



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Conséquences de l'inter-relation des systèmes monoaminergiques dans l'activité antidépressive

Consequences of the monoaminergic systems cross-talk in the antidepressant activity

L. Tritschler^a, R. Gaillard^{b,c,d}, A.M. Gardier^a, D.J. David^{a,*,1}, J.-P. Guilloux^{a,*,1}

^a CESP, Inserm UMR51178, faculté de pharmacie, université Paris-Saclay, université Paris-Sud, 92296 Chatenay-Malabry, France

^b Inserm UMR 894, centre de psychiatrie & neurosciences, CNRS GDR 3557, institut de psychiatrie, 75015 Paris, France

^c Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75015 Paris, France

^d Service hospitalo-universitaire, centre hospitalier Sainte-Anne, 75015 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 27 mars 2018

Accepté le 30 avril 2018

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Antidépresseur

Inhibiteur sélectif de la recapture de
sérotonine

Sérotonine

Noradrénaline

Dopamine

Neurotransmission

monoaminergique neurotransmission

RÉSUMÉ

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont le traitement de première intention du trouble dépressif majeur, malgré leur efficacité retardée. Si l'action pharmacologique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine a pour cible principale le système sérotoninergique, ce dernier est connecté anatomiquement à deux autres systèmes monoaminergiques : noradrénergique et dopaminergique. Ceux-ci projettent également dans les structures limbiques et participent à la modulation de l'humeur. Sans être exhaustive, cette revue présente les conséquences d'une administration unique ou chronique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sur la neurotransmission monoaminergique en s'attachant à présenter les régulations entre le système sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. Si les conséquences d'une administration unique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sur la neurotransmission sérotoninergique sont modérées suite à l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}, il en est de même pour les neurotransmissions noradrénergique et dopaminergique. La neurotransmission noradrénergique n'est pas affectée alors que la neurotransmission dopaminergique est diminuée suite à l'activation des récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT₃. L'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique après traitement chronique par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine est possible grâce à la désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}. Cette augmentation est associée à une diminution de la transmission noradrénergique via l'activation des récepteurs 5-HT_{2A}. Au niveau dopaminergique, la libération de dopamine ne subit pas de variation importante, notamment due à la désensibilisation de récepteurs 5-HT_{2A} de l'aire tegmentale ventrale. Toutefois, la transmission dopaminergique est tout de même augmentée suite à la sensibilisation des récepteurs dopaminergiques D₂ post-synaptiques. Malgré l'efficacité avérée des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, seuls 30 % des patients seront en rémission à 3 mois, et un pourcentage significatif d'entre eux sera résistant au traitement et/ou développe des formes récurrentes. Des données issues de l'essai clinique STAR*D ont démontré une augmentation du nombre de répondeurs dès lors qu'une composante monoaminergique complémentaire a été mobilisée. Cette mobilisation complémentaire doit toutefois être envisagée avec précaution au regard des effets secondaires mais aussi des symptômes et historique cliniques propres à chaque patient. L'antidépresseur de demain aura donc pour objectif de mobiliser ces composantes, sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. Cet antidépresseur, outre sa capacité à augmenter la transmission sérotoninergique, devrait présenter des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ et agoniste du récepteur 5-HT_{1A} post-synaptique. De telles caractéristiques pharmacologiques lui confèreraient un potentiel effet antidépresseur mais limiteraient aussi ses effets indésirables.

© L'Encéphale, Paris, 2016.

* Auteur correspondant. CESP, faculté de pharmacie, université Paris-Saclay, université Paris-Sud, 5, rue J.-B.-Clément, Tour D1, 2^e étage, 92296 Chatenay-Malabry cedex, France.

Adresses e-mail : denis.david@u-psud.fr (D.J. David), jean-philippe.guilloux@u-psud.fr (J.-P. Guilloux).

¹ <http://www.neuropharmacologie.u-psud.fr/>.

A B S T R A C T

Keywords:
Antidépresseur
Sélectif sérotonine reuptake inhibitor
Sérotonine
Noradrénaline
Dopamine
Monoaminergique neurotransmission

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most prescribed antidepressant treatment for treat major depressive disorders. Despite their effectiveness, only 30% of SSRI-treated patients reach remission of depressive symptoms. SSRIs by inhibiting the serotonin transporter present some limits with residual symptoms. Increasing not only serotonin but also norepinephrine and dopamine levels in limbic areas seems to improve remission. Anatomical relationships across serotonergic, dopaminergic and noradrenergic systems suggest tight reciprocal regulations among them. This review attempts to present, from acute to chronic administration the consequences of SSRI administration on monoaminergic neurotransmission. The serotonin neurons located in the raphe nucleus (RN) are connected to the locus coeruleus (locus coeruleus), the key structure of norepinephrine synthesis, through GABAergic-inhibiting interneurons. Activation of the 5-HT_{2A} receptors expressed on GABAergic interneurons following SERT-inhibition induces an increase in serotonin leading to inhibitory effect on NE release. Similarly, the serotonin neurons exert negative regulation on dopaminergic neurons from the ventral tegmental area (VTA) through a GABAergic interneuron. These interneurons express the 5-HT_{2C} and 5-HT₃ receptors inducing an inhibitory effect of 5-HT on DA release. Positive reciprocal connections are also observed through direct projections from the locus coeruleus to the RN and from the VTA to the RN through α_1 and D₂ receptors respectively, both stimulating the serotonergic activity. Acute SSRI treatment induces only a slight increase in 5-HT levels in limbic areas due to the activation of presynaptic 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} autoreceptors counteracting the effects of the transporter blockade. No change in NE levels and a small decrease in the dopaminergic neurotransmission is also observed. These weak changes in monoamine in the limbic areas after acute SSRI treatment seems to be one of key point involved in the onset of action. Following desensitization of the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} autoreceptors, chronic SSRI treatment induces a large increase in the 5-HT neurotransmission. Changes in 5-HT levels at the limbic areas results in a decrease in NE transmission and an increase in DA transmission through an increase in the post-synaptic D₂ receptors sensitivity and not from a change in DA levels, which is mainly due to a desensitization of the 5-HT_{2A} receptor. The observed decrease of NE neurotransmission could explain some limits of the SSRI therapy and the interest to activate NE system for producing more robust effects. On the other hand, the D₂ sensitization, especially in the nucleus accumbens, stimulates the motivation behavior as well as remission of anhedonia considering the major role of DA release in this structure. Finally, we need to take into account the key role of each monoaminergic neurotransmission to reach remission. Targeting only one system will limit the therapeutic effectiveness. Clinical evidences, including the STAR*D studies, confirmed this by an increase of the remission rate following the mobilization of several monoaminergic transmissions. However, these combinations cannot constitute first line of treatment considering the observed increase of side effects. Such an approach should be adapted to each patient in regard to its particular symptoms as well as clinical history. The next generation of antidepressant therapy will need to take into consideration the interconnections and the interrelation between the monoaminergic systems.

© L'Encéphale, Paris, 2016.

