de référence. Les antidépresseurs continuent à être l'objet d'une controverse importante (18). Dans ce contexte, des données intéressantes ont montré la valeur d'antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine (Zyprexa®) et la quétiapine (Séroquel®) dans la prise en charge de la dépression bipolaire. Cependant, seule la quétiapine a montré une efficacité en monothérapie.

Dans la littérature, on retrouve 5 essais cliniques randomisés et en double-aveugle portant sur un total de 2.206 patients bipolaires en phase dépressive majeure traités pendant 8 semaines par un antipsychotique atypique (16). La grande majorité des patients se retrouvent dans les 3 plus importantes études placebo-contrôlées évaluant l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine et de la quétiapine dans le traitement de la dépression bipolaire. La première étude compare olanzapine seule, olanzapine associée à la fluoxétine et placebo chez environ 800 patients déprimés bipolaires I. L'association fluoxétine/olanzapine est apparue plus efficace que l'olanzapine seule et le placebo avec un

TABLEAU II. ADJONCTION D'ARIPRAZOLE, D'OLANZAPINE OU DE QUETIAPINE DANS LA DÉPRESSION MAJEURE : NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT) ET NUMBER NEEDED TO HARM (NNH) (CITROME 2010)

Données groupées	NNT Réponse	NNT Rémission	NNH	Effets secondaires principaux
Aripiprazole	7	8	6	Akathisie
Olanzapine	8	13	3	Prise de poids
Quétiapine XR 150 mg	14	11	6	Somnolence
Quétiapine XR 300 mg	9	7	5	Somnolence



taux de rémission de 48,8 %. En outre, ce traitement n'était pas associé à un risque de virage maniaque ou hypomaniaque. Les effets secondaires observés incluaient principalement de la somnolence, une augmentation de l'appétit, de la fatigue et une prise de poids. Les 2 autres études appelées BOLDER I et II ont étudié l'efficacité de la quetiapine en monothérapie dans le traitement de la dépression bipolaire. Dans BOLDER I, 542 patients ambulatoires dont 360 avec un diagnostic de trouble bipolaire de type I et 182 bipolaires II, ont été randomisés en 3 groupes : placebo, quetiapine 600 mg et quetiapine 300 mg. Les 2 doses de quetiapine ont induit une amélioration significative de la symptomatologie dépressive, de l'anxiété et du sommeil dès la première semaine de traitement. Les taux de réponse au traitement à la huitième semaine étaient de 58,2% sous quetiapine 600 mg, 57,6 % sous quetiapine 300 mg et de 36,1 % sous placebo. La proportion de patients en rémission était de 52,9 % pour les 2 doses de quetiapine et de 28,4 % sous placebo. Par rapport au placebo, la quetiapine avait un effet favorable pratiquement sur tous les items de l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg à l'exception de l'item évaluant l'appétit. La quetiapine avait notamment un effet favorable sur les idées suicidaires. L'importance de l'effet antidépresseur était comparable pour les 2 doses de quetiapine. L'apparition d'états maniaques était comparable pour les groupes quetiapine et placebo (3,2 et 3,9 %). Les effets secondaires étaient dépendants de la dose et comprenaient surtout la sédation, de la somnolence, de la sécheresse de bouche, de la constipation et des vertiges. Ces résultats ont été confirmés par l'étude BOLDER II. Une analyse NNT (number-needed-to-treat) por-

tant sur les 2 études BOLDER montraient que le nombre de patients qui doivent être traités pour observer un effet antidépresseur était de 4 à 5 pour la quetiapine alors qu'il est de 12 pour l'olanzapine.

Pratiquement, dans le traitement aigu de la dépression bipolaire, seule la quetiapine (Séroquel®) a clairement fait la preuve de son efficacité en monothérapie.

CONCLUSION

Cette revue de la littérature montre clairement l'efficacité des antipsychotiques atypiques, et, en particulier, de l'aripiprazole et de la quetiapine XR, dans la prise en charge de la dépression résistante. Cependant, actuellement, la quetiapine XR est le seul atypique enregistré en Europe chez les patients déprimés majeurs répondant insuffisamment au traitement antidépresseur. Dans le trouble bipolaire, deux atypiques, l'olanzapine et la quetiapine, ont fait la preuve de leur efficacité, avec un avantage pour la quetiapine en termes d'ampleur de l'effet («effect size»). La quetiapine XR est également le seul antipsychotique atypique enregistré en Belgique dans le traitement de la dépression bipolaire.

