Conflits d'intérêts

Astra-Zeneca, Janssen, Abacus international, Laboratoire ETAP, Institut Pasteur.

Dr Hervé JAVELOT
Pharmacien PH
Etablissement Public de Santé Alsace Nord
Service Pharmacie
141 avenue de Strasbourg
67 170 BRUMATH
Tél. : 03 88 64 61 70
Fax : 03 88 64 61 58
Mail : herve.javelot@ch-epsan.fr

EPSAN Etablissement Public de Santé Alsace Nord
Un acteur majeur du dispositif de santé mentale dans le Bas-Rhin

RÉSEAUPIC
psychiatrie·information·communication

CINQUIÈMES JOURNÉES NATIONALES
DU RÉSEAU PIC

LA PSYCHIATRIE EN 2014 :
PRISES EN CHARGE SPÉCIFIQUES
ET VOIES DE RECHERCHE

Perspectives dans la psychopharmacologie de l'anxiété et de la dépression

Hervé JAVELOT
Etablissement Public de Santé Alsace Nord

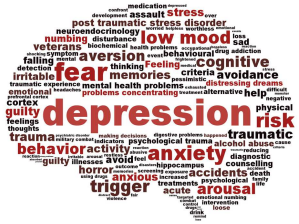
Perspectives dans la psychopharmacologie de l'anxiété et de la dépression

Traitements des troubles anxio-dépressifs.
Les perspectives.

- L'axe GABAergique…éternellement prometteur ?
- L'incontournable théorie « monoaminergique »…
- Des théories alternatives à suivre …

Traitements des troubles anxio-dépressifs.

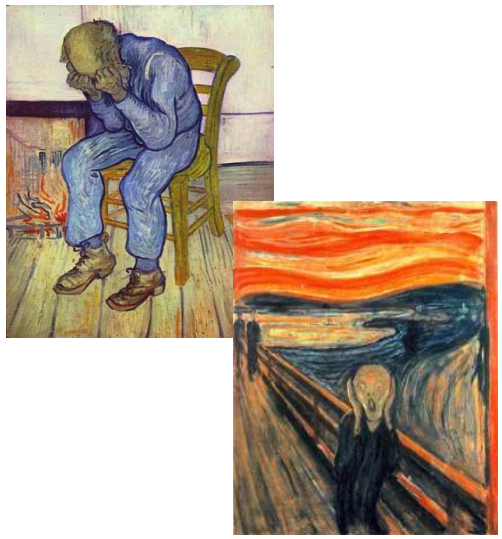
- Contexte :
  - XXI^{ème} siècle :
    - Le « *siècle de la dépression* » s'installe ?
      (Hardeveld et al., 2010)
    - L'« *ère de l'angoisse* » s'affirme ?
      (Auden, 1947)



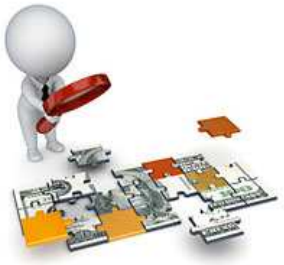
  - Prévalence au cours de la vie :
    - 16 à 17% pour la dépression,
    - 17 à 18% pour les troubles anxieux
    - Co-morbidité des 2 troubles dans 20 à 40% des cas
      (Antony, 2011 ; Depping et al., 2010 ; Hardeveld et al., 2010 ; Huppert, 2009)

Auden WH (1947). The Age of Anxiety: A Baroque Eclogue. Random House: New York.
Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman AT. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. Acta Psychiatr Scand. 2010;122(3):184-91.
Antony MM. Recent advances in the treatment of anxiety disorders. Canadian Psychology 2011;52(1), 10-19.
Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD008120.
Huppert JD. Anxiety disorders and depression comorbidity. In M. M. Antony & M. B. Stein (Eds.), Oxford handbook of anxiety and anxiety disorders (chap 44). Oxford, UK: Oxford University Press, 2009.

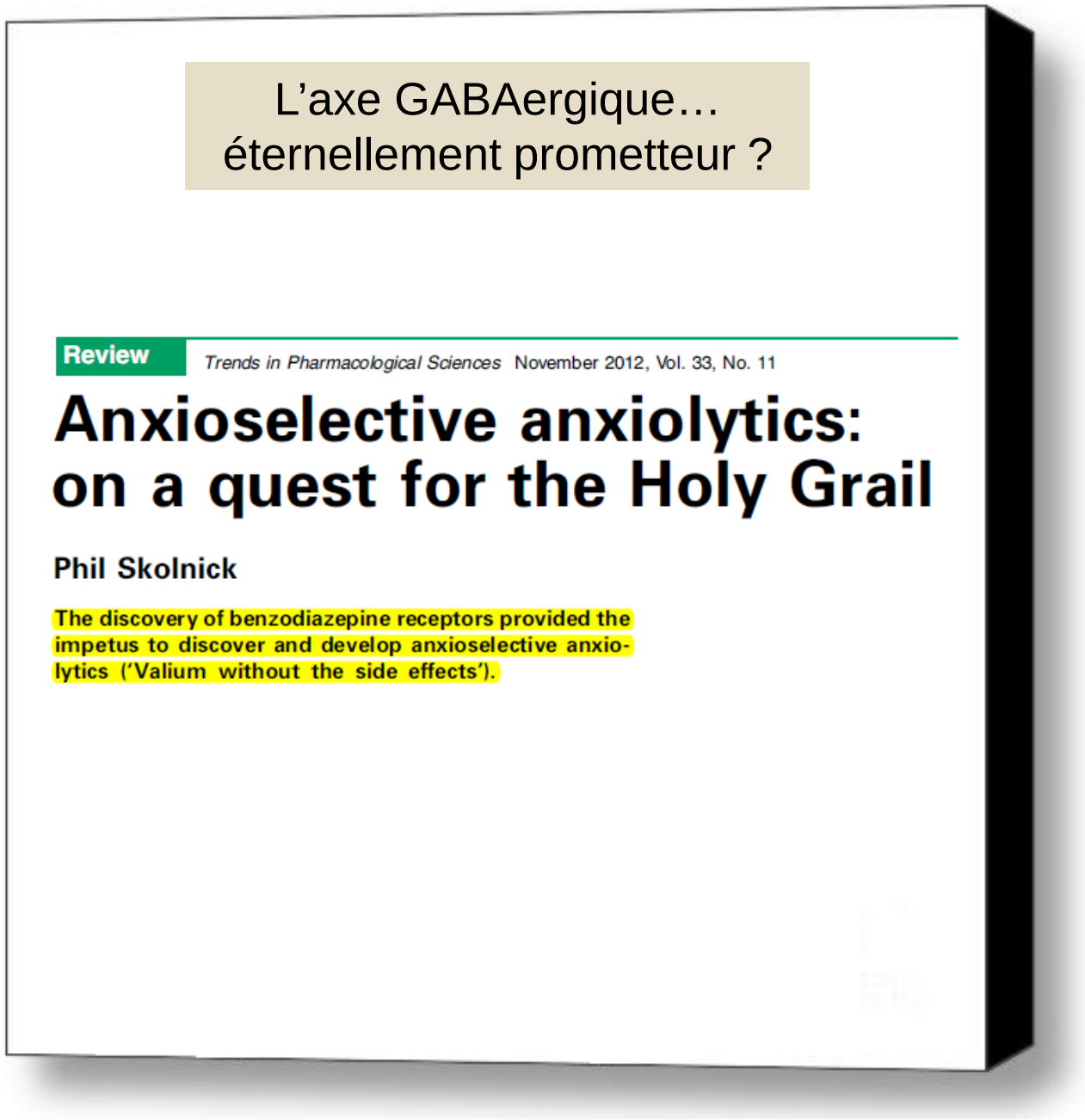
Traitements des troubles anxio-dépressifs



Les perspectives



L’axe GABAergique…
éternellement prometteur ?



Review *Trends in Pharmacological Sciences* November 2012, Vol. 33, No. 11

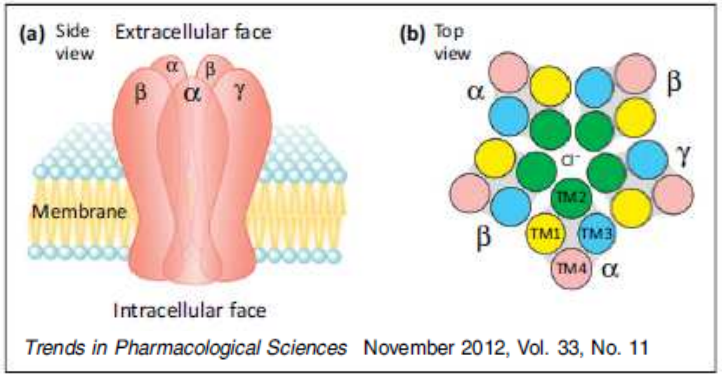
Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail

Phil Skolnick

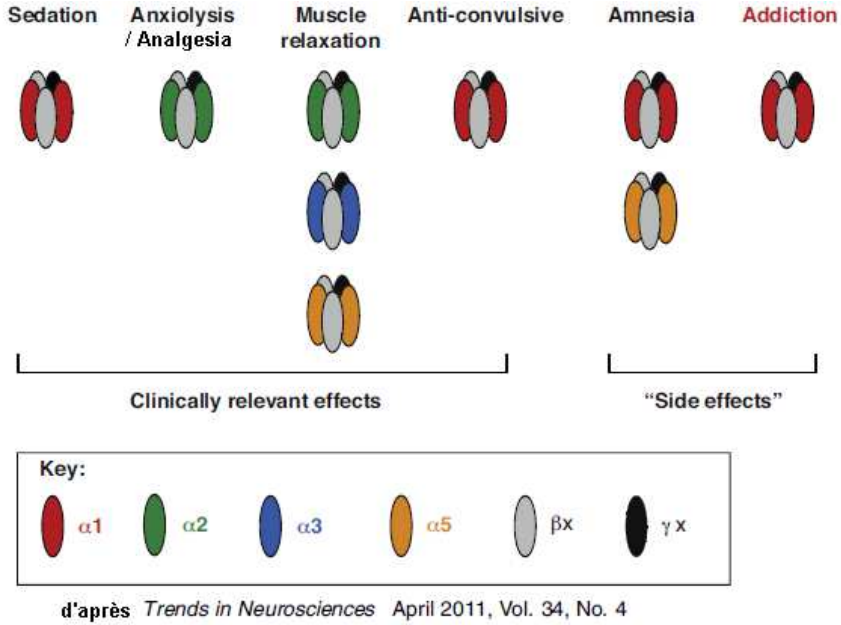
The discovery of benzodiazepine receptors provided the impetus to discover and develop anxioselective anxiolytics (‘Valium without the side effects’).

Skolnick P. Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail. Trends Pharmacol Sci. 2012 Nov;33(11):611-20.

L'axe GABAergique…éternellement prometteur ?



Trends in Pharmacological Sciences November 2012, Vol. 33, No. 11



d'après Trends in Neurosciences April 2011, Vol. 34, No. 4

$\alpha1\beta2\gamma2$ ~ 50% des récepteurs $GABA_A$ (McKernan, 1996)

- Dégradation de la cognition avec l'anxiété chronique bien établie (Gualtieri et Morgan, 2008)
- Benzodiazépines commercialisées (agonistes en général de toutes les sous unités α et notamment α1/α5) (Uzun et al., 2010)
  - ⇒ Sédation / Amnésie
  - ⇒ Dégradation de la cognition

Recherche d'un composé avec effet exclusivement anxiolytique = agoniste exclusif des α_2

McKernan, R.M. and Whiting, P.J. (1996) Which GABAA-receptor subtypes really occur in the brain? Trends Neurosci. 19, 139–143.
Tan KR, Rudolph U, Lüscher C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. Trends Neurosci. 2011;34(4):188-97.
Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. J Clin Psychiatry. 2008;69(7):1122-30.
Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. Psychiatr Danub. 2010;22(1):90-3.

2ème vague de déception (2000-2014) ? (1)

Triazolopyridazines :

MRK-409 / TPA023 (MK0777) / & L-838417

Imidazotriazine : TPA023B

Benzimidazole : NS11394

Agonistes partiels α_2/α_3 (ou agonistes partiels $\alpha_2/\alpha_3/\alpha_5$)

3 composés agonistes α_2/α_3 « sélectifs » (sauf MRK409 faible activité d'agoniste α_1) :

En préclinique propriétés anxiolytiques, non sédatives chez les rongeurs et le primate.

En clinique :

⇒ sédation avec **MRK409** à faible dose,

⇒ **TPA023** :

1ers essais (volontaires sains – phase I) : comparable au lorazépam, mais beaucoup moins d'effets secondaires sur : cognition, mémoire, vigilance, coordination (de Haas et al., 2007)

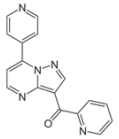
Phase II : 3 études dans TAG, significativement > placebo, sans sédation.

Développement interrompu en raison d'effets indésirables oculaires en préclinique dans des études à long terme (cataracte) (Möhler, 2011),

⇒ **L-838417 et NS11394** :

Propriétés anxiolytiques démontrée initialement (Mirza et al., 2008 ; McKernan et al., 2000) ; remis en cause plus récemment (Hofman et al., 2012).

2ème vague de déception (2000-2014) ? (2)



Lederle

Pyrazolopyrimidines : agonistes partiels $\alpha_2/\alpha_3/\alpha_5$ / ~ ago complet α_1

Ocinaplon

Divaplon, Fasiplon (développement années 90)

Zaneplon, indiplon, lorediplon (H)

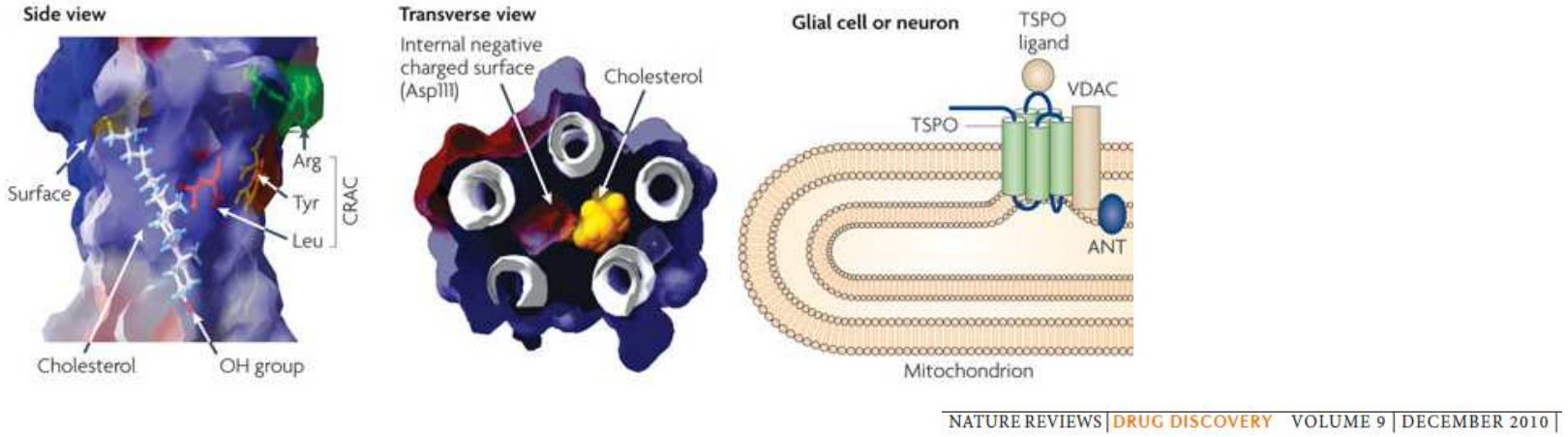
- Clinique : bien toléré 90 à 270mg/j (sans effets indésirables type BZD)

⇒ Essai de Phase II : Essai double aveugle versus placebo multicentrique sur 4 semaines dans le TAG avec amélioration significative sur HAM-A (réduction moy de 12.9 points sur HAM-A fin d'étude) (Czobor et al., 2010),

⇒ Essai de Phase III : Essai double aveugle versus placebo multicentrique sur 4 semaines (60 et 120mg d'ocinaplon) dans le TAG : arrêté après inclusion de 200 patients :

= cas d'anomalies de la fonction hépatique observés chez un petit nombre de patients (un patient avec une élévation importante des enzymes hépatiques secondairement normalisée).