1. Introduction

Le trouble dépressif majeur est le trouble psychiatrique le plus fréquemment rencontré en France avec une prévalence d'environ 8 %. Les symptômes associés au trouble dépressif majeur seraient à la fois des conséquences de prédispositions génétiques [1] et de facteurs environnementaux [2] qui affecteraient des interactions de circuits neuronaux complexes tel que la boucle qui lie le cortex médian préfrontal au noyau du raphé [3]. Les thérapeutiques actuelles dans le traitement de la dépression mobilisent les systèmes monoaminergiques. Chaque neurotransmission monoaminergique participe seule ou en combinaison avec les autres, aux différents aspects du comportement émotionnel (Tableau 1). Ainsi, en fonction du tableau clinique du patient, le traitement antidépresseur prescrit aura pour cible les neurotransmissions associées aux symptômes décrits.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont la classe d'antidépresseurs la plus prescrite. Cette classe de molécules cible le transporteur de la sérotonine (SERT) dont ils bloquent le fonctionnement provoquant ainsi une augmentation de la transmission sérotoninergique. Ils sont définis comme sélectifs car, in vitro, leur affinité pour SERT est 10 à 3000 fois supérieure au transporteur de la noradrénaline [4]. Par ailleurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont également utilisés pour leur propriété anxiolytique et constituent ainsi une bonne alternative à l'utilisation des benzodiazépines [5].

Tableau 1

Implications des systèmes monoaminergiques dans les comportements émotionnels, associés avec les ressentis exprimés par les patients atteints de dépression caractérisée. Le choix thérapeutique du ou des systèmes de neurotransmission à mobiliser sera guidé par les symptômes, propres à chaque patient, évalué par le clinicien (adapté de [68,109–112]).

Symptômes	Monoamine associée		
	Sérotonine	Noradrénaline	Dopamine
Émotions	X	X	X
Fonctions cognitives	X	X	X
Humeur dépressive	X	X	X
Troubles du sommeil	X	X	X
Ralentissement psychomoteur	X	X	X
Impulsivité	X		
Culpabilité et sentiment d'inutilité	X		
Idées suicidaires	X		
Anxiété	X	X	
Énergie		X	
Intérêt		X	
Apathie		X	X
Dysfonction exécutive		X	X
Fatigue		X	X
Plaisir			X
Motivation			X
Sexualité	X		X
Appétit	X		X

Malgré des progrès majeurs réalisés depuis la découverte des premières générations d'antidépresseurs, les inhibiteurs des monoamines oxydases et les antidépresseurs tricycliques [6,7], les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine actuellement disponibles restent imparfaits. D'une part, la réponse thérapeutique se développe lentement (2 à 3 semaines). D'autre part, un pourcentage significatif de patients résiste au traitement et/ou développe des formes récurrentes [8]. En effet, seuls environ 30 % d'entre eux sont en rémission à 3 mois. Si l'action pharmacologique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine a pour cible principale le système sérotoninergique, ce dernier est connecté anatomiquement aux autres systèmes monoaminergiques, noradrénergique et dopaminergique. Ceux-ci projettent aussi dans les structures limbiques et participent à la modulation de l'humeur. Des données issues de l'essai clinique STAR*D ont montré une augmentation du nombre de patients répondeurs dès lors qu'une composante monoaminergique complémentaire était mobilisée [9].

Sans être exhaustif, cet article s'attachera à présenter dans un premier temps les systèmes monoaminergiques sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique et leurs inter-relations fonctionnelles. Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons aux conséquences d'une administration unique, puis chronique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sur les différents systèmes monoaminergiques. Enfin, nous verrons comment la modulation des neurotransmissions monoaminergiques peut permettre de traiter au mieux les patients souffrants de trouble dépressif majeur.

2. Les systèmes monoaminergiques, cibles et interconnexions

2.1. Le système sérotoninergique

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques composent 30 % des neurones des noyaux du raphé localisés au niveau du tronc cérébral [10–12] (Fig. 1A). Les noyaux du raphé regroupent 9 noyaux dont les noyaux dorsaux, médians (supérieur et inférieur), obscurus (B1), pallidus (B2) et magnus (B3). Ils ont des projections diffuses qui vont concerner l'ensemble du système nerveux central [13]. Les noyaux du raphé magnus, pallidus et obscurus se projettent principalement vers la moelle épinière. Le noyau dorsal (B7, DRN) et médian (B8) projettent majoritairement dans les régions antérieures du cerveau et notamment les structures limbiques telles que le cortex préfrontal, le striatum, le septum, l'hippocampe, l'hypothalamus et l'amygdale [14–16]. Les structures limbiques sont essentielles à l'effet antidépresseur. En effet, l'action des antidépresseurs peut être affectée par différents types d'action au niveau de ces structures cérébrales. Ainsi, la suppression de la neurogenèse adulte hippocampique par irradiation ou par génie génétique permet d'abolir l'effet comportemental de type antidépresseur d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine chez la souris [17].

2.2. Le système noradrénergique

Le système noradrénergique est constitué de 7 groupes cellulaires situés dans le tronc cérébral. Ils sont répartis dans deux régions principales : l'aire tegmentale latérale (regroupant les groupes cellulaires A1, A2, A5 et A7) et le locus coeruleus (regroupant les groupes cellulaires A4 et A6) [18,19]. C'est à partir du locus coeruleus qu'émergent les projections noradrénergiques les plus importantes. Ces projections innervent notamment le thalamus, l'hypothalamus, l'hippocampe et le cortex [19,20] (Fig. 1B). La libération de noradrénaline issue de ce noyau participe de

manière non-sélective à une activation neuronale généralisée [21]. De façon similaire au système sérotoninergique, le locus coeruleus se projette sur les structures limbiques : le cortex frontal, l'amygdale, l'hippocampe et le noyau accumbens. Toutes ces structures expriment le récepteur α_1 adrénergique qui a un effet excitateur [22]. De manière moins marquée, ces structures expriment aussi le récepteur α_2 adrénergique [23] qui exerce une activité inhibitrice. Ceci permet la mise en place d'une régulation fine des effets de la transmission noradrénergique.

2.3. Le système dopaminergique

L'essentiel des neurones dopaminergiques sont situés dans trois noyaux du tronc cérébral : l'aire rétrobulbaire, la pars compacta de la substance noire et l'aire tegmentale ventrale (Fig. 1C). Les voies de projections sont distinctes à partir de ces trois noyaux [24]. Ainsi, la voie tubéro-infundibulaire projette depuis l'aire rétrobulbaire vers l'éminence médiane de l'hypophyse où la dopamine est libérée dans le système porte et inhibe la sécrétion de prolactine (voie A12) [25]. La voie nigrostriatale projette depuis la substance noire vers le striatum dorsal et exerce un rôle essentiel dans le contrôle de la fonction motrice et de la logorrhée (voie A9). Enfin, l'aire tegmentale ventrale projette selon deux voies principales la voie mésocorticale et la voie mésolimbique (voie A10) [26]. La voie mésocorticale, impliquée dans les fonctions exécutives, se projette vers les cortex frontaux et temporaux en particulier vers les cortex préfrontal, entorhinal et cingulaire. La voie mésolimbique correspond aux projections de l'aire tegmentale ventrale vers les aires limbiques : le striatum ventral (dont le noyau accumbens), l'hippocampe, l'amygdale et le septum. Cette voie participe à la régulation de processus tels que la motivation, l'expérience du plaisir et la récompense. Ces effets sont dus à l'activation de récepteurs dopaminergiques, il en existe 5 types de D_1 à D_5 et sont tous métabotropiques. Les récepteurs D_1 et D_5 sont couplés positivement à l'adénylate cyclase alors que les autres (D_2 , D_3 , D_4) le sont négativement. Les récepteurs D_1 et D_2 sont les récepteurs les plus présents au niveau cérébral. Le récepteur D_2 peut être situé soit en post-synaptique soit en pré-synaptique ou il exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération de dopamine.