En pratique clinique, les antipsychotiques atypiques sont de plus en plus souvent utilisés dans les troubles de l'humeur. Ils bénéficient toujours d'une assez bonne image. Leur efficacité est bien reconnue par les cliniciens qui continuent à les percevoir comme des produits relativement sûrs, avec un bon profil de tolérance et un faible niveau de toxicité. Pourtant, les antipsychotiques atypiques ne sont pas dépourvus d'effets secondaires à court terme comme à long terme. En outre, nous sommes toujours

confrontés à des questions importantes concernant leur utilisation pratique dans les troubles de l'humeur. D'abord, nous ignorons comment les positionner par rapport aux autres stratégies thérapeutiques. En outre, aucun facteur clinique ne semble être prédictif d'une réponse à un atypique en particulier.

Les patients souffrant de dépression unipolaire ou bipolaire sont plus à risque de développer des problèmes d'obésité, de diabète de type II, d'hyperlipidémie ou même d'avoir une affection cardiovasculaire. Ces différentes problématiques peuvent être favorisées par les antipsychotiques atypiques. Ces risques doivent donc être mesurés tout au long de la prise en charge de la dépression, mais particulièrement lorsque l'on fait le choix d'administrer un atypique en association avec l'antidépresseur. Les autres effets secondaires comme la somnolence et les symptômes extrapyramidaux ne doivent pas être négligés, car ils ont un impact évident sur le risque de non-observance thérapeutique.

Incontestablement, les antipsychotiques atypiques occupent une place majeure dans l'arsenal thérapeutique dont dispose le clinicien pour gérer le problème de la dépression résistante. Cependant, de nouvelles recherches sont indispensables pour préciser le positionnement exact de cette stratégie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al.— Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, **51**, 8-19.
2. Pitchot W, Constant E.— Troubles dépressifs unipolaires. In Dierick M, Claes S, De Nayer A, Cosyns P, Constant E, Souery D (Eds), *Man Psychopharmacol*. Gent, Academia Press, 2012.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.— Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1231-1242.
4. Blier P, Blondeau C.— Neurobiological basis and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2011, **128**, 3-10.
5. Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M.— Dopamine and depression : the forgotten neurotransmitter. *Rev Méd Liège*, 2008, **63**, 378-384.
6. Berman RM, Fava M, Thase ME, et al.— Aripiprazole augmentation in major depressive disorder : a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*, 2009, **14**, 197-206.
7. Nelson JC, Thase ME, Trivedi MH, et al.— Safety and tolerability of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder : a pooled post hoc analysis (studies CN138-139 and CN138-163). *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2009, **11**, 344-352.
8. Nelson JC, Mankoski R, Baker RA, et al.— Effects of aripiprazole adjunctive to standard antidepressant treatment on the core symptoms of depression: a post-hoc, pooled analysis of two large, placebo-controlled studies. *J Affect Disord*, 2010, **120**, 133-140.
9. Citrome L.— Adjunctive aripiprazole, olanzapine, or quetiapine for major depressive disorder : an analysis of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Postgrad Med*, 2010, **122**, 39-48.
10. Trivedi MH, Thase ME, Fava M, et al.— Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder : analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. *J Clin Psychiatry*, 2008, **69**, 1928-1936.
11. Trivedi MH, Thase ME, Osuntokun O, et al.— An integrated analysis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**, 387-396.
12. Tohen M, Case M, Trivedi MH, et al.— 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**, 451-462.
13. Mc Elroy SI, Guerdjikova A, Mori N, et al.— Therapeutic potential of new second generation antipsychotics for major depressive disorder. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, **19**, 1527-1544.
14. Nelson JC, Papakostas GI.— Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder : a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*, 2009, **166**, 980-991.
15. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al.— A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res*, 2009, **43**, 205-214.
16. Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al.— Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, **16**, 21-30.
17. Souery D, Pitchot W.— Traitement de la dépression bipolaire et rôle des antidépresseurs. *Pharmacothérapie des troubles bipolaires*, in Ferrero F, Aubry JM, Schaad N, 2013.
18. DeFruyt J, Deschepper E, Audenaert K, et al.— Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression : a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 2012, **26**, 603-617.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à Pr W. Pitchot, Service de Psychiatrie, CHU de Liège, Belgique.
Email : wpitchot@chu.ulg.ac.be