L'alternative ?
Les « récepteurs périphériques des benzodiazépines » ou TSPO



NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY VOLUME 9 | DECEMBER 2010 |

- Les « récepteurs périphériques aux benzodiazépines (PBR) » : protéines localisées dans la membrane externe des mitochondries,

- Aujoud'hui appelée translocase 18kDa ou TSPO (translocator protein (18 kDa)) :

⇒ participe au transport du cholestérol vers la membrane interne de la mitochondrie où celui-ci est métabolisé :

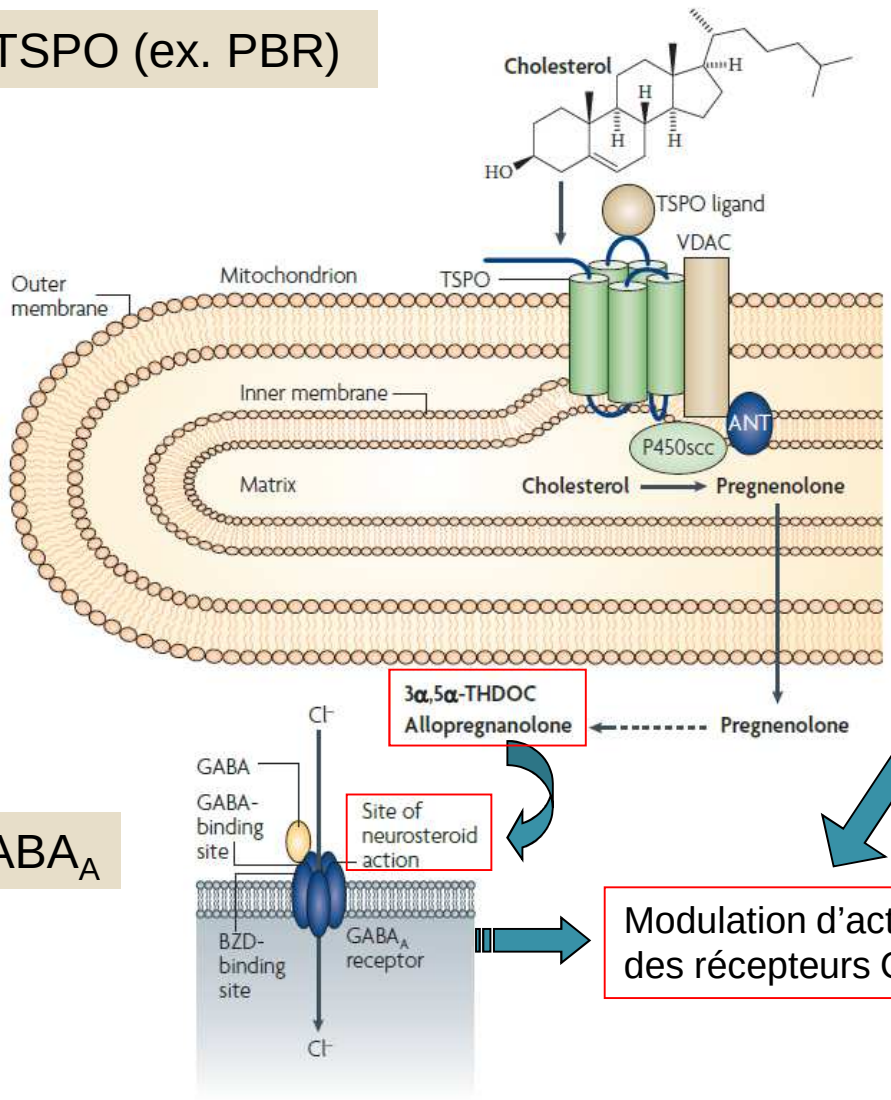
  ⇒ en précurseur d'hormones dans les tissus stéroïdogéniques = dont neurostéroïdes dans le cerveau,

  ⇒ ou en précurseur de sels biliaires dans le foie.

Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, Baghai TC, Fan J, Akula N, Groyer G, Adams D, Schumacher M. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(12):971-88.

L'alternative ?
Les « récepteurs périphériques des benzodiazépines » ou TSPO

TSPO (ex. PBR)



GABA$_A$

Modulation d'activité des récepteurs GABA$_A$

3α,5α-THDOC
& allopregnanolone

↓

Anxiolyse

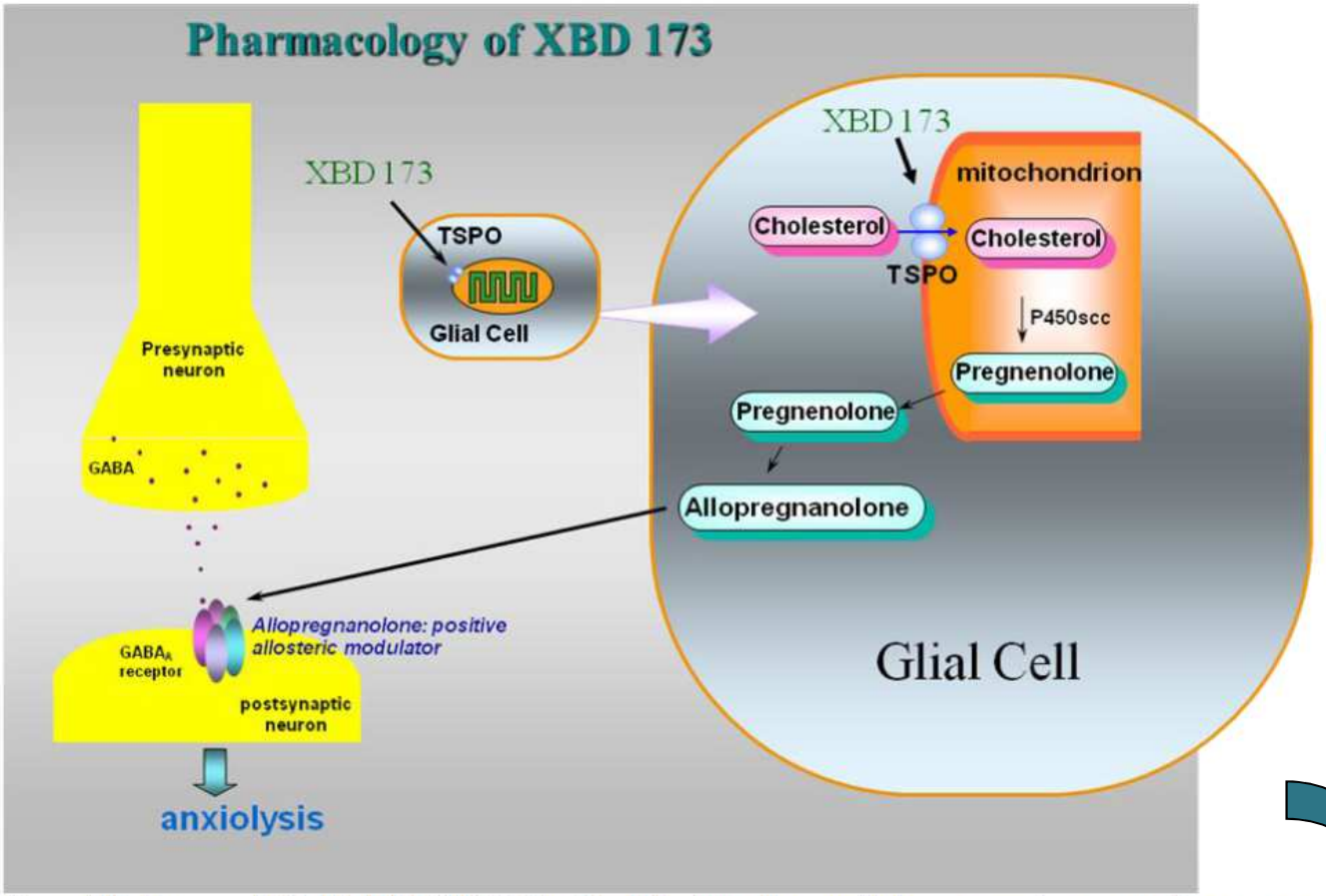
Perspective : utilisation de ligand des TSPO pour réguler l'anxiété :
- **étifoxine (STRESAM®)** : action à la fois sur les GABAA et les TSPO,
- **émapunil (XBD173)** : ligand de haute affinité TSPO :
*anxiolytique et panicolytique en préclinique et +/- en clinique,
*pour l'instant sans effet indésirable notable comparativement aux BZD.

BIOCODEX

NOVARTIS

Autres : YL-IPA08 (anxiolytique en préclinique ; 2014), DAA-1097, DAA-1106, DPA-713, DPA-714, FGIN-127, FGIN-143, SSR-180,575
Limite : nombreuses indications potentielles des ligands des TSPO

L'alternative ?
Les « récepteurs périphériques des benzodiazépines » ou TSPO



Owen DR, Rupprecht R, Nutt DJ (2012) Stratified Medicine in psychiatry: a worrying example or new opportunity in the treatment of anxiety? Journal of Psychopharmacology

Emapunil (XBD173) :

- efficacité dans un modèle humain du trouble panique (induction par la CCK-4),
- échec en phase II dans le TAG : mais réflexion en cours - 3 grands types de TSPO (polymorphisme génétique avec 3 patterns d'expression : « polymorphisme rs6971 » variation C/T sur ch 22)

L'axe GABAergique… éternellement prometteur ?

Review *Trends in Pharmacological Sciences* November 2012, Vol. 33, No. 11

Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail

Phil Skolnick

Concluding remarks

Despite the obvious therapeutic advantages of a $GABA_A$ receptor-based anxioselective, the search for the Holy Grail has been abandoned.

(...) At a minimum, development of an animal model that can predict the sedative properties of, for example, bretazenil and MRK 409 could resolve the proximal cause of these failures in the clinic. Such a model, together with the availability of multiple compounds with defined clinical profiles and a powerful molecular toolbox, could well revitalize the search for $GABA_A$ receptor-based anxioselectives.

ELSEVIER Neuropharmacology

Neuropharmacology 60 (2011) 1042–1049

The rise of a new GABA pharmacology

Hanns Möhler

8. Lessons for future non-sedative anxiolytics

(...) A future ligand selectivity for α_2/α_3 receptors versus α_1 receptors would preferably include not only full efficacy at α_2 receptors and lack of efficacy at α_1 receptors, but an additional distinction by ligand affinity with much reduced affinity at α_1 receptors. Meeting these challenges by medicinal chemistry will open the door for effective non-sedative anxiolytics.

L'alternative ? Les « récepteurs périphériques des benzodiazépines » ou TSPO

Skolnick P. Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail. Trends Pharmacol Sci. 2012 Nov;33(11):611-20.

L'incontournable théorie « monoaminergique »…

Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia

Bryan L. Roth, Douglas J. Sheffler and Wesley K. Kroeze

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY VOLUME 3 | APRIL 2004 | 353

Why 'dirty' drugs might be better

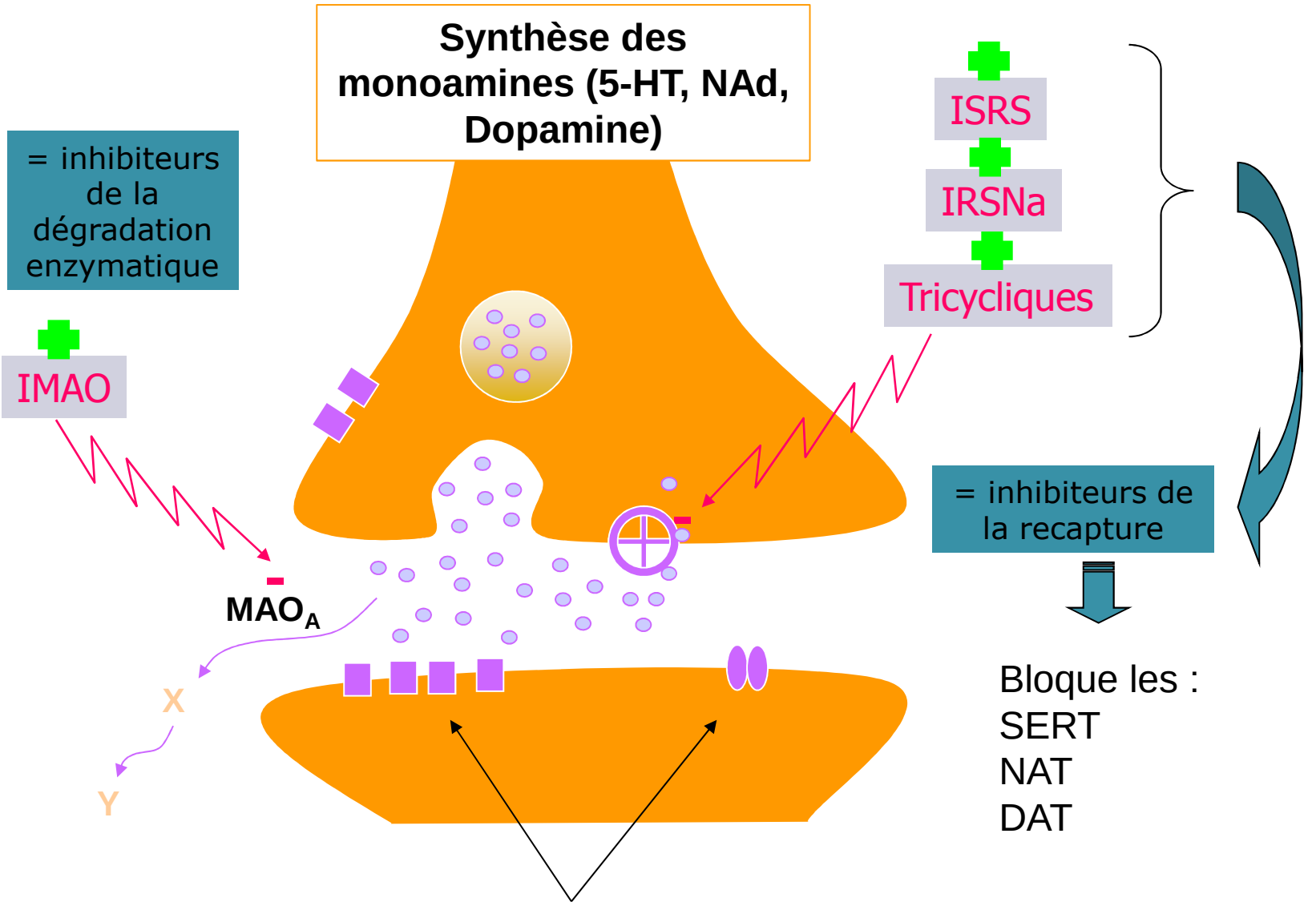
(...)