2.4. Interconnexions entre les trois systèmes monoaminergiques

Les noyaux du raphé projettent à la fois sur le locus coeruleus et sur l'aire tegmentale ventrale par l'intermédiaire d'interneurones gabaergiques portant respectivement des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} [27] et 5-HT_{2C} [28]. L'activation de ces récepteurs sera responsable d'une inhibition de ces deux régions de projection sérotoninergiques (Fig. 2). En retour l'aire tegmentale ventrale et le locus coeruleus innervent également les noyaux du raphé. Ces innervations impliquent respectivement les récepteurs dopaminergiques D_2 inhibiteurs et α_1 excitateurs. Ainsi, la projection dopaminergique sur le noyau du raphé induira une diminution de l'activité électrique sérotoninergique et à l'inverse la projection noradrénergique induira une augmentation.

Les noyaux du raphé projettent également vers le cortex médian préfrontal. Dans cette région, l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} entraîne une inhibition des interneurones gabaergiques. Ceci entraîne une levée de l'inhibition des neurones glutamatergiques qui projettent sur l'aire tegmentale ventrale, et induit une augmentation de la neurotransmission dopaminergique [29]. Ce contrôle du système dopaminergique par les récepteurs 5-HT_{1A} corticaux a été confirmé par l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, qui bloque l'augmentation de dopamine corticale induite lors de la co-administration d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et d'un antipsychotique atypique [30,31].

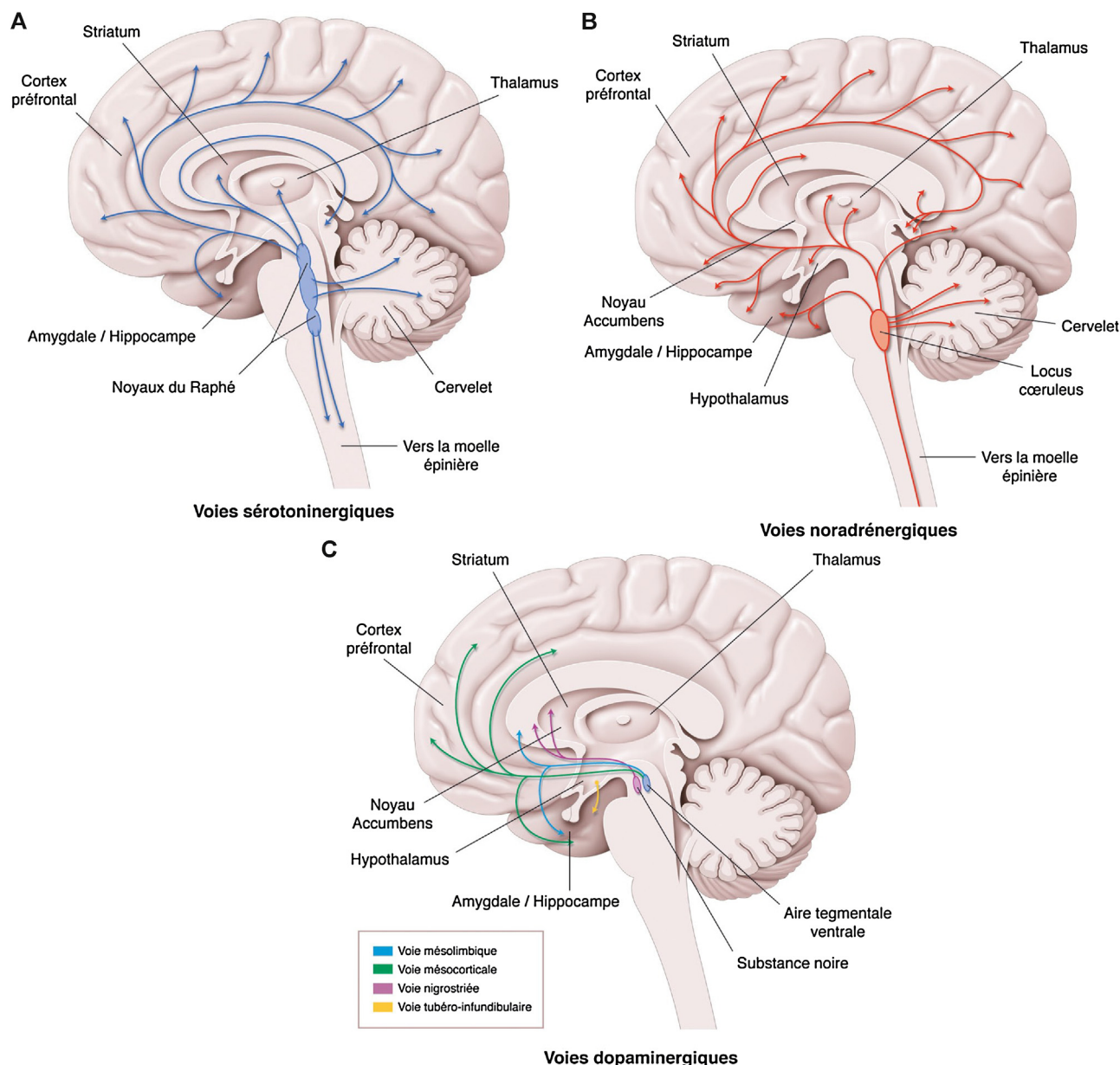


Fig. 1. Représentation schématique des principaux systèmes monoaminergiques centraux. A. Système sérotoninergique : les corps cellulaires sont regroupés au sein des noyaux du raphé dans la région sagittale du tronc cérébral. Les projections diffusent dans l'ensemble de l'encéphale et de la moelle épinière. B. Système noradrénergique : le locus coeruleus concentre les corps cellulaires noradrénergiques. C. Système dopaminergique : les voies principales (cortico-limbique, nigrostriée et tubéro-infundibulaire) vont diffuser dans l'ensemble de l'encéphale.

3. Conséquences sur les systèmes monoaminergiques d'une administration aiguë d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

L'inhibition du SERT après administration unique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ne se traduit pas par un effet de type antidépresseur. Toutefois cette application aiguë ne se révèle pas totalement sans effet : chez des volontaires sains, elle modifie le traitement de l'information sociale. Cela se traduit par une plus grande sensibilité à la détection des expressions faciales des humeurs (peur ou joie) [32].

Les raisons du délai d'action des traitements antidépresseurs ne se résument pas uniquement à la mise en place du rétrocontrôle négatif exercé par les autorécepteurs 5-HT_{1A/1B}, mais trouvent aussi leur explication dans la régulation entre les différents systèmes

de neurotransmission sérotoninergique, dopaminergique, noradrénergique.