Non-selective antidepressants?

If 'dirty' drugs are better for treating schizophrenia than selective ('clean') ones, what about other CNS disorders?

(...) Likewise, so-called 'dual-action' antidepressants, which inhibit the reuptake of both 5-HT and other biogenic amines (for example, dopamine and noradrenaline), have been shown to be more effective than 'single-action' antidepressants such as the SSRIs .

Skolnick P. Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail. Trends Pharmacol Sci. 2012 Nov;33(11):611-20.


Synthèse des monoamines (5-HT, NAd, Dopamine)
= inhibiteurs de la dégradation enzymatique
IMAO
MAO$_A$
X
Y
ISRS
IRSNa
Tricycliques
= inhibiteurs de la recapture
Bloque les :
SERT
NAT
DAT
Récepteurs post-synaptiques monoaminergiques métabotropiques ou ionotropes

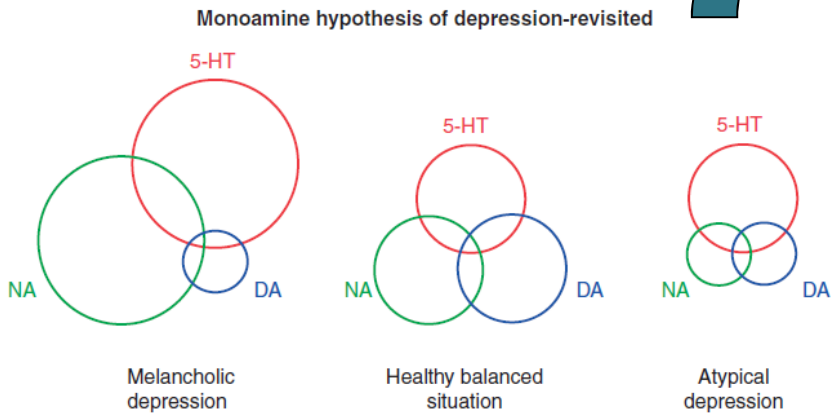
L'incontournable théorie « monoaminergique »…

- Développement des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline-dopamine = IRSND
  (« serotonin–norepinephrine–dopamine reuptake inhibitor : SNDRI »),

= plus communément connu comme « inhibiteur triple de la recapture » (TRI),

TRI = action concomitante comme inhibiteur de la recapture des monoamines sur :	Par blocage du transporteur :
la sérotonine (5-HT),	de la sérotonine = SERT,
la noradrénaline (NA),	de la noradrénaline = NAT (NET),
la dopamine (DA),	de la dopamine = DAT

- Pallier aux insuffisances de l'existant :



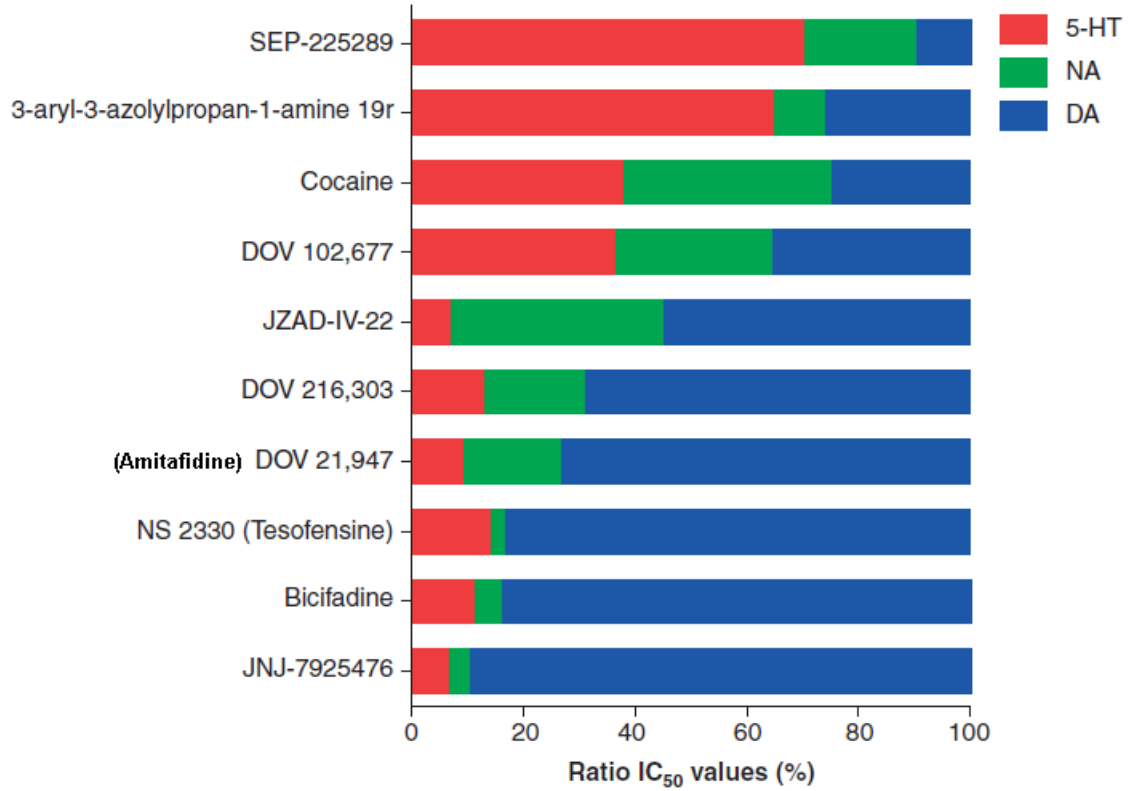
Voies monoaminergiques seraient plus « perturbées » que « déficientes » dans la dépression

Prins J, Olivier B, Korte SM. Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. Expert Opin Investig Drugs. 2011 Aug;20(8):1107-30.

L'incontournable théorie « monoaminergique »…

- Développement des « inhibiteur triple de la recapture » (TRI)

⇒ Un ensemble hétérogène de composés :



⇒ Des composés cependant connus de longue date…à activité TRI : cocaïne, néfopam, diclofensine (développement dans les années 80, mais potentiel addictif).

Prins J, Olivier B, Korte SM. Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. Expert Opin Investig Drugs. 2011 Aug;20(8):1107-30.

L'incontournable théorie « monoaminergique »…

- Une efficacité qui ne « s'impose pas » de façon évidente en clinique :

SEP-227162	Harvard chemistry	Arrêt développement 2009
SEP-225289 (dérivé de l'énantiomère actif de la sibutramine)	Sepracor	Arrêt développement 2009 (composés reliés chimiquement abandonnés également)
DOV 216,303	Merck	Arrêt développement 2007 (composés reliés chimiquement abandonnés également)
Liafensine	BMS	Arrêt développement 2013
NS2359	GSK	Arrêt développement 2011

Tous évalués dans la dépression – arrêt à différents stades de développement en phase II ou III pour inefficacité versus placebo et/ou traitement de référence.

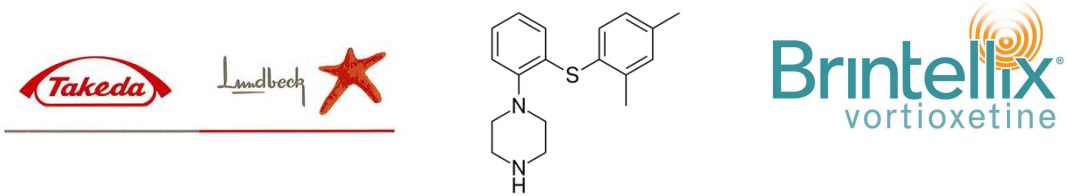
NB : bicifadine (DOV Pharmaceutical) : arrêt de développement en 2006 alors que développement dans les douleurs chroniques (comparable au tramadol, mais plus d'EI type nausées et maux de tête)

L'incontournable théorie « monoaminergique »…

- Un espoir qui persiste pour les candidats encore en lice vers une commercialisation dans le traitement de la dépression… ou d'autres indications…

Amitifadine (DOV 21,947)	Euthymics Bioscience	Mai 2013 : phase 2b/3a : patients avec EDM et en échec avec une 1ère ligne ATD = encore en recherche de la dose efficace : - 50-100mg inefficace dans un 1er essai, - puis stratégie d'inflation de dose 25mg BID/2sem + 50mg TID/4sem. = efficacité versus placebo (Tran et al., 2012)
Tedatioxétine (Lu AA24530)	Lundbeck / Takeda	Composés à activité atypique : TRI + antagoniste 5HT2A, 2C, 3 et α1A ⇒ en cours de développement clinique (phase II en Août 2013) (autres composés atypiques Lundbeck Lu AA37096, LuAA34983)
AN788	Saniona	En phase I (plus inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la sérotonine)
Tesofensine (NS 2330)	Neurosearch	Développement initial Alzheimer et Parkinson : inefficacité, mais perte de poids observée Redéveloppement dans l'obésité, phase II et III validée…commercialisation théoriquement à venir…

Tran P, Skolnick P, Czobor P, Huang NY, Bradshaw M, McKinney A, Fava M. Efficacy and tolerability of the novel triple reuptake inhibitor amitifadine in the treatment of patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Psychiatr Res. 2012;46(1):64-71



- **Vortioxétine (Lu-AA2104) : Nouvel antidépresseur « atypique » :**
  - Inhibiteur du transporteur de la 5-HT (SERT),
  - Antagoniste des récepteurs 5-HT3, 5-HT7 et 5-HT1D,
  - Agoniste partiel des récepteurs 5-HT1B,
  - Agoniste des récepteurs 5-HT1A.

⇒ Action collatérale sur les autres systèmes de neurotransmission dont voies histaminergiques et cholinergiques,

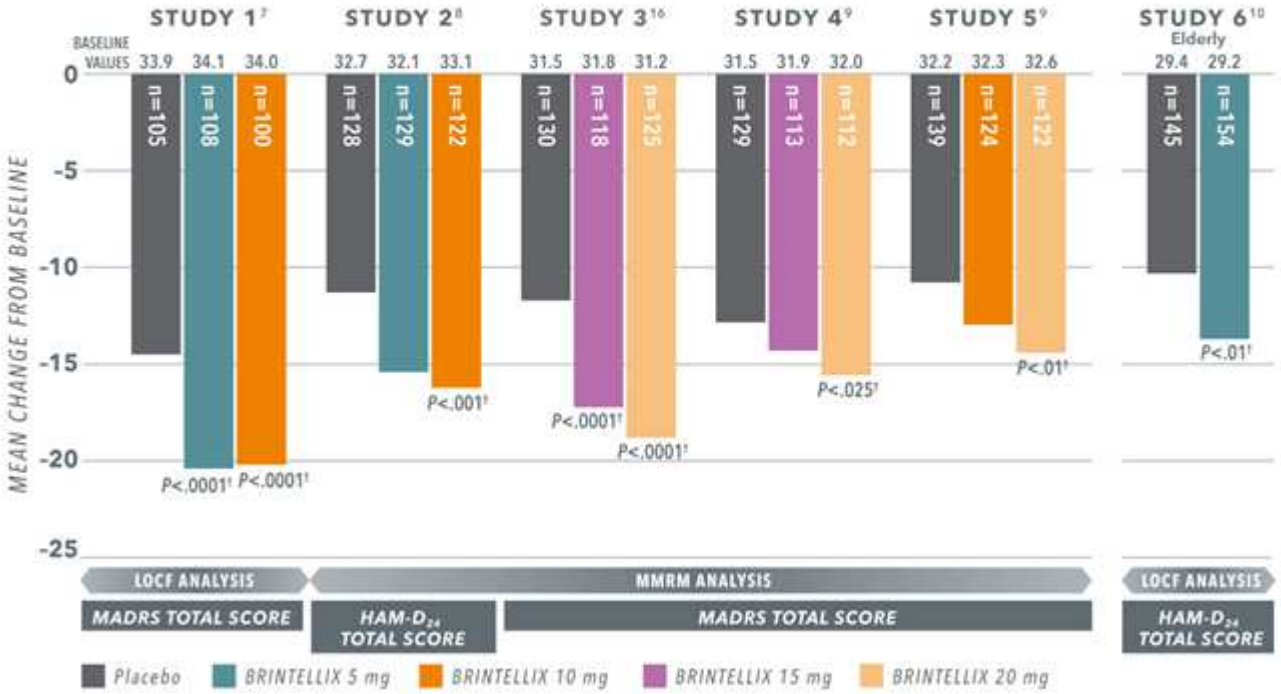
⇒ Action « multimodale » en lien probable avec les effets précliniques observés : antidépresseurs, anxiolytiques + amélioration fonctions cognitives, apprentissage et mémoire.

Brintellix®
vortioxetine

BRINTELLIX relieves multiple MDD symptoms based on to scores in MADRS or HAM-D_{24}

EFFICACY DEMONSTRATED IN MULTIPLE 6- TO 8-WEEK CLINICAL TRIALS WITH BRINTELLIX

Primary endpoints in 6 randomized, placebo-controlled, double-blind, short-term studies (5 mg to 20 mg once daily)[3,7-16]



†Doses that are statistically significantly superior to placebo after adjusting for multiplicity.[3]
Two US studies (not reflected in these data) failed to show effectiveness at the 5-mg dose.

L'incontournable théorie « monoaminergique »…**Vortioxétine : le dernier venu**

- Brintellix® est indiqué dans le traitement des EDM chez l'adulte
- Perspectives dans l'anxiété (TAG)

Publications	Design étude (TAG)	Résultats
Bidzan et al., 2012	5mg/ 8 sem. / 150 patients VOR Essai R / DA / VP	positif
Rothschlid et al., 2012	5mg/ 8 sem. / 152 patients VOR Essai R / DA / VP	**négatif**
Mahableshwarkar et al., 2014(a)	2.5-5 et 10mg/ 8 sem. / 156 patients VOR x3 Essai R / DA / VP	**négatif**
Mahableshwarkar et al., 2014(b)	2.5 et 10mg/ 8 sem. / 152 patients VOR x2 Essai R / DA / VP	**négatif**

Bidzan L, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22(12):847-57.
Rothschild AJ, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5 mg in generalized anxiety disorder: results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22(12):858-66.
Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. Int J Clin Pract. 2014;68(1):49-59.
Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. Hum Psychopharmacol. 2014;29(1):64-72.

L'incontournable théorie « monoaminergique »…**Vortioxétine : le dernier venu**

Posologie

La posologie initiale et recommandée de Brintellix est de 10 mg de vortioxétine une fois par jour chez les adultes âgés de moins de 65 ans.

En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg de vortioxétine une fois par jour ou diminuée jusqu'à un minimum de 5 mg de vortioxétine une fois par jour.

Après la disparition des symptômes dépressifs, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois afin de consolider la réponse antidépressive.

Arrêt du traitement

Les patients traités par Brintellix peuvent arrêter brutalement la prise du médicament, sans réduction progressive de la dose

Populations spéciales

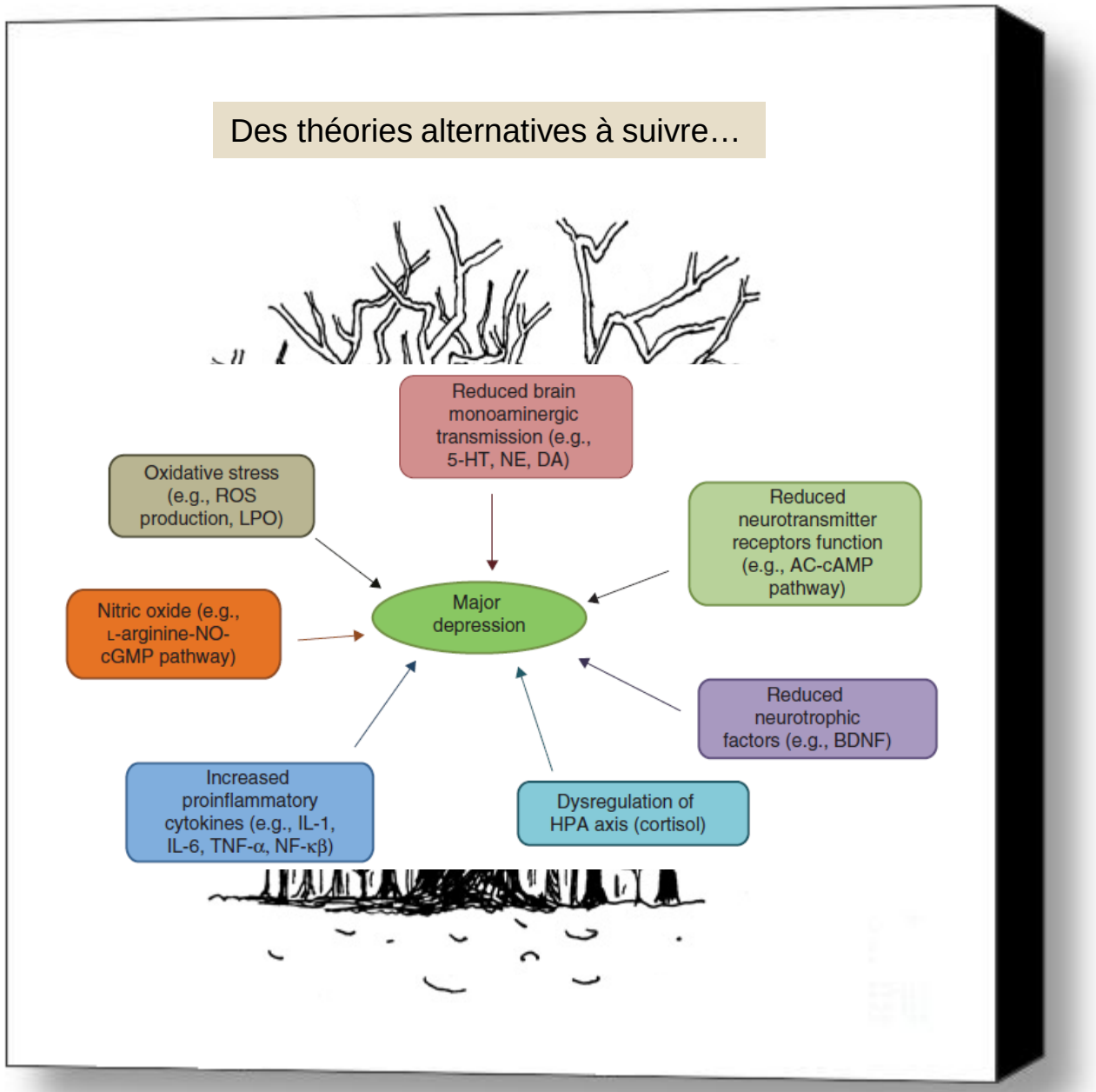
Personnes âgées

La posologie minimale efficace de 5 mg de vortioxétine une fois par jour doit toujours être utilisée comme la posologie initiale chez les patients âgés de 65 ans et plus. La prudence est recommandée lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus avec des posologies supérieures à 10 mg de vortioxétine une fois par jour, chez lesquels les données sont limitées

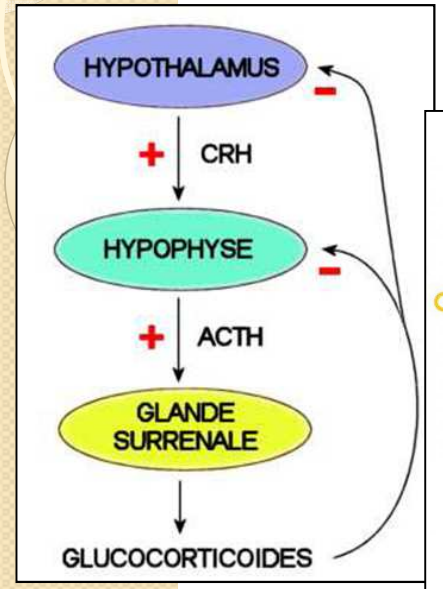
Inhibiteurs du cytochrome P450

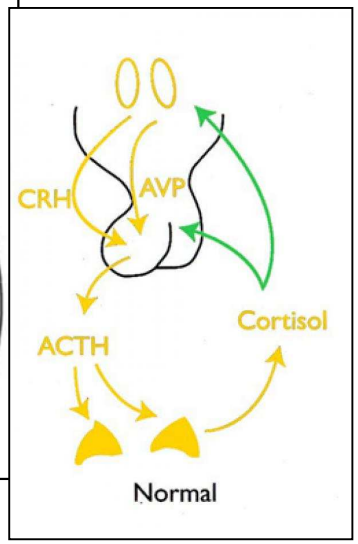
En fonction de la réponse individuelle du patient, l'administration d'une dose plus faible de vortioxétine peut être envisagée si un puissant inhibiteur du CYP2D6 (par exemple, bupropion, quinidine, fluoxétine, paroxétine) est associé au traitement par Brintellix

Des théories alternatives à suivre…



Régulation de l'axe hypothalomo-hypophysaire





3 grandes classes pharmacologiques aujourd'hui en développement :

- les antagonistes des GR,

- les antagonistes des récepteurs du CRH : cibler les récepteurs hypophysaires CRH1 et CRH2
⇒ existence d'une sur-stimulation des récepteurs CRH1 dans des pathologies comme la dépression ou l'anxiété,
⇒ Développement surtout d'antagonistes CRH1
  ⇒ nombreux en préclinique
  ⇒ en clinique : plusieurs échecs, persiste notamment : Emicerfont, Verucerfont

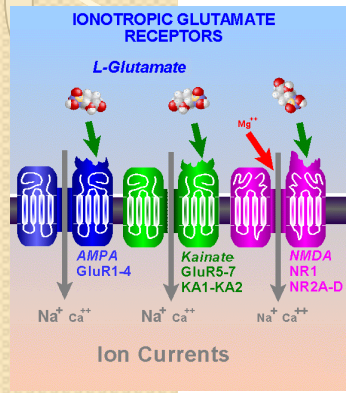
- les antagonistes des récepteurs de l'AVP :
= 3 récepteurs métabotropiques :
* V1a & V2 (actions pressiques et antidiurétiques de l'AVP), * V1b (adénohypophysaire) responsables du contrôle de l'activité de l'axe corticotrope en potentialisant la sécrétion d'ACTH induite par le CRH.
⇒ développement d'antagonistes V1b : SSR-149415 (préclinique)

Régulation de l'axe hypothalomo-hypophysaire

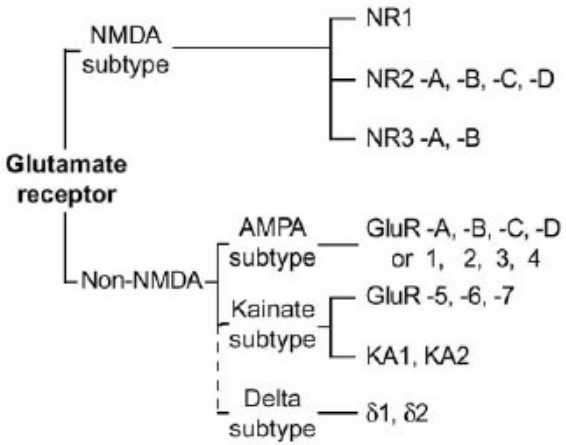
Status	Product	Generic Name	Company	Originator	Indication Summary
Phase II	**SSR 125543**	-	Sanofi-Aventis	Sanofi-Synthélabo	Depression [Phase II]; Post-traumatic stress disorder [Phase II]; Generalised anxiety [Phase I]
	GW 876008	**Emicerfont**	GSK + Neurocrine Biosciences	Neurocrine Biosciences	Social anxiety disorder [Phase II]; Irritable bowel syndrome (IBS) [Phase II]; Depression [Abandoned - Phase II]
	GSK 561679	**Verucerfont**	GSK + Neurocrine Biosciences	Neurocrine Biosciences	Depression [Phase II]; Generalised anxiety [Phase II]; Irritable bowel syndrome (IBS) [Abandoned - Phase I]
Phase I	**GSK 586529**	-	GSK + Neurocrine Biosciences	Neurocrine Biosciences	Depression [Phase I]; Generalised anxiety [Phase I]; Irritable bowel syndrome (IBS) [Phase I]

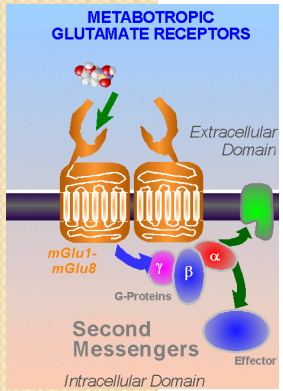
Régulation glutamatergique : garder l'espoir …

- <u>Récepteurs du glutamate</u> :



- Ionotropiques :





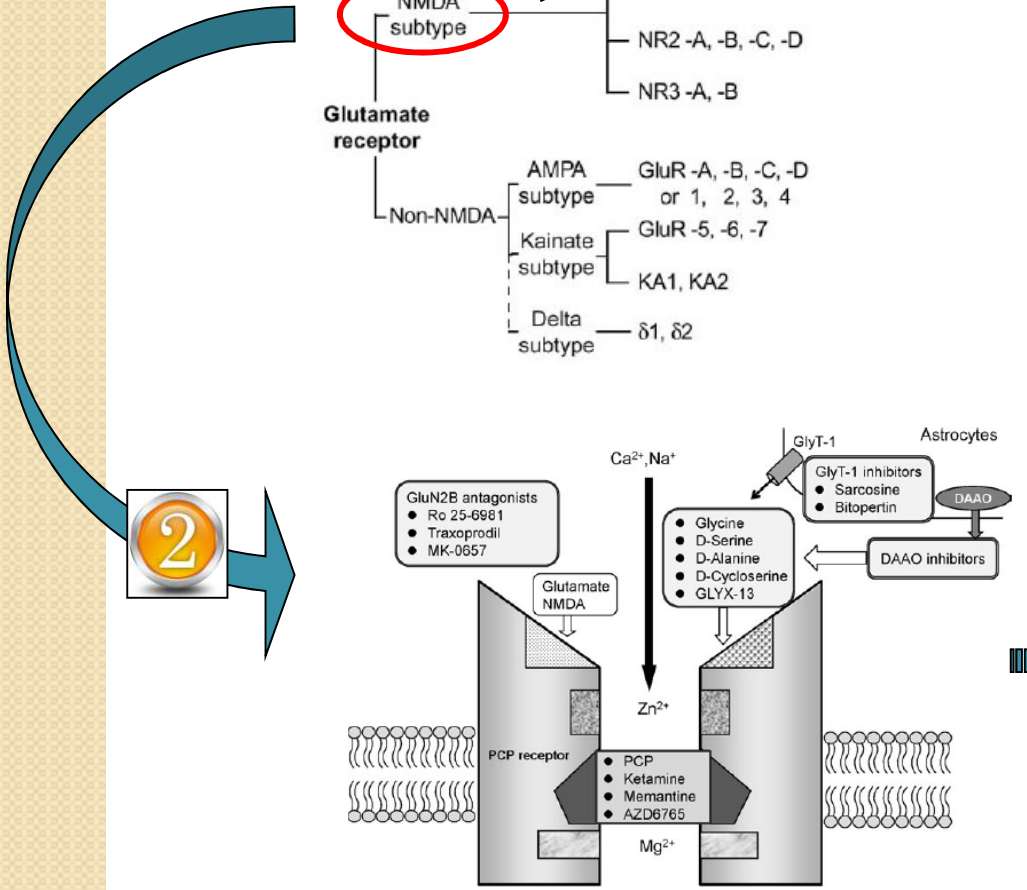
- Métabotropiques :

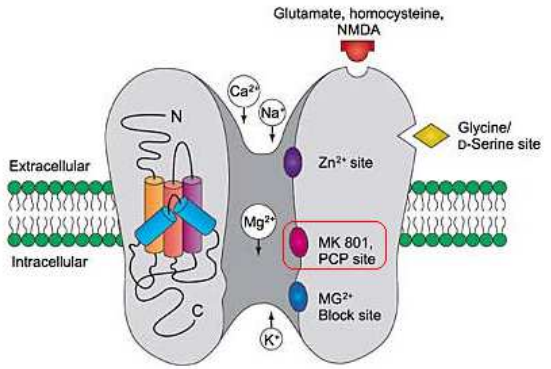
Groupe I : récepteurs mGluR1 et mGluR5	↑ activité des R. NMDA et du risque d'excitotoxicité	Principalement post-synaptiques
Groupe II : récepteurs mGluR2 et mGluR3	↓ activité des R. NMDA et du risque d'excitotoxicité	Principalement pré-synaptiques
Groupe III : récepteurs mGluR4, mGluR6, mGluR7 et mGluR8		

Régulation glutamatergique…
via les récepteurs ionotropiques

- Récepteurs du glutamate :

  - Ionotropiques :