3.1. Conséquences sur le système sérotoninergique

L'administration unique ou subchronique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, à des doses thérapeutiques, provoque une augmentation limitée des concentrations extracellulaires de sérotonine (5-HT) (Fig. 2A) [33,34]. Dans les différentes structures cérébrales de projection des neurones sérotoninergiques, cette augmentation, chez le rongeur, est de l'ordre de 1,5 fois (dans le cortex) à 3 fois (dans le diencéphale, l'hippocampe ou le raphé) la concentration basale [35–37]. Cette augmentation limitée de la concentration de 5-HT dans la fente synaptique est due au

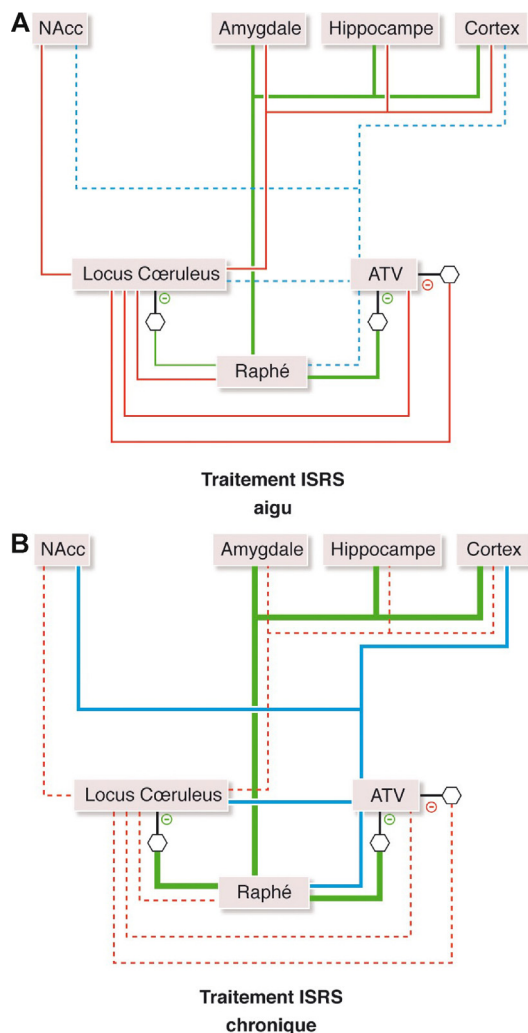


Fig. 2. Représentation schématique des projections et interconnexions des systèmes monoaminergiques et des conséquences d'un traitement avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. A. Lors d'un traitement aigu, on observe une augmentation limitée de la transmission sérotoninergique (tracé vert) tant au niveau des cibles limbiques (noyau accumbens [NAcc], amygdale, hippocampe ou cortex) qu'au niveau des autres noyaux monoaminergiques (aire tegmentale ventrale [ATV] ou du locus coeruleus). Ceci induit une diminution de la transmission dopaminergique (tracé bleu) et se révèle sans effet sur la transmission noradrénergique (tracé rouge). B. Un traitement chronique induit une augmentation importante de la transmission sérotoninergique. Il en résulte une augmentation de la transmission dopaminergique (tracé bleu) et une diminution de la transmission noradrénergique (tracé rouge). Les hexagones et tracés de couleur noire représentent les interneurons gabaergiques.

rétrocontrôle négatif à l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1A} [38] et 5-HT_{1B} [39].

L'augmentation modérée de la 5-HT au niveau des aires limbiques a pour conséquence d'activer des récepteurs sérotoninergiques et notamment les récepteurs 5-HT₃ localisés au niveau des interneurons gabaergiques corticaux. Leur stimulation provoque une inhibition des neurones pyramidaux via une augmentation de la neurotransmission gabaergique. En retour, la boucle longue de rétrocontrôle vers le raphé, diminue l'activité électrique des neurones du raphé [40]. Cet effet médié par le récepteur 5-HT₃ est contrebalancé par l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} situés sur les neurones pyramidaux du cortex. Leur stimulation induit un effet stimulateur de la boucle de rétrocontrôle. Il engendre ainsi une stimulation de l'activité électrique des neurones du raphé [41,42]. Globalement, l'augmentation modérée de la libération de

5-HT induit un effet inhibiteur au regard des neurones pyramidaux corticaux.

Des interneurons gabaergiques portant le récepteur 5-HT_{2C} sont également présents dans le noyau du raphé et participent aussi à l'auto-régulation de la transmission sérotoninergique [43]. Leur stimulation par la 5-HT favorise la libération de GABA, inhibant ainsi l'activité électrique du DRN.

Les noyaux du raphé projettent également sur le locus coeruleus et l'aire tegmentale ventrale (Fig. 2A). Si l'augmentation de la transmission sérotoninergique reste modérée après traitement aigu ou subchronique par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, des régulations vont s'opérer sur les autres systèmes monoaminergiques.

3.2. Conséquences sur le système noradrénergique

Les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé projettent vers le locus coeruleus et contrôlent son activité via un interneurone gabaergique (voir Section 2.4). Il existe aussi une boucle de contrôle excitatrice partant du locus coeruleus vers les noyaux du raphé [44] via l'activation des récepteurs α_1 adrénergiques [45], qui permet de maintenir l'activité électrique du noyau du raphé dorsal et ainsi de la libération de 5-HT [46,47]. L'administration aiguë d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ne va affecter que de façon marginale l'activité électrique et la libération de noradrénaline. Ainsi, l'administration unique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine n'a pas montré d'effet sur l'activité électrique basale dans le locus coeruleus [48]. Au niveau du cortex médian préfrontal une augmentation d'environ 40 % de la transmission noradrénergique est observée [49,50] (Fig. 2A). Ces éléments amènent donc à considérer que ce traitement aigu n'entraîne pas de modifications de la transmission noradrénergique susceptible d'induire un effet thérapeutique.

3.3. Conséquences sur le système dopaminergique

Comme mentionné précédemment les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé projettent vers l'aire tegmentale ventrale via un interneurone gabaergique qui porte le récepteur 5-HT_{2C}. De manière réciproque l'aire tegmentale ventrale exerce un contrôle négatif sur les noyaux du raphé, via les récepteurs dopaminergiques D₂ [51].

Les conséquences d'une administration unique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sur la neurotransmission dopaminergique restent également modérées, certaines études n'observant pas d'effet de l'administration d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sur les concentrations extracellulaires de dopamine dans le striatum et le noyau accumbens [52–55]. De manière similaire, ce traitement aigu soit n'induit aucun effet [56] soit diminue l'activité électrique de l'aire tegmentale ventrale [57,58].

Un traitement subchronique par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine diminue l'activité électrique de l'aire tegmentale ventrale chez le rat [59], et cet effet est bloqué par l'application d'un antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}.

L'ensemble de ces données confirme que l'application aiguë d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine induit une diminution de la transmission dopaminergique, via l'activation du récepteur 5-HT_{2C}.

4. Administration chronique d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, conséquences sur les systèmes monoaminergiques

Si la transmission monoaminergique est peu affectée suite à une administration aiguë d'inhibiteur sélectif de la recapture de

la sérotonine, il en est tout autrement suite à une administration chronique (Fig. 2B).

4.1. Conséquences sur le système sérotoninergique

Si l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} limite les effets des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine lors d'un traitement aigu, l'efficacité de ce rétrocontrôle négatif diminue lors du maintien du traitement. Ceci résulte essentiellement de la désensibilisation des autorécepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} [60,61] et 5-HT_{1B} [62], permettant ainsi une élévation plus importante de la synthèse et de la libération de 5-HT. Le délai nécessaire à l'obtention de cette désensibilisation constitue certainement l'une des causes principales du délai d'action observé lors du traitement avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [63]. D'un point de vue pharmacologique, la co-administration d'antagonistes des deux autorécepteurs engendre des effets cumulatifs au regard de l'augmentation de la neurotransmission de 5-HT [64], et présenterait potentiellement un effet bénéfique. Cependant, le blocage des récepteurs 5-HT_{1A/1B} post-synaptique limite l'effet comportemental des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [36,65].

Le récepteur 5-HT₃ exerce un effet inhibiteur sur la transmission sérotoninergique corticale, via l'augmentation de la transmission gabaergique. En effet, l'application d'un antagoniste du récepteur 5-HT₃ potentialise la libération de sérotonine induite par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine [66]. Cette inhibition est due à la présence de ce récepteur sur les interneurons gabaergiques corticaux dont la stimulation va inhiber les neurones pyramidaux qui projettent sur le Raphé. De manière intéressante l'administration chronique d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine va désensibiliser ce récepteur ce qui contribue à l'augmentation de la transmission sérotoninergique [40].

Ainsi, un traitement chronique avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine provoque une augmentation de la transmission sérotoninergique favorable à un effet antidépresseur [67]. L'augmentation de la libération de 5-HT ainsi obtenue va activer les récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques présent dans les structures limbiques (Fig. 1). L'activation aspécifique de ces récepteurs peut toutefois se faire au détriment de l'effet antidépresseur (pour revue [68]). Notamment, l'activation des récepteurs 5-HT_{2A/2C} ou 5-HT₃ limite les effets des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [66,69,70].

4.2. Conséquences sur le système noradrénergique

Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus projettent sur les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé où ils exercent un effet excitateur et vice versa. L'augmentation de la 5-HT suite à un traitement chronique par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine induit une forte inhibition de l'activité électrique du locus coeruleus [71]. Il en résulte une moindre libération de noradrénaline dans les tissus cibles et notamment dans les aires limbiques, dont l'amygdale ([72], Fig. 2). Cet effet permet, au moins pour partie, d'expliquer l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dans le traitement des crises de panique qui sont liées à une hypertransmission noradrénergique [73,74].

Cette diminution de la transmission noradrénergique justifie l'association d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline. Cette association est plus efficace que lorsqu'on administre un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline seuls. Ainsi dans deux essais cliniques le traitement avec un inhibiteur sélectif de la recapture

de la sérotonine seul a permis d'atteindre un taux de rémission à 6 semaines chez environ 25 % des patients, la combinaison avec un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline a permis dans les deux cas d'atteindre des taux de rémission dépassant les 40 % [75,76].

4.3. Conséquences sur le système dopaminergique

Les effets du traitement chronique par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sur la neurotransmission dopaminergique restent sujets à controverse. En effet, certaines études montrent une augmentation modérée de l'activité électrique dans l'aire tegmentale ventrale et de la libération de dopamine dans le noyau accumbens [77,78] alors que d'autres études ne montrent pas d'effet [58]. L'administration chronique d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine entraîne une désensibilisation du récepteur 5-HT_{2C} présent sur les interneurons gabaergiques de l'aire tegmentale ventrale (pour revue [79]). Ainsi la diminution de l'activité de ces neurones suite à l'augmentation de la libération de sérotonine en limiterait ses effets inhibiteurs sur la libération de dopamine [80].

Toutefois le traitement chronique par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine augmente la sensibilité des récepteurs dopaminergiques D₂ au niveau du noyau accumbens, par un effet indirect de l'augmentation de la transmission sérotoninergique au niveau hippocampique et dans le cortex préfrontal. Ces structures projettent à leur tour sur le noyau accumbens et y augmentent la sensibilité des récepteurs D₂ pour la dopamine [81]. Parallèlement le traitement chronique avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine favorise la transcription du récepteur D₃ dans le noyau accumbens augmentant ainsi la quantité de récepteurs activables par la dopamine [82].

Cette augmentation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques dans le noyau accumbens est importante, car elle participe très probablement à l'effet anti-anhédonique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. En effet, dans un modèle murin d'anxiété/dépression, les effets bénéfiques d'un traitement par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sont bloqués lors de la co-administration d'un antagoniste des récepteurs D₂, ce qui provoque une réapparition des comportements anhédoniques [83–85]. Ceci est également observé chez des patients répondeurs à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, où un antagoniste du récepteur D₂ engendre un retour à des symptômes dépressifs [86,87].

Les récepteurs sérotoninergiques impliqués dans le contrôle de la transmission dopaminergique sont stimulés par l'augmentation de 5-HT induite par le traitement chronique avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2C} sont plus particulièrement concernés dans ce contrôle. La stimulation du récepteur 5-HT_{1A} post-synaptique dans le cortex médian préfrontal induit une augmentation de la transmission dopaminergique [29]. Cet effet est contrebalancé par l'activation des récepteurs 5-HT_{2C} présents sur les interneurons gabaergiques dans l'aire tegmentale ventrale, qui provoque une diminution de la libération de dopamine.

En fine, une augmentation de la transmission dopaminergique est observée, participant à l'effet antidépresseur. Pour favoriser cette transmission, le récepteur 5-HT_{2C} constitue donc une cible thérapeutique potentielle. Des molécules présentant des propriétés antagonistes pour ces récepteurs peuvent donc se révéler intéressantes. En effet, un antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT_{2C} co-administré avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine chez le rat permet d'augmenter la libération de dopamine dans le noyau accumbens [88].

Tableau 2

Avantages et inconvénients des combinaisons de thérapies impliquant les transmissions sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique.

	Avantages	Effets indésirables	Efficacité thérapeutique
Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS)	Très bonne tolérance	Nausées Vomissements Gain de poids Troubles sexuels	++
ISRS + inhibition de la recapture de la noradrénaline (IRN)	Plus efficace sur la comorbidité anxieuse	Nausées-vomissements Gain de poids Troubles sexuels	+++
ISRS + inhibition de la recapture de la dopamine (IRD)	Améliore la fonction sexuelle, efficace sur les idées et comportement suicidaire et l'anhédonie	Nausées-vomissements Gain de poids	+++
IRN + IRD	Meilleure efficacité		?

5. Apport clinique de la modulation de la triade monoaminergique

5.1. Potentialiser plusieurs neurotransmissions monoaminergiques

Des études cliniques ont montré que l'association d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine avec un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline ou avec un inhibiteur de la recapture de la dopamine induisait un effet antidépresseur supérieur au traitement avec l'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine seul [76,89]. Une co-administration d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine avec un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline semble être efficace sur le traitement de la comorbidité anxieuse de la dépression (Tableau 2) [90].

Expérimentalement, la réduction des taux dopaminergiques engendre des symptômes dysphoriques et anhédoniques chez des volontaires sains [91] ou exacerbe ces symptômes chez des patients dépressifs [92]. Ainsi, certains patients traités avec succès avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine présentent des symptômes résiduels tels que l'apathie, l'anhédonie ou encore des troubles émotionnels (Tableau 2) [93,94]. Ceci explique certainement pour partie l'effet antidépresseur supérieur du co-traitement inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine avec un inhibiteur de la recapture de la dopamine vis-à-vis du traitement avec l'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine seul [95]. La co-administration d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine avec un inhibiteur de la recapture de la dopamine s'est montrée également plus efficace sur le comportement et les idées suicidaires [96].