Kétamine : antagoniste non compétitif du glutamate sur les récepteurs NMDA

Problème des syndromes dissociatif, mais effets antidépresseurs très prometteurs [usage sous surveillance en milieu hospitalier et dans les formes résistantes ?]
(Aan et al., 2012)

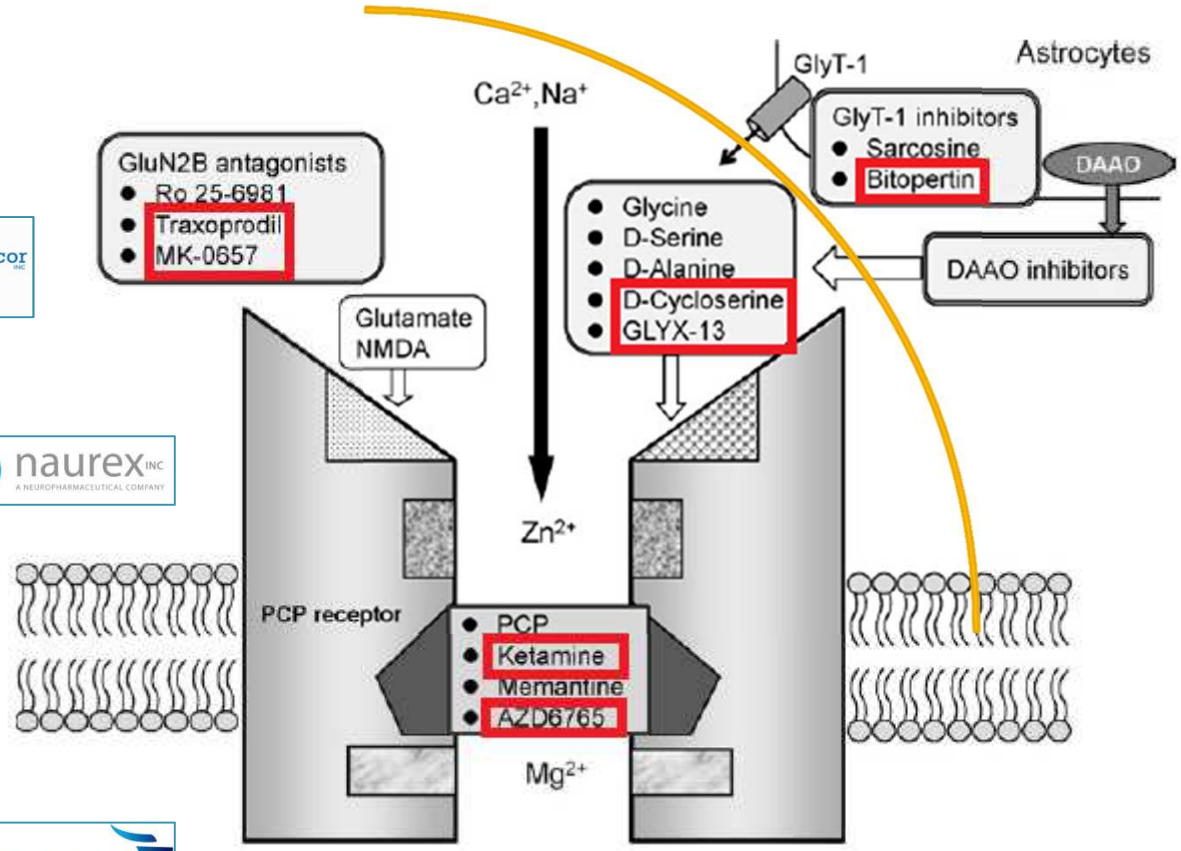
Bitopertine : inhibiteur de la recapture de la Glycine.

Régulation glutamatergique… **via les récepteurs ionotropiques : à la recherche d'un « kétamine-like »**

L'enjeu : trouver un antidépresseur à action rapide pour les dépressions résistantes (activité « kétamine-like »), mais sans ses effets indésirables…

Les échecs :
- **Traxoprodil :** EI comparables à kétamine,
- **AZD6765 ou Lanicémine :** arrêt de développement par Astra-Zeneca en Décembre 2013 (échec en phase IIb)

En cours :
- **MK-0651 ou CERC-301 :** labo Cerecor => « Fast Track » accordé par la FDA : Novembre 2013, passage en phase II (voie orale).
- **GLYX-13 :** labo Naurex => « Fast Track » accordé par la FDA : Mars 2014, passage en phase IIb (IV).
- **NRX1074 :** labo Naurex, passage en phase IIa en Mai 2014 (voie orale).
- **Eskétamine :** labo J&J (Janssen), phase II initiée avec spray nasal en Juillet 2014.



Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013;263(5):367-77.

Régulation glutamatergique…
via les récepteurs ionotropiques : la bitopertine

Communiqué de presse

Bâle, le 21 janvier 2014

Roche actualise les informations sur les deux premières études de phase III parmi les six menées sur la bitopertine lors de schizophrénie

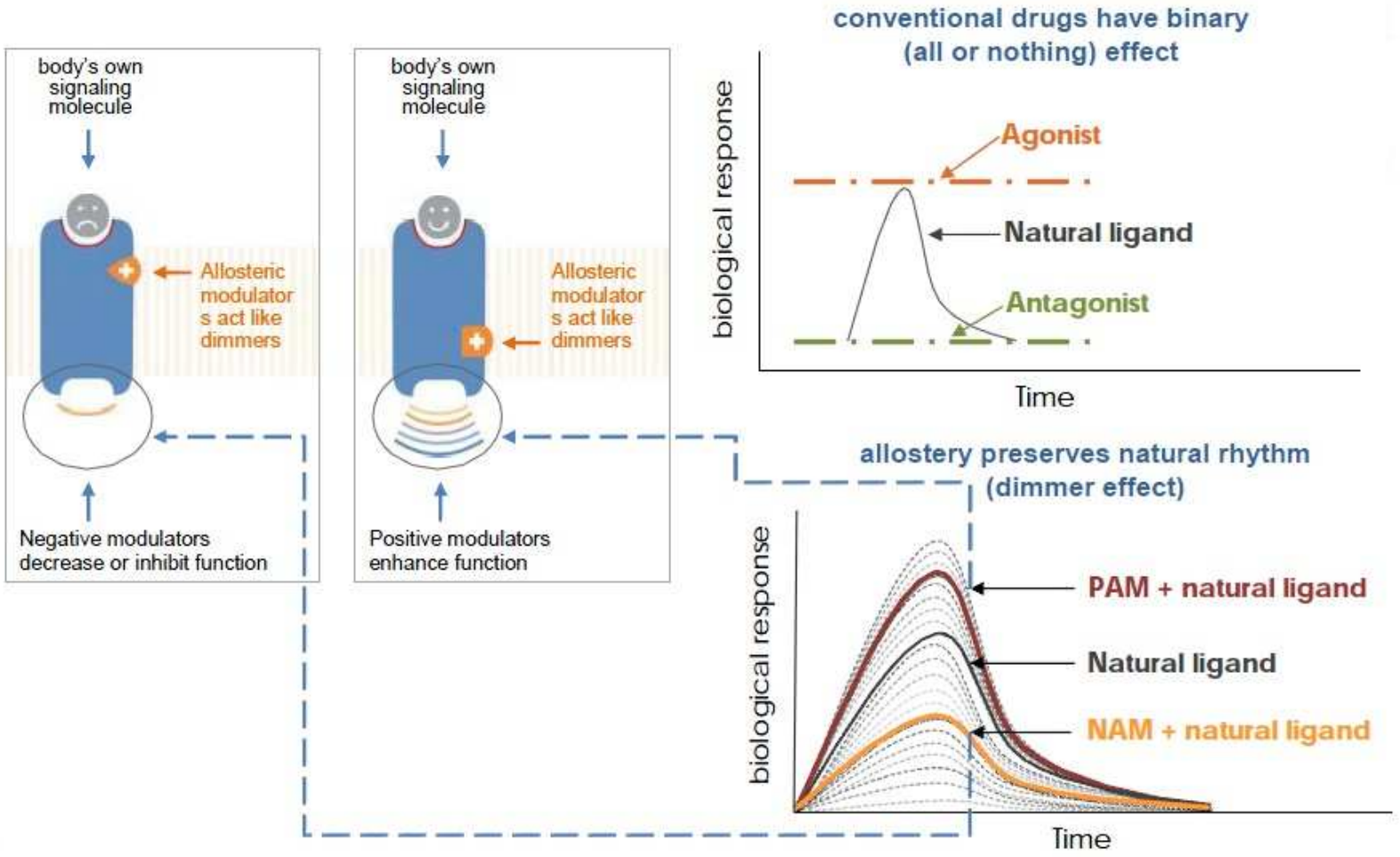
- **Deux études de phase III visant à évaluer la bitopertine pour le traitement des symptômes négatifs prédominants persistants de la schizophrénie n'ont pas atteint leurs critères d'évaluation primaire; une troisième étude est en cours.**
- **Trois études de phase III évaluant la bitopertine pour le traitement de symptômes de la schizophrénie contrôlés de façon sous-optimale sont en cours.**

- Annonce Avril 2014 ~ arrêt des études dans la schizophrénie pour la bitopertine (1 étude poursuivie ; après pourtant des résultats en Ph II…),
- Poursuite des investigations dans le TOC en Août 2014 en Phase II

= NCT01674361 : « **A Study of Bitopertin (RO4917838) in Combination With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder** » = Août 2012 – Novembre 2014 ;

Arms	Assigned Interventions
Experimental: A: Bitopertin 30 mg	Drug: bitopertin 30 mg (Arm A) or 10 mg (Arm B) orally daily, 16 weeks
Experimental: B: Bitopertin 10 mg	Drug: bitopertin 30 mg (Arm A) or 10 mg (Arm B) orally daily, 16 weeks
Experimental: C: Placebo	Drug: placebo orally daily, 16 weeks

Régulation glutamatergique…**via les récepteurs métabotropiques**



Régulation glutamatergique…**via les récepteurs métabotropiques**

Groupe de modulateurs métabotropiques	Produits	Nom générique	Laboratoire	**Indications de développement**
***Groupe II* (récepteurs mGluR2 et mGluR3)**	LY 341495		Eli Lilly	Effets antidépresseurs en préclinique
	BCI838 (prodrogue du MGS039, métabolite BCI632) **BCI540**		BrainCells	Phase I : composé bien toléré, passage en Phase II Phase II : “dépression avec anxiété”
	Plusieurs NAMs : RO449153RO4 432717 **RO 4995819**		Hoffman-La Roche	Phase II : ARTDeCo Study: A Study of RO4995819 in Patients With Major Depressive Disorder And Inadequate Response to Ongoing Antidepressant Treatment

Régulation glutamatergique…
via les récepteurs métabotropiques : ex. de l'ADX71149

Addex announces positive data from phase IIa study of ADX71149 in patients with MDD

Geneva, Switzerland
Tuesday, February 11, 2014

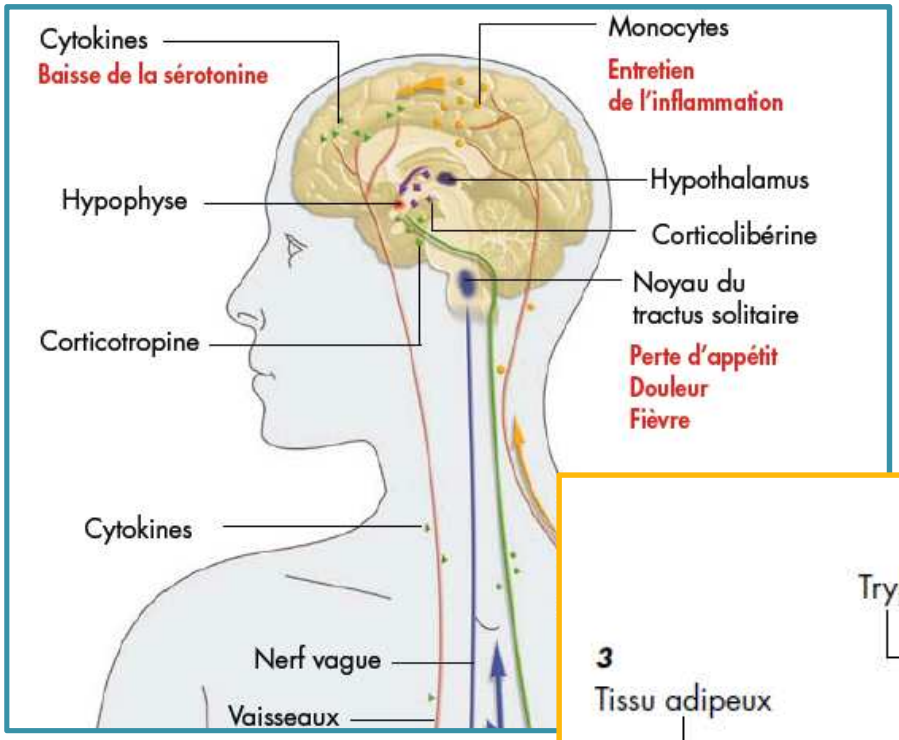
- **Etude clinique de phase IIa de l'ADX71149 (PAM mGluR2/3) dans la « dépression anxieuse »**
- Dans l'ensemble, l'ADX71149 a été bien toléré
- Efficacité évaluée avec sous-échelle d'anxiété d'Hamilton (HAM-A6) : ADX71149 n'est pas significativement différent du placebo
- Absence d'efficacité sur le critère de jugement principal, mais signaux d'efficacité sur :
  - plusieurs mesures d'anxiété (HDRS17 Hamilton Depression Rating Scale – 17 items, facteurs de somatisation/anxiété, IDS-C30 Inventory of Depressive Symptoms-Clinician rated, sous échelle d'anxiété)
  - sur toutes les mesures de la dépression (HDRS17, HAM-D6 et IDS-C30).

⇒ Publication à venir.

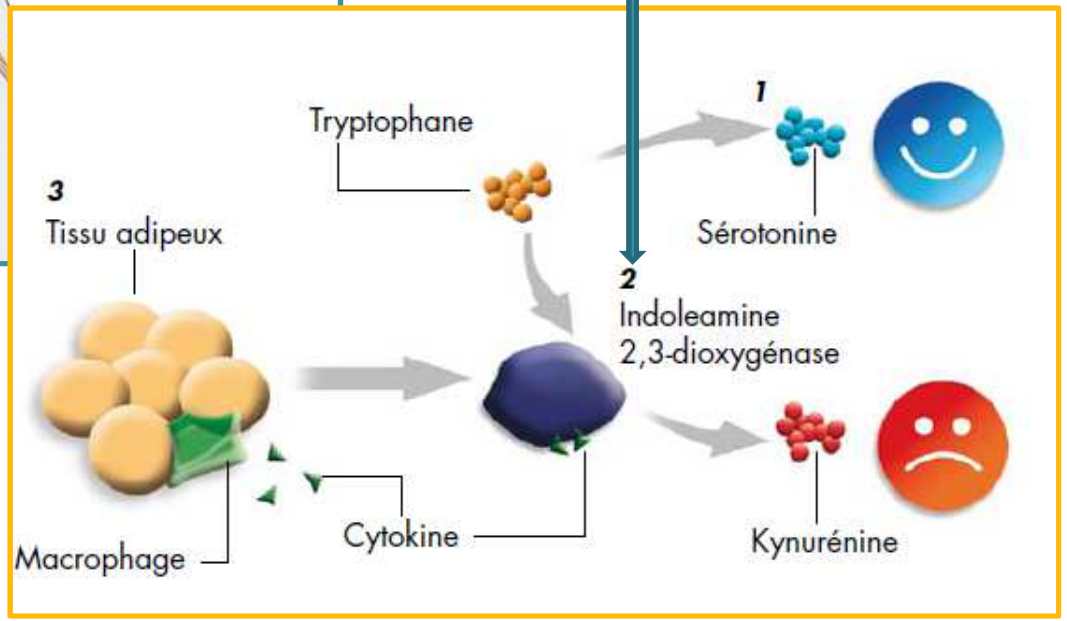
⇒ Interruption du développement de l'ADX71149 dans la « dépression anxieuse ».