La co-administration d'un inhibiteur de la recapture de la dopamine et d'un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline semble montrer une meilleure efficacité chez les patients partiellement répondeurs [97,98] cependant, les interactions pharmacocinétiques des deux molécules limitent cette utilisation [98].

Enfin, les triples inhibiteurs de la recapture (sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique) semblaient donc être une classe d'antidépresseurs prometteuse. Toutefois les essais cliniques menés sur plusieurs molécules n'ont pas montré leur supériorité vis-à-vis des traitements de référence. Il est probable que le taux d'occupation optimal pour les trois transporteurs n'ait pas encore été atteint sans pour autant engendrer d'effets indésirables, notamment cardiovasculaires ([99] pour revue) (Tableau 2).

STAR*D (« Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression ») est une étude américaine multi-site qui a recruté plus de 4000 patients entre 2000 et 2004. Cette étude a compté 4 niveaux principaux de 14 semaines chacun. À l'issue de ces niveaux, un changement de thérapeutique était effectué pour les patients n'ayant pas atteint la rémission. Dans cet essai clinique, basé sur la modulation des systèmes monoaminergiques, tous les patients

recevaient un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine seul comme traitement (niveau 1). En absence de réponse clinique, et à chaque niveau, il était proposé un changement thérapeutique ou une combinaison avec un autre antidépresseur, thymorégulateur ou tricyclique en fonction du niveau. À l'issue des 4 niveaux de cette étude, le taux de rémission passe de 33 % à 57 % puis à 63 % et enfin à 67 % [100]. Ceci montre pour l'essentiel que de mobiliser graduellement des systèmes sérotoninergiques, noradrénergique et dopaminergique permet d'augmenter l'efficacité thérapeutique. Cependant, il semble qu'aucune stratégie pharmacologique lors d'une combinaison de traitements ne présente un bénéfice supérieur aux autres en termes de taux de rémission.

Enfin d'autres stratégies utilisant des co-administrations d'antipsychotiques avec inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, antagoniste 5-HT_{2A} et D₂, semblent présenter un bénéfice sur les symptômes résiduels –notamment anxieux– chez les patients dépressifs [101].

Toutefois, ce type d'associations de traitements ne doit pas être à considérer en première intention [102]. Si les bénéfices thérapeutiques sont indéniables, les effets indésirables sont plus importants avec les traitements combinés qu'avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine utilisé seul [95].

5.2. Prendre en considération les effets indésirables

Les effets indésirables conditionnent pour une grande partie l'observance des traitements. Outre le syndrome sérotoninergique, extrêmement rare, les nausées-vomissements, les troubles sexuels et la prise de poids sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de la prise d'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (pour revue [103]).

Les nausées-vomissements résultent à la fois de facteurs centraux et périphériques dus à l'élévation des taux de 5-HT et de dopamine. Au niveau central, la stimulation de l'*area postrema* induit ces symptômes via l'activation des récepteurs 5-HT₃ et D₂. Au niveau périphérique, ces symptômes, sont dus à l'activation du nerf vague via la stimulation des récepteurs 5-HT₃ [104].

Les troubles sexuels observés lors d'un traitement avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine concernent plusieurs éléments de la sexualité : – la libido qui implique le système dopaminergique, – l'excitation, dépendante de la synthèse de monoxyde d'azote diminuée par l'augmentation des taux de 5-HT, – l'orgasme inhibé par l'activation des récepteurs 5-HT_{2A/2C} [105]. La perte de libido en particulier peut être compensée par un co-traitement avec un inhibiteur de la recapture de la dopamine [97,106] (Tableau 2).

Une prise de poids peut-être observée lors d'un traitement par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Elle peut même utilisée comme marqueur de la réponse antidépresseive des patients [107]. Ceux-ci doivent être suivis notamment pour éviter

qu'ils développent un diabète de type 2. Le contrôle de la prise alimentaire résulte de nombreux paramètres, les récepteurs 5-HT_{1A/1B} et 5-HT_{2A/2B} sont notamment impliqués dans la régulation de la sécrétion des peptides oréxigènes [108]. Dans une moindre mesure les récepteurs α_1 et D₁/D₂ sont également impliqués dans cette régulation.

6. Conclusions et perspectives

Les systèmes monoaminergiques, cibles des antidépresseurs, sont anatomiquement interconnectés. L'effet global de l'élévation de 5-HT induite par un traitement chronique par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine entraîne certes des effets antidépresseurs, mais aussi des effets indésirables. Ceux-ci sont conditionnés essentiellement par les trois systèmes monoaminergiques que nous avons détaillés. Même si une nouvelle génération d'antidépresseurs émerge avec des cibles plus précises que le catabolisme de la sérotonine ou le blocage des transporteurs de monoamines, l'analyse détaillée des trois systèmes monoaminergiques permettra de développer de nouvelles thérapies capables de s'adapter en fonction des caractéristiques dépressives propres à chaque patient [109,110]. Ces symptômes et l'historique du patient pourront amener le clinicien à vouloir moduler de manière différentielle les transmissions monoaminergiques (Tableau 1). Une stimulation de la transmission noradrénergique pourrait donc être envisagée par l'usage de molécules possédant des propriétés antagonistes pour les récepteurs 5-HT_{2A}. Une stimulation de la transmission dopaminergique pourrait être envisagée quant à elle par l'usage de molécules possédant des propriétés antagonistes pour les récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT₃. Enfin, des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques sont aussi une cible intéressante afin de pouvoir potentialiser la neurotransmission sérotoninergique. De telles molécules agonistes 5-HT_{1A}, antagonistes 5-HT₃ et 5-HT_{2A/2C} présenteraient aussi l'avantage d'augmenter la tolérance des patients pour les antidépresseurs (pour revue [103]).

Déclaration de liens d'intérêts

Raphaël Gaillard déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises : AB Sciences, Astra Zeneca, Boehringer, BMS, Pierre Fabre, Janssen, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Recordati, Roche, Sanofi, Servier, Takeda.

Alain M. Gardier déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (activité de conseil, travaux scientifiques) pour les entreprises : Lundbeck, Pfizer, Pierre Fabre, Servier.

Denis J. David déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (activité de conseil, conférences, travaux scientifiques) pour les entreprises : Lundbeck, Euthérapie, Roche, Servier.

Jean-Philippe Guilloux et Laurent Tritschler déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kendler KS. Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *Am J Psychiatry* 2006;163:1138–46.
- [2] McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12:342–8.
- [3] Hajos M, Gartside SE, Varga V, et al. In vivo inhibition of neuronal activity in the rat ventromedial prefrontal cortex by midbrain-raphe nuclei: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology* 2003;45:72–81.
- [4] Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001;50:345–50.
- [5] Bandelow B, Reitt M, Rover C, et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:183–92.
- [6] Montgomery SA, Roberts A, Patel AG. Placebo-controlled efficacy of antidepressants in continuation treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(Suppl. 1):49–53.
- [7] Linde K, Kriston L, Rucker G, et al. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann Fam Med* 2015;13:69–79.
- [8] 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;354:1231–42.
- [9] Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs* 2009;23:627–47.
- [10] Dahlstrom A, Fuxe K. Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* 1964;20:398–9.
- [11] Jansson A, Tinner B, Steinbusch HW, et al. On the relationship of 5-hydroxytryptamine neurons to 5-hydroxytryptamine 2A receptor-immunoreactive neuronal processes in the brain stem of rats. A double immunolabelling analysis. *Neuroreport* 1998;9:2505–11.
- [12] Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. 4th ed. New York: Cambridge University Press; 2013.
- [13] Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. Iv. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiol Scand Suppl* 1965;Suppl. 247 [37+].
- [14] Baumgarten HG, Grozdanovic Z. Anatomy of central serotonergic projection systems. 2000;129:41–89.
- [15] Petrov T, Krukoff TL, Jhamandas JH. Chemically defined collateral projections from the pons to the central nucleus of the amygdala and hypothalamic paraventricular nucleus in the rat. *Cell Tissue Res* 1994;277:289–95.
- [16] Vertes RP. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 1991;313:643–68.
- [17] Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301:805–9.
- [18] Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of an outflow of noradrenaline nerve fibres in the ventral roots of the rat spinal cord. *Experientia* 1965;21:409–10.
- [19] Schwarz LA, Miyamichi K, Gao XJ, et al. Viral-genetic tracing of the input-output organization of a central noradrenaline circuit. *Nature* 2015;524:88–92.
- [20] Loughlin SE, Foote SL, Grzanna R. Efferent projections of nucleus locus coeruleus: morphologic subpopulations have different efferent targets. *Neuroscience* 1986;18:307–19.
- [21] Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ. Distribution of alpha 2 agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res* 1984;319:69–101.
- [22] Day HE, Campeau S, Watson Jr SJ, et al. Distribution of alpha 1a-, alpha 1b- and alpha 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1997;13:115–39.
- [23] Nahimi A, Jakobsen S, Munk OL, et al. Mapping alpha2 adrenoceptors of the human brain with 11C-yohimbine. *J Nucl Med* 2015;56:392–8.
- [24] Willard AM, Gittis AH. Mapping neural circuits with CLARITY. *Elife* 2015;4:e11409.
- [25] Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev* 2001;22:724–63.
- [26] Swanson LW. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull* 1982;9:321–53.
- [27] Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Noradrenergic augmentation of escitalopram response by risperidone: electrophysiologic studies in the rat brain. *Biol Psychiatry* 2007;61:671–8.
- [28] De Deurwaerdere P, Navailles S, Berg KA, et al. Constitutive activity of the serotonin_{2C} receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens. *J Neurosci* 2004;24:3235–41.
- [29] Llado-Pelfort L, Santana N, Ghisi V, et al. 5-HT_{1A} receptor agonists enhance pyramidal cell firing in prefrontal cortex through a preferential action on GABA interneurons. *Cereb Cortex* 2012;22:1487–97.
- [30] Yoshino T, Nisijima K, Shioda K, et al. Perospirone, a novel atypical antipsychotic drug, potentiates fluoxetine-induced increases in dopamine levels via multireceptor actions in the rat medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2004;364:16–21.
- [31] El Mansari M, Guiard BP, Chernolet O, et al. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:e1–17.
- [32] Harmer CJ, Bhagwagar Z, Perrett DI, et al. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:148–52.
- [33] Gartside SE, Umbers V, Sharp T. Inhibition of 5-HT cell firing in the DRN by non-selective 5-HT reuptake inhibitors: studies on the role of 5-HT_{1A} autoreceptors and noradrenergic mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;130:261–8.
- [34] Malagie I, Trillat AC, Jacquot C, et al. Effects of acute fluoxetine on extracellular serotonin levels in the raphe: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1995;286:213–7.
- [35] Artigas F. 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:262.
- [36] Guilloux JP, David DJ, Guiard BP, et al. Blockade of 5-HT_{1A} receptors by (+/-)-pindolol potentiates cortical 5-HT outflow, but not antidepressant-like