⇒ Exploration dans d'autres indications possible…

Régulation cytokinergique et kynuréninergiques…
Psychoneuroimmunologie et hypothèse neuroinflammatoire de la dépression



Recherche d'inhibiteurs de cette voie ?



D'après Capuron & Castanon, 2014

SYNTHESE

- L’axe GABAergique…éternellement prometteur ?

De la complexité de la recherche d’un agoniste $\alpha 2$ sélectif…

…à la perspective des ligands des TSPO.

- L’incontournable théorie « monoaminergique »…

De la complexité de la recherche sur les TRI…

…à la commercialisation d’un nouvel IRS (vortioxétine)

- Des théories alternatives à suivre …

De l’axe HPA à la modulation glutamatergique…garder l’espoir de traitements innovants…

Merci pour votre attention …

Une autre interrogation ?

Connaît on bien les molécules que nous utilisons ?

Ex des ISRS :

- capables d'augmenter le taux d'allopregnanolone d'une manière dose et temps dépendante (Uzunov et al., 1996).

⇒ accumulation de preuves pharmaco sur le lien régulation de la neurostéroïdogenèse / efficacité des ISRS

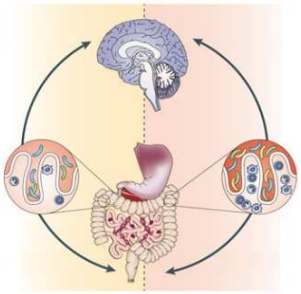
⇒ fluoxétine / paroxétine à reclasser dans un groupe intitulé « stimulants sélectifs de la neurostéroïdogenèse » (Pinna et al., 2006) ?

- effets positifs sur le « statut oxydant » bien démontrés pour la fluoxétine (Zafir et al., 2007 ; Novio et al., 2011) et la venlafaxine (Eren et al, 2007 ; Kumar et al., 2010), tandis que la paroxétine est reconnue de longue date pour ses propriétés d'inhibiteurs des NOS (Finkel et al., 1996)…

⇒ Régulation antioxydante du SNC par les ISRS ?

Probiotiques :
La restauration de l'interface peut-elle avoir des effets centraux ?

REVIEWS



Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour

John F. Cryan[1,2] and Timothy G. Dinan[1,3]

NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 13 | OCTOBER 2012 | 701

© 2012 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

73. Messaoudi, M. *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br. J. Nutr.* **105**, 755–764 (2011).

One of the first human studies assessing the psychotropic-like effects of probiotics.

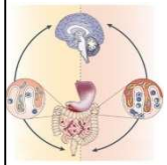
ETAP
etap-lab.com
Pharmacology - Cancerology - Nutrition

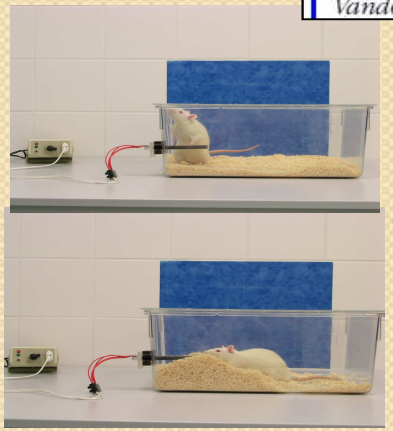
British Journal of Nutrition (2011), **105**, 755–764
doi:10.1017/S0007114510004319
© The Authors 2010

Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects

Michaël Messaoudi[1]*, Robert Lalonde[2], Nicolas Violle[1], Hervé Javelot[3], Didier Desor[4], Amine Nejdi[1], Jean-François Bisson[1], Catherine Rougeot[5], Matthieu Pichelin[6], Murielle Cazaubiel[6] and Jean-Marc Cazaubiel[6]

[1]*ETAP-Ethologie Appliquée, Département de neuropsychopharmacologie 13 rue du Bois de la Champelle, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France*





- Probiotiques étudiés R0052 & R0175

- Chez le rat : diminution de l'anxiété dans l'EDC (250mg/j pdt 14 jours)

- Présentation étude chez l'homme :
  Essai clinique, avec volontaires sains
  - étude en double aveugle
  - contrôlée vs placebo
  - randomisée en groupes parallèles

  = avec administration pendant 30 jours (probiotiques = 1.5gr/j pdt 30 jours)

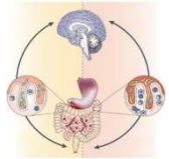
  55 sujets dans l'étude
  Exclusion sur pathologies organiques/psy, traitements psy, etc…

British Journal of Nutrition (2011), **105**, 755–764 doi:10.1017/S0007114510004319
© The Authors 2010

Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects

Michaël Messaoudi[1]*, Robert Lalonde[2], Nicolas Violle[1], Hervé Javelot[3], Didier Desor[4], Amine Nejdi[1], Jean-François Bisson[1], Catherine Rougeot[5], Matthieu Pichelin[6], Murielle Cazaubiel[6] and Jean-Marc Cazaubiel[6]

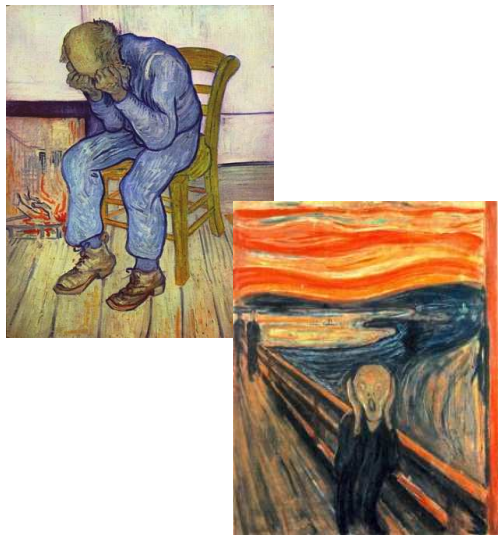
[1]*ETAP-Ethologie Appliquée, Département de neuropsychopharmacologie 13 rue du Bois de la Champelle, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France*



- Résultats : atténuation de la « détresse psychologique » chez les volontaires (meilleur gestion du stress quotidien) ;
  - HSCL-90 (Hopkins Symptom Checklist) indice global de gravité, $P<0.05$; somatisation, $P<0.05$; dépression, $P<0,05$, et colère-hostilité, $P<0.05$),
  - HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) (score HADS global, $P<0.05$ et HADS-anxiété, $P<0.06$),
  - CCL (Coping Checklist) (résolution de problèmes, $P<0.05$),
  - Niveau cortisol libre sur 24h ($P<0.05$).

ANNEXES

Traitements des troubles anxio-dépressifs



L’existant

Traitements des troubles anxio-dépressifs. L'existant.

- Troubles anxieux :
  - Traitements actuels en France :

Anxiolytiques	benzodiazépines, buspirone, hydroxyzine, étifoxine, captodiame
Antidépresseurs	ISRS, IRSNa et imipraminiques
Autres	Prégabaline (TAG), Neuroleptiques : halopéridol, sulpiride et cyamémazine (anxiété en 2ème intention)

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition 4th Ed. American Psychiatric Publishing: Washington, DC, 2000.
Gelder M, Mayou R, Geddes J. Psychiatry, 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press, 2005 p. 75.

Traitements des troubles anxio-dépressifs. L'existant.

- Troubles anxieux :

Traitement de référence de l'anxiété aiguë :

- Benzodiazépines,
- « Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes »,
- Limite de prescription à 12 semaines.

Traitement des troubles anxieux chroniques

		TOC	Trouble panique (AP / TP)		Trouble « anxiété sociale » (phobie sociale)	TAG	SSPT
			Prévention AP	TP (avec ou ss ag.)			
ISRS	Paroxétine	■		■	■	■	■
	Citalopram		■				
	Escitalopram	■		■	■	■	
	Fluoxétine	■					
	Fluvoxamine	■					
	Sertraline	■		■	■		■
IRSNa	Venlafaxine			■	■	■	
	Duloxétine					■	
Imipraminiques	Clomipramine	■	■				

Traitements des troubles anxio-dépressifs. L'existant.

- Dépression :
  - Traitements actuels :

Antidépresseurs	ISRS, IRSNa, imipraminiques, IMAO, sédatifs (miansérine, mirtazapine [antihistaminiques], agomélatine [mélatoninomimétique])
Autres	Neuroleptiques : quétiapine, cyamémazine, lévomépromazine (traitements adjuvant)

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition 4th Ed. American Psychiatric Publishing: Washington, DC, 2000.
Prins J, Olivier B, Korte SM. Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. Expert Opin Investig Drugs. 2011;20(8):1107-30.

Traitements des troubles anxio-dépressifs. L'existant.

- Troubles anxieux :
  - « Peur déraisonnable » aboutissant à une interférence significative, permanente ou discontinue, dans la vie quotidienne
    (APA, 2000 ; Gelder et al., 2005)
  - Sous-types les plus communs :
    - Trouble anxieux généralisé (TAG),
    - Trouble panique (TP),
    - Phobies (dont « anxiété sociale »),
    - Trouble obsessionnel-compulsif (TOC),
    - Syndrome de stress post-traumatique (SSPT).
  - Traitements actuels en France :

Anxiolytiques	benzodiazépines, buspirone, hydroxyzine, étifoxine, captodiame
Antidépresseurs	ISRS, IRSNa et imipraminiques
Autres	Prégabaline (TAG), Neuroleptiques : halopéridol, sulpiride et cyamémazine (anxiété en 2ème intention)

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition 4th Ed. American Psychiatric Publishing: Washington, DC, 2000.
Gelder M, Mayou R, Geddes J. Psychiatry, 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press, 2005 p. 75.

Traitements des troubles anxio-dépressifs. L'existant.

- Troubles anxieux :

Traitement de référence de l'anxiété aiguë :

- Benzodiazépines,
- « Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes »,
- Limite de prescription à 12 semaines.

Traitement des troubles anxieux chroniques

		TOC	Trouble panique (AP / TP)		Trouble « anxiété sociale » (phobie sociale)	TAG	SSPT
			Prévention AP	TP (avec ou ss ag.)			
ISRS	Paroxétine	■		■	■	■	■
	Citalopram		■				
	Escitalopram	■		■	■	■	
	Fluoxétine	■					
	Fluvoxamine	■					
	Sertraline	■		■	■		■
IRSNa	Venlafaxine			■	■	■	
	Duloxétine					■	
Imipraminiques	Clomipramine	■	■				

Traitements des troubles anxio-dépressifs. L'existant.

- Dépression :
  - Episode dépressif majeur : durée minimale de deux semaines et obligatoirement une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir (anhédonie)

    (DSM IV-TR, American Psychiatric Association, 2000)
  - 2 grands sous-types :
    - Dépression mélancolique : pertes de poids et d'appétit, insomnies, agitation psychomotrice, anxiété, hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire
    - Dépression atypique : augmentation de l'appétit et du poids, asthénie avec hypersomnie, ralentissement psychomoteur, léthargie, hypoactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire

    (Prins et al., 2011)

  - Traitements actuels :

Antidépresseurs	ISRS, IRSNa, imipraminiques, IMAO, sédatifs (miansérine, mirtazapine [antihistaminiques], agomélatine [mélatoninomimétique])
Autres	Neuroleptiques : quétiapine, cyamémazine, lévomépromazine (traitements adjuvant)

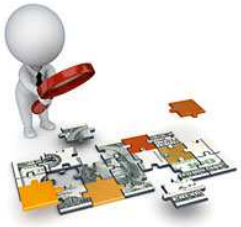
American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition 4th Ed. American Psychiatric Publishing: Washington, DC, 2000.
Prins J, Olivier B, Korte SM. Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. Expert Opin Investig Drugs. 2011;20(8):1107-30.

Traitements des troubles anxio-dépressifs. Les perspectives.

- Perspectives :
  - L'incontournable théorie « monoaminergique »…

Classe pharmacologique	Molécules en développement	Perspectives de développement	
		Troubles anxieux	Dépression
Inhibiteurs triples de la recapture	Ex. : amitifadine, tédatioxétine		✔
Les « nouveaux » « classiques » (IRS, IRSNa ou atypiques)	Ex. : trazodone, vilazodone, vortioxétine	✔	✔
Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques	- Antagonistes 5-HT_{1A} (WAY100635) - Antagonistes 5-HT_{2C} (SB242084) - Antagonistes 5-HT_6 et 5-HT_7 (SB-399885 ; SB269970)	✔ ✔ ✔	 ✔ ✔

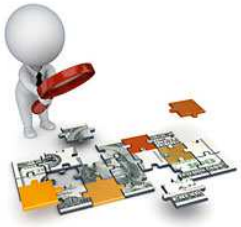
Traitements des troubles anxio-dépressifs. Les perspectives.



- Perspectives :
  - L'axe GABAergique…éternellement prometteur ?

Système concerné	Classes pharmacologiques	Perspectives de développement	
		Troubles anxieux	Dépression
Système GABAergique et neurostéroïdes	- Ligands des sous-unités α_2/α_3 des récepteurs $GABA_A$	✔	
	- Ligands des TSPO	✔	+/-

Traitements des troubles anxio-dépressifs. Les perspectives.



- Perspectives :
  - Des théories alternatives à suivre …

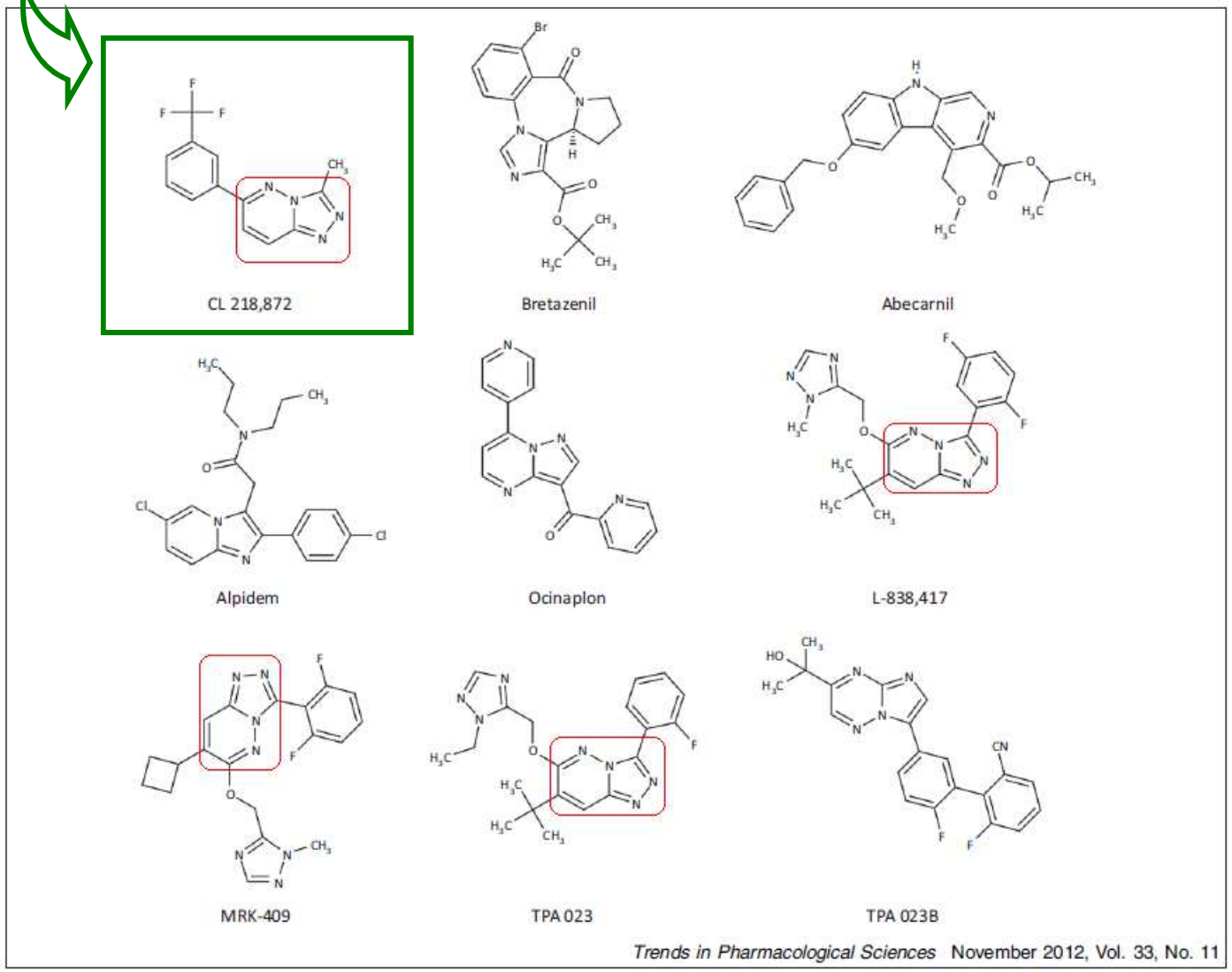
Système concerné	Classes pharmacologiques	Perspectives de développement	
		Troubles anxieux	Dépression
Axe hypothalomo-hypophysaire	- Antagonistes de CRH_1 et CHR_2 - Antagoniste des récepteurs V1b de l'AVP	✔	✔ ✔
Système glutamatergique	- Modulateurs des récepteurs ionotropiques et des groupes I, II et III des mGluRs	✔	✔

Traitements des troubles anxio-dépressifs

- Nouvelles perspectives de traitement :
  - Des théories alternatives prometteuses :

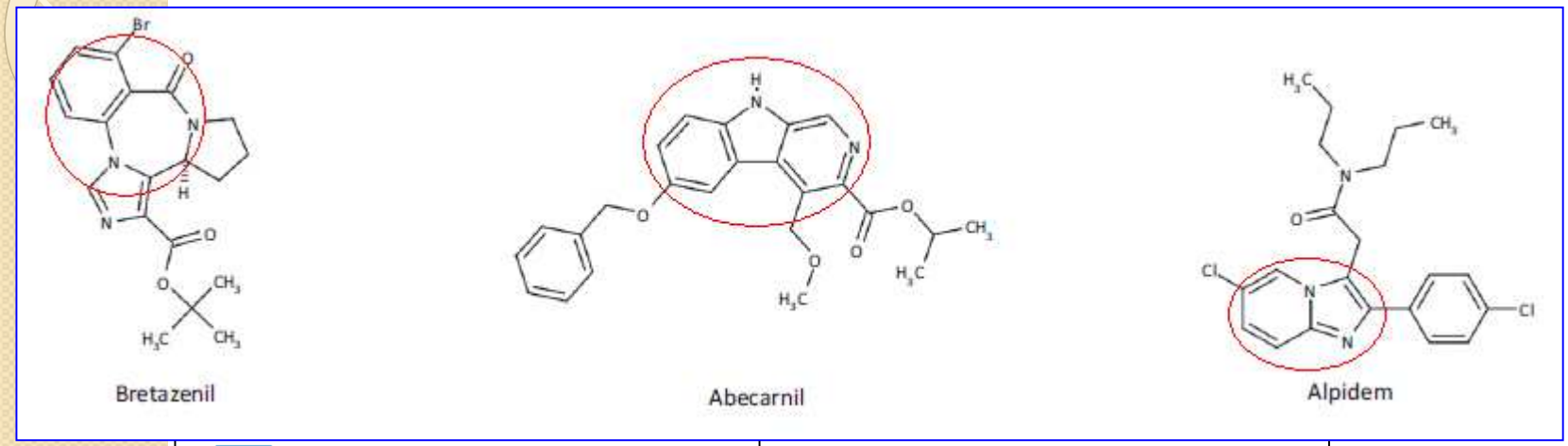
Système concerné	Classes pharmacologiques	Perspectives de développement	
		Troubles anxieux	Dépression
Régulateurs des rythmes biologiques	- Agoniste des récepteurs mélatoninergiques	✔	✔
Régulateurs du stress oxydant	- Acides gras essentiels - Inhibiteurs des NOS	✔ ✔	✔ ✔
Psychoneuro-immunologie	Recherche sur : - Voies cytokinergiques, - Voies kynuréninergiques, - L'axe intestin-cerveau		✔ ✔ ✔

1ère triazolopyridazine synthétisée (Lippa, 1979) = démonstration précoce que le récepteur des BZD est « hétérogène » et « accepte » d'autres structures chimiques…



Lippa, A.S. et al. (1979) Synthetic non-benzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors – probe for investigating neuronal substrates of anxiety. Pharmacol. Biochem. Behav. 11, 99–106

1ère vague de déception (1985-2000)



Roche

- BZD avec profil pharmaco original (ago part. $\alpha_{1,2,3,4,5,6}$ vs $\alpha_{1,2,3,5}$)

- Efficacité TAG et TP, mais sédatif +++ aux doses anxiolytiques (0.2-0.5mg)
(non observé en préclinique chez rongeur et primate)

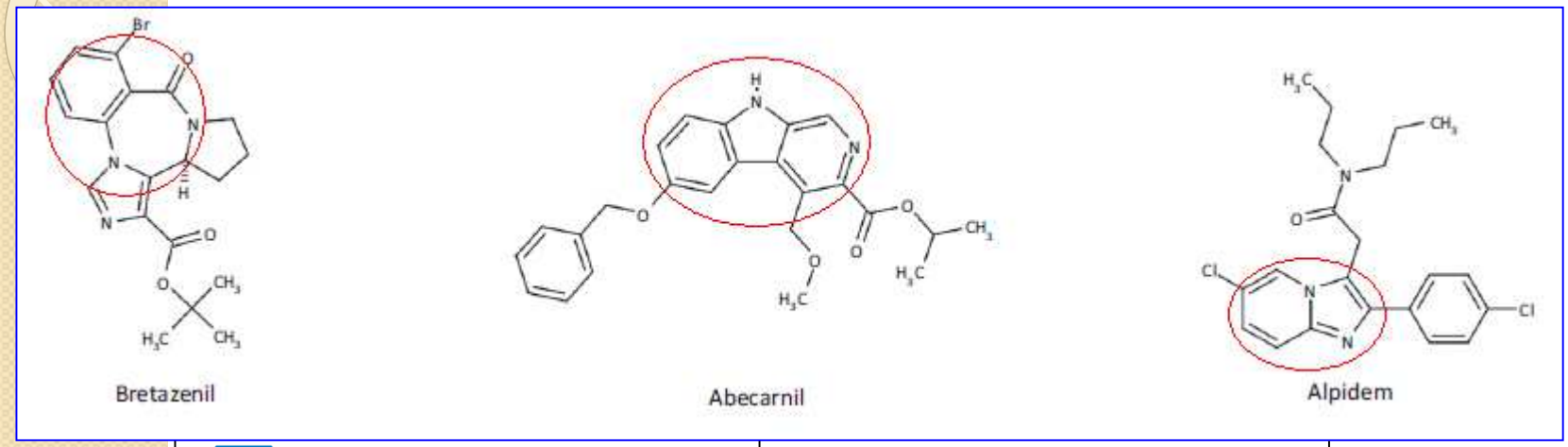
SCHERING

- β-carboline (ago complet $\alpha_{1,3}$ et ago part. $\alpha_{2,5}$)
- Evaluation clinique décevante en terme d'efficacité & d'effets indésirables (comparables aux BZD)

SYNTHELABO

- Imidazopyridine (analogue structural du zolpidem, mais propriétés pharmacologiques différentes du zolpidem et des BZD)
- Evaluation clinique : efficacité anxiolytique dans le TAG et peu d'effets indésirables par rapport au BZD (relaxation musculaire et fatigue rare => perturbations psychomotrices à seulement 2 à 8 x les doses anxiolytiques recommandées)
- Commercialisation sous ANANXYL® 1991-1995 : arrêt pour des cas d'hépatites sévères (1 mort + plusieurs transplantations)

1ère vague de déception (1985-2000)



Roche

- BZD avec profil pharmaco
- Efficacité TAG et TP, mais sédatif +++ aux doses anxiolytiques

SCHERING

- β-carboline
- Evaluation clinique décevante en terme d'efficacité & d'effets indésirables

SYNTHELABO

- Imidazopyridine
- Evaluation clinique : efficacité anxiolytique dans le TAG et peu d'effets indésirables par rapport au BZD
- Commercialisation sous ANANXYL®
1991-1995 : arrêt pour des cas d'hépatites sévères (1 mort + plusieurs transplantations)

2ème vague de déception (2000-2014) ? (1)

Triazolopyridazines : **MRK-409 / TPA023 (MK0777) / & L-838417** **Imidazotriazine : TPA023B** **Benzimidazole : NS11394** **Agonistes partiels α_2/α_3 (ou agonistes partiels $\alpha_2/\alpha_3/\alpha_5$)** MSD	**3 composés agonistes α_2/α_3 « sélectifs » (sauf MRK409 faible activité d'agoniste α_1) :** **En préclinique** propriétés anxiolytiques, non sédatives chez les rongeurs et le primate. **En clinique :** ⇒ sédation avec **MK409** à faible dose, ⇒ **TPA023** : 1ers essais (volontaires sains – phase I) : comparable au lorazépam, mais beaucoup moins d'effets secondaires sur : cognition, mémoire, vigilance, coordination (de Haas et al., 2007) Phase II : 3 études dans TAG, significativement > placebo, sans sédation. Développement interrompu en raison d'effets indésirables oculaires en préclinique dans des études à long terme (cataracte) (Möhler, 2011), ⇒ **L-838417 et NS11394** : Propriétés anxiolytiques démontrée initialement (Mirza et al., 2008 ; McKernan et al., 2000) ; remis en cause plus récemment (Hofman et al., 2012) ou propriétés observées dans des conditions expérimentales spécifiques (Morales et al., 2013)
NSD/AN721 puis AN363 **Agonistes partiels α_2/α_3** **Composés NeuroSearch puis Saniona** saniona NEUROSEARCH	NSD/AN721 abandonné au profit de **AN363** (meilleure tolérance supposée). Juillet 2014 début du développement préclinique dans les douleurs neuropathiques. Phase 1 espérée en 2016 (info lab Saniona, July 4, 2014)

2ème vague de déception (2000-2014) ? (2)

Pyrazolopyrimidines : agonistes partiels $\alpha_2/\alpha_3/\alpha_5$ / ~ ago complet α_1

Ocinaplon

Divaplon, Fasiplon (développement années 90)

Zaneplon, indiplon, lorediplon (H)

- Préclinique : action anxiolytique avec des effets indésirables seulement aux doses les plus élevées (vérifié chez rongeur et primate) (Lippa et al., 2005)

- Clinique : bien toléré 90 à 270mg/j (sans effets indésirables type BZD)

⇒ Essai de Phase II : Essai double aveugle versus placebo multicentrique sur 4 semaines dans le TAG avec amélioration significative sur HAM-A (réduction moy de 12.9 points sur HAM-A fin d'étude) (Czobor et al., 2010),
⇒ Essai de Phase III : Essai double aveugle versus placebo multicentrique sur 4 semaines (60 et 120mg d'ocinaplon) dans le TAG : arrêté après inclusion de 200 patients :

= cas d'anomalies de la fonction hépatique observés chez un petit nombre de patients (un patient avec une élévation importante des enzymes hépatiques secondairement normalisée.

=> compte tenu des obstacles réglementaires déclenchés par ces événements : interruption du développement de l'ocinaplon (nombreuses études de toxicologie précliniques qui ne donnaient pas de signes avant-coureurs d'une atteinte hépatique).

Références

Hofmann M, Kordás KS, Gravius A, Bölcskei K, Parsons CG, Dekundy A, Danysz W, Dézsi L, Wittko-Schneider IM, Sághy K, Gyertyán I, Horváth C. Assessment of the effects of NS11394 and L-838417, α2/3 subunit-selective GABA(A) [corrected] receptor-positive allosteric modulators, in tests for pain, anxiety, memory and motor function. Behav Pharmacol. 2012;23(8):790-801.

Mirza NR, Larsen JS, Mathiasen C, Jacobsen TA, Munro G, Erichsen HK, Nielsen AN, Troelsen KB, Nielsen EØ, Ahring PK. NS11394 [3'-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile], a unique subtype-selective GABAA receptor positive allosteric modulator: in vitro actions, pharmacokinetic properties and in vivo anxiolytic efficacy. J Pharmacol Exp Ther. 2008;327(3):954-68.

McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, Sur C, Wafford KA, Atack JR, Farrar S, Myers J, Cook G, Ferris P, Garrett L, Bristow L, Marshall G, Macaulay A, Brown N, Howell O, Moore KW, Carling RW, Street LJ, Castro JL, Ragan CI, Dawson GR, Whiting PJ. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype. Nat Neurosci. 2000;3(6):587-92.

Morales M, Varlinskaya EI, Spear LP. Anxiolytic effects of the GABA(A) receptor partial agonist, L-838,417: impact of age, test context familiarity, and stress. Pharmacol Biochem Behav. 2013;109:31-7.

de Haas SL, de Visser SJ, van der Post JP, de Smet M, Schoemaker RC, Rijnbeek B, Cohen AF, Vega JM, Agrawal NG, Goel TV, Simpson RC, Pearson LK, Li S, Hesney M, Murphy MG, van Gerven JM. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of TPA023, a GABA(A) alpha(2,3) subtype-selective agonist, compared to lorazepam and placebo in healthy volunteers. Journal of Psychopharmacology. 2007 Jun;21(4):374-83.

Möhler H. The rise of a new GABA pharmacology. Neuropharmacology. 2011 Jun;60(7-8):1042-9.

Skolnick P. Anxioselective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail. Trends Pharmacol Sci. 2012 Nov;33(11):611-20.

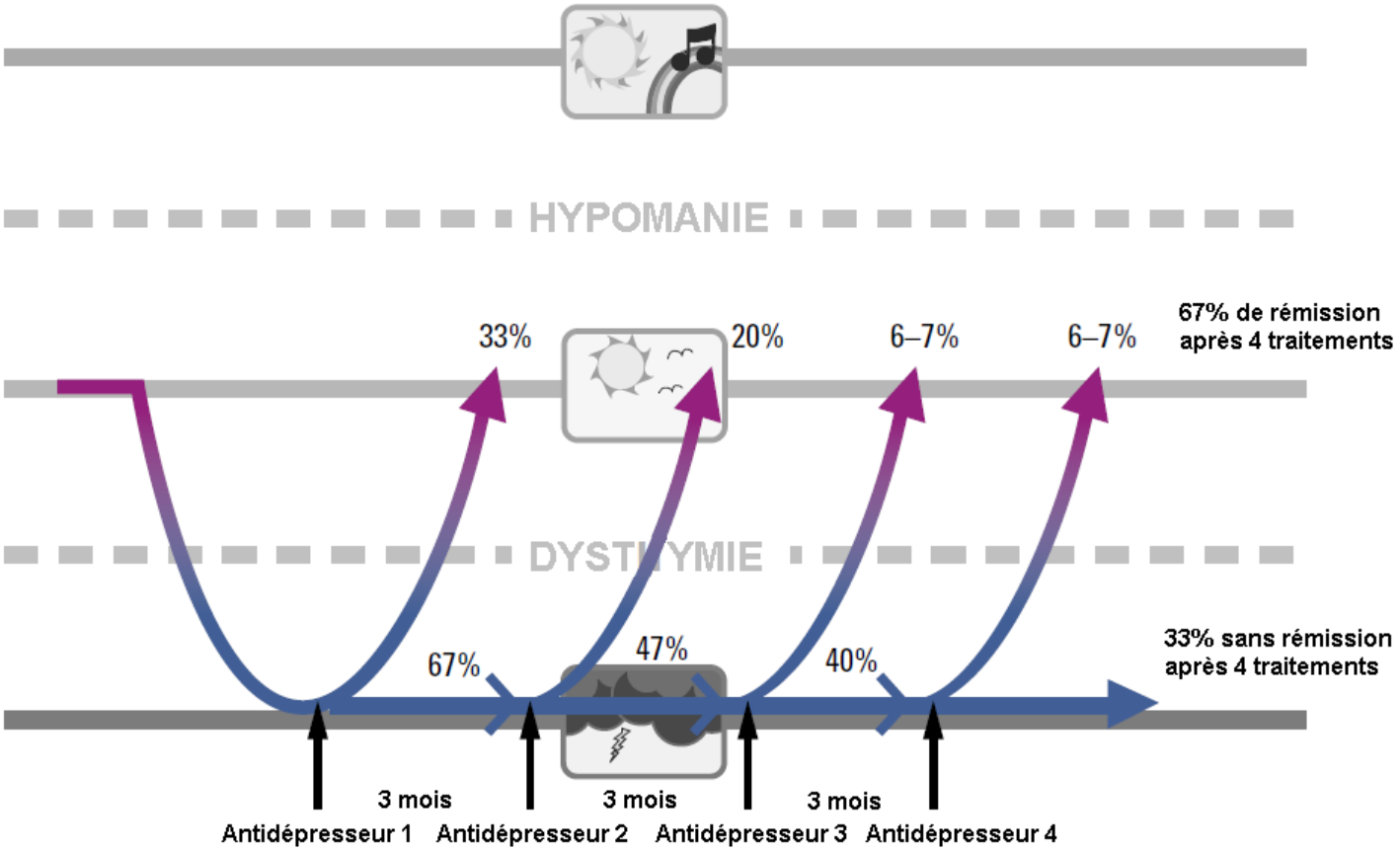
Saniona nominates AN363 for preclinical development Press release, July 4, 2014.

Lippa A, Czobor P, Stark J, Beer B, Kostakis E, Gravielle M, Bandyopadhyay S, Russek SJ, Gibbs TT, Farb DH, Skolnick P. Selective anxiolysis produced by ocinaplon, a GABA(A) receptor modulator. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 17;102(20):7380-5.

Czobor P, Skolnick P, Beer B, Lippa A. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study of efficacy and safety of ocinaplon (DOV 273,547) in generalized anxiety disorder. CNS Neurosci Ther. 2010 Apr;16(2):63-75.

L'incontournable théorie « monoaminergique »…

- Un constat :



Stahl SM. *CNS Spectr.* Vol 15, No 2. 2010.

Stahl SM. Enhancing outcomes from major depression: using antidepressant combination therapies with multifunctional pharmacologic mechanisms from the initiation of treatment. CNS Spectr. 2010;15(2):79-94.

Régulation de l'axe hypothalomo-hypophysaire

Status	Product	Generic Name	Company	Originator	Indication Summary
Phase II	**SSR 125543**	-	Sanofi-Aventis	Sanofi-Synthélabo	Depression [Phase II]; Post-traumatic stress disorder [Phase II]; Generalised anxiety [Phase I]
	GW 876008	**Emicerfont**	GSK + Neurocrine Biosciences	Neurocrine Biosciences	Social anxiety disorder [Phase II]; Irritable bowel syndrome (IBS) [Phase II]; Depression [Abandoned - Phase II]
	GSK 561679	**Verucerfont**	GSK + Neurocrine Biosciences	Neurocrine Biosciences	Depression [Phase II]; Generalised anxiety [Phase II]; Irritable bowel syndrome (IBS) [Abandoned - Phase I]
Phase I	**GSK 586529**	-	GSK + Neurocrine Biosciences	Neurocrine Biosciences	Depression [Phase I]; Generalised anxiety [Phase I]; Irritable bowel syndrome (IBS) [Phase I]

Régulation de l'axe hypothalomo-hypophysaire

Status	Abandon date	Product	Generic Name	Company	Originator	Indication Summary
Abandoned – Phase II	**2008**	BMS-562086	**Pexacerfont**	BMS	BMS	Generalised anxiety [Abandoned - Phase II]; Depression [Abandoned - Phase II]; Irritable bowel syndrome (IBS) [Abandoned - Phase II]
	2008	ONO-2333Ms	-	Ono Pharma.	Ono Pharmaceutical	Depression [Abandoned - Phase II]; Generalised anxiety [Abandoned - Unclassified]
	-	DPC-368	-	BMS	DuPont Pharmaceuticals	Depression [Abandoned - Phase II]; Generalised anxiety [Abandoned - Unclassified]
Abandoned – Phase I	**2000**	NBI-30775	-	Johnson & Johnson + Neurocrine Biosciences	Neurocrine Biosciences	Depression [Abandoned - Phase II]; Generalised anxiety [Abandoned - Unclassified]

Régulation glutamatergique…**via les récepteurs métabotropiques**

Groupe de modulateurs métabotropiques	Produits	Nom générique	Laboratoire	**Indications de développement**
***Groupe I* (récepteurs mGluR1 et mGluR5)**	LY 354740	Eglumegad	BMS	Trouble panique et TAG Eglumegad : faible biodisponibilité orale passage sous prodrogue LY544344, mais convulsivant en préclinique [interruption essai clinique]
	AZD 2066		Astra-Zeneca	Dépression et douleur neuropathiques – Phase II : arrêt de développement pour des problèmes de tolérance (EI psy).
	RG7090 (RO 4917523)		Roche	2 études de phase II chez les personnes atteintes du syndrome de l'X fragile: • Fragxis : innocuité / efficacité 183 adultes et ado. • FoXtail : innocuité 47 enfants de 5 - 13 ans => Communiqué Roche 08/09/14 : arrêt de développement suite résultats négatifs.

Régulation glutamatergique…**via les récepteurs métabotropiques**

Groupe de modulateurs métabotropiques	Produits	Nom générique	Laboratoire	**Indications de développement**
***Groupe II* (récepteurs mGluR2 et mGluR3)**	LY 341495		Eli Lilly	Effets antidépresseurs en préclinique
	BCI838 (prodrogue du MGS039, métabolite BCI632) **BCI540**		BrainCells	Phase I : composé bien toléré, passage en Phase II Phase II : “dépression avec anxiété”
	Plusieurs NAMs : RO449153RO4 432717 **RO 4995819**		Hoffman-La Roche	Phase II : ARTDeCo Study: A Study of RO4995819 in Patients With Major Depressive Disorder And Inadequate Response to Ongoing Antidepressant Treatment

Addex announces positive data from phase IIa study of ADX71149 in patients with MDD

Geneva, Switzerland
Tuesday, February 11, 2014

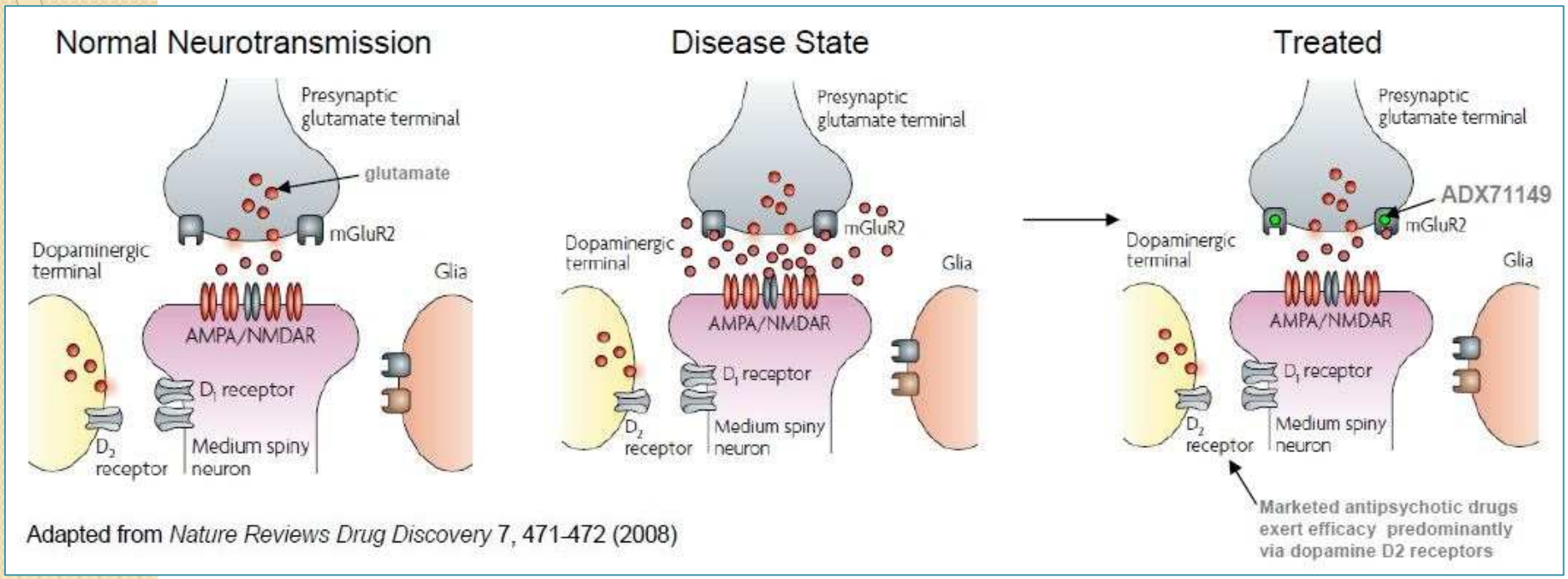
- étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée vs placebo,
- adultes atteints d'un trouble dépressif majeur avec des symptômes anxieux importants.
- L'objectif principal était d'évaluer ;
  - l'efficacité (évaluation par variations sur une sous-échelle en 6 items de l'échelle d'anxiété d'Hamilton (HAM-A6),
  - la sécurité globale et la tolérance

= d'un traitement d'appoint par ADX71149 vs placebo chez des sujets souffrant d'un TDM avec des symptômes d'anxiété traité avec un ISRS ou IRSN.

- Les critères secondaires comprenaient les évaluations de l'humeur dépressive (HDRS17; IDS-C30, HAM-D6), et de l'anxiété (HAM-A-14; HDRS17 facteur d'anxiété / somatisation, IDS-C30 sous-échelle d'anxiété).
- L'étude se compose de trois phases :
  - une phase de sélection de 2 semaines,
  - une phase de traitement en double aveugle de huit semaines (deux périodes de traitement de quatre semaines),
  - et un post-traitement de deux semaines
- Posologie :
  - Dose initiale 25 à 50mg bid,
  - Augmentation de 50 mg à 150 mg bid
- Sur les 121 sujets, 100 (82,6%) ont terminé les huit semaines de traitement.

Addex announces positive data from phase IIa study of ADX71149 in patients with MDD

Geneva, Switzerland
Tuesday, February 11, 2014



Adapted from *Nature Reviews Drug Discovery* 7, 471-472 (2008)

Références

Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013;263(5):367-77.

Données actualisées avec les informations des laboratoires.

Neurogenèse et facteurs neurotrophiques

- dysfonctionnements de la neuroplasticité : rôle primordial dans l'apparition et la chronicité de la dépression (Kiss, 2008).

- BDNF (« *Brain-Derived Neurotrophic Factor* ») = module la neuroplasticité (augmente la survie des protéines cellulaires responsables du maintien et de la prolifération des neurones dans le SNC (Frodl et al., 2007 ; Peng et al., 2008)).

  - Les niveaux de BDNF sont ainsi diminués dans l'hippocampe des patients déprimés Dwivedi et al., 2003)

  ⇒ **faible taux de BDNF pourrait être :**

  ⇒ **un facteur prédisposant ou précipitant d'un trouble dépressif**

  ⇒ **ou plutôt un élément de résistance potentielle aux traitements antidépresseurs actuels**

  (Ibarguen-Vargas et al., 2009 ; Chopra et al., 2011 ; Duman et Monteggia, 2006).

d'après les données du Laboratoire Ardix - Servier

Modifications de certaines zones cérébrales

Altérations de la neuroplasticité

Augmentation de la vulnérabilité des patients déprimés

Symptômes dépressifs

Anxiété

Troubles cognitifs

Augmentation du risque de rechutes et de récidives