- activity of paroxetine: microdialysis and behavioral approaches in 5-HT1A receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2162–72.
- [37] Fuller RW. Uptake inhibitors increase extracellular serotonin concentration measured by brain microdialysis. *Life Sci* 1994;55:163–7.
 - [38] Hajos M, Gartside SE, Sharp T. Inhibition of median and dorsal raphe neurones following administration of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1995;351:624–9.
 - [39] De Groote L, Olivier B, Westenberg HG. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on extracellular 5-HT levels in the hippocampus of 5-HT(1B) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 2002;439:93–100.
 - [40] Betry C, Pehrson AL, Etievant A, et al. The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT(3) receptor antagonism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1115–27.
 - [41] Jakab RL, Goldman-Rakic PS. 5-Hydroxytryptamine2A serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:735–40.
 - [42] Santana N, Bortolozzi A, Serrats J, et al. Expression of serotonin1A and serotonin2A receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2004;14:1100–9.
 - [43] Boothman L, Raley J, Denk F, et al. In vivo evidence that 5-HT(2C) receptors inhibit 5-HT neuronal activity via a GABAergic mechanism. *Br J Pharmacol* 2006;149:861–9.
 - [44] Kim MA, Lee HS, Lee BY, et al. Reciprocal connections between subdivisions of the dorsal raphe and the nuclear core of the locus coeruleus in the rat. *Brain Res* 2004;1026:56–67.
 - [45] Brown RE, Sergeeva OA, Eriksson KS, et al. Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *J Neurosci* 2002;22:8850–9.
 - [46] Judge SJ, Gartside SE. Firing of 5-HT neurones in the dorsal and median raphe nucleus in vitro shows differential alpha1-adrenoceptor and 5-HT1A receptor modulation. *Neurochem Int* 2006;48:100–7.
 - [47] Hopwood SE, Stamford JA. Noradrenergic modulation of serotonin release in rat dorsal and median raphe nuclei via alpha(1) and alpha(2A) adrenoceptors. *Neuropharmacology* 2001;41:433–42.
 - [48] Szabo ST, de Montigny C, Blier P. Progressive attenuation of the firing activity of locus coeruleus noradrenergic neurons by sustained administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:1–11.
 - [49] Beique JC, de Montigny C, Blier P, et al. Blockade of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline uptake by venlafaxine: a comparative study with paroxetine and desipramine. *Br J Pharmacol* 1998;125:526–32.
 - [50] David DJ, Bourin M, Jégo G, et al. Effects of acute treatment with paroxetine, citalopram and venlafaxine in vivo on noradrenaline and serotonin outflow: a microdialysis study in Swiss mice. *Br J Pharmacol* 2003;140:1128–36.
 - [51] Kalen P, Skagerberg G, Lindvall O. Projections from the ventral tegmental area and mesencephalic raphe to the dorsal raphe nucleus in the rat. Evidence for a minor dopaminergic component. *Exp Brain Res* 1988;73:69–77.
 - [52] Ichikawa J, Kuroki T, Dai J, et al. Effect of antipsychotic drugs on extracellular serotonin levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 1998;351:163–71.
 - [53] Ichikawa J, Meltzer HY. Effect of antidepressants on striatal and accumbens extracellular dopamine levels. *Eur J Pharmacol* 1995;281:255–61.
 - [54] Koch S, Perry KW, Nelson DL, et al. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: an in vivo microdialysis and receptor binding study. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:949–59.
 - [55] Koch S, Perry KW, Bymaster FP. Brain region and dose effects of an olanzapine/fluoxetine combination on extracellular monoamine concentrations in the rat. *Neuropharmacology* 2004;46:232–42.
 - [56] Rodriguez-Landa JF, Contreras CM, Gutierrez-Garcia AG, et al. Chronic, but not acute, clomipramine or fluoxetine treatment reduces the spontaneous firing rate in the mesoaccumbens neurons of the rat. *Neuropsychobiology* 2003;48:116–23.
 - [57] Di Mascio M, Di Giovanni G, Di Matteo V, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the spontaneous activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res Bull* 1998;46:547–54.
 - [58] Prisco S, Esposito E. Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area. *Br J Pharmacol* 1995;116:1923–31.
 - [59] Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:223–9.
 - [60] Hervas I, Vilario MT, Romero L, et al. Desensitization of 5-HT(1A) autoreceptors by a low chronic fluoxetine dose effect of the concurrent administration of WAY-100635. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:11–20.
 - [61] El Mansari M, Sanchez C, Chouvet G, et al. Effects of acute and long-term administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an in vivo electrophysiological study in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1269–77.
 - [62] Neumaier JF, Root DC, Hamblin MW. Chronic fluoxetine reduces serotonin transporter mRNA and 5-HT1B mRNA in a sequential manner in the rat dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:515–22.
 - [63] Artigas F. Limitations to enhancing the speed of onset of antidepressants – are rapid action antidepressants possible? *Hum Psychopharmacol* 2001;16:29–36.
 - [64] Hervas I, Queiroz CM, Adell A, et al. Role of uptake inhibition and autoreceptor activation in the control of 5-HT release in the frontal cortex and dorsal hippocampus of the rat. *Br J Pharmacol* 2000;130:160–6.
 - [65] Gardier AM, Trillat AC, Malagie I, et al. [5-HT1B serotonin receptors and antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors]. *C R Acad Sci III* 2001;324:433–41.
 - [66] Betry C, Overstreet D, Haddjeri N, et al. A 5-HT3 receptor antagonist potentiates the behavioral, neurochemical and electrophysiological actions of an SSRI antidepressant. *Pharmacol Biochem Behav* 2015;131:136–42.
 - [67] David DJ, Gardier AM. The pharmacological basis of the serotonin system: application to antidepressant response. *L'Encéphale* 2016;42:255–63.
 - [68] David DJ, Gourion D. Antidepressant and tolerance: determinants and management of major side effects. *L'Encéphale* 2016;42:553–61.
 - [69] Guird BP, Di Giovanni G. Central serotonin-2A(5-HT2A) receptor dysfunction in depression and epilepsy: the missing link? *Front Pharmacol* 2015;6:46.
 - [70] Redrobre JP, Bourin M. Partial role of 5-HT2 and 5-HT3 receptors in the activity of antidepressants in the mouse forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 1997;325:129–35.
 - [71] West CH, Ritchie JC, Boss-Williams KA, et al. Antidepressant drugs with differing pharmacological actions decrease activity of locus coeruleus neurons. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:627–41.
 - [72] Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F, et al. Long-term administration of citalopram reduces basal and stress-induced extracellular noradrenaline levels in rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194:73–81.
 - [73] Charney DS, Heninger GR, Breier A. Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:751–63.
 - [74] Montoya A, Bruins R, Katzman MA, et al. The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:541–57.
 - [75] Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010;167:281–8.
 - [76] Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:457–65.
 - [77] Kitaichi Y, Inoue T, Nakagawa S, et al. Sertraline increases extracellular levels not only of serotonin, but also of dopamine in the nucleus accumbens and striatum of rats. *Eur J Pharmacol* 2010;647:90–6.
 - [78] Bymaster FP, Zhang W, Carter PA, et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;160:353–61.
 - [79] Millan MJ. Serotonin 5-HT2C receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie* 2005;60:441–60.
 - [80] Serretti A, Artioli P, De Ronchi D. The 5-HT2C receptor as a target for mood disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2004;8:15–23.
 - [81] Willner P. The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl. 3):S7–14.
 - [82] Lammers CH, Diaz J, Schwartz JC, et al. Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry* 2000;5:378–88.
 - [83] Muscat R, Papp M, Willner P. Antidepressant-like effects of dopamine agonists in an animal model of depression. *Biol Psychiatry* 1992;31:937–46.
 - [84] Muscat R, Sampson D, Willner P. Dopaminergic mechanism of imipramine action in an animal model of depression. *Biol Psychiatry* 1990;28:223–30.
 - [85] Sampson D, Willner P, Muscat R. Reversal of antidepressant action by dopamine antagonists in an animal model of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;104:491–5.
 - [86] Kato M, Chang CM. Augmentation treatments with second-generation antipsychotics to antidepressants in treatment resistant depression. *CNS Drugs* 2013;27(Suppl. 1):S11–9.
 - [87] Willner P, Hale AS, Argyropoulos S. Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *J Affect Disord* 2005;86:37–45.
 - [88] Visser AK, Kleijn J, van Faassen MH, et al. Serotonin-2C antagonism augments the effect of citalopram on serotonin and dopamine levels in the ventral tegmental area and nucleus accumbens. *Neurochem Int* 2015;81:10–5.
 - [89] Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatr* 2010;167:281–8.
 - [90] Goodnick PJ, Goldstein BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – II. Efficacy and quality of life. *J Psychopharmacol* 1998;12:S21–54.
 - [91] Jimerson DC. Neurotransmitter hypotheses of depression. Research update. *Psychiatr Clin North Am* 1984;7:563–73.
 - [92] Hasler G, Fromm S, Carlson PJ, et al. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:521–31.
 - [93] Garland EJ, Baerg EA. A motivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:181–6.

- [94] Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:147–51.
- [95] Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2011;168:689–701.
- [96] Zisook S, Lesser IM, Lebowitz B, et al. Effect of antidepressant medication treatment on suicidal ideation and behavior in a randomized trial: an exploratory report from the Combining Medications to Enhance Depression Outcomes Study. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1322–32.
- [97] Kennedy SH, McCann SM, Masellis M, et al. Combining bupropion-SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry* 2002;63:181–6.
- [98] Andrade C. Augmentation of venlafaxine with bupropion: risks associated with a triple monoamine reuptake inhibition approach to partially responsive depression. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e119–21.
- [99] Lane RM. Antidepressant drug development: focus on triple monoamine reuptake inhibition. *J Psychopharmacol* 2015;29:526–44.
- [100] Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, et al. The STAR*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med* 2008;75:57–66.
- [101] Papakostas GI, Fava M, Baer L, et al. Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2015;172:1251–8.
- [102] Rush AJ. Combining antidepressant medications: a good idea? *Am J Psychiatry* 2010;167:241–3.
- [103] David DJ, Gourion D. [Antidepressant and tolerance: determinants and management of major side effects]. *L'Encéphale* 2016;42:553–61.
- [104] Nutt D. Mirtazapine: pharmacology in relation to adverse effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1997;391:31–7.
- [105] Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2001;3:22–7.
- [106] Graf H, Walter M, Metzger CD, et al. Antidepressant-related sexual dysfunction – perspectives from neuroimaging. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;121:138–45.
- [107] Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2010;33:2611–6.
- [108] De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:341–53.
- [109] Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:875–88.
- [110] Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:766–75 [quiz 75].
- [111] Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, et al. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom* 2010;79:267–79.
- [112] Boivert W. La dépression qui ne répond pas au traitement. *Clinicien* 2008;23:53–9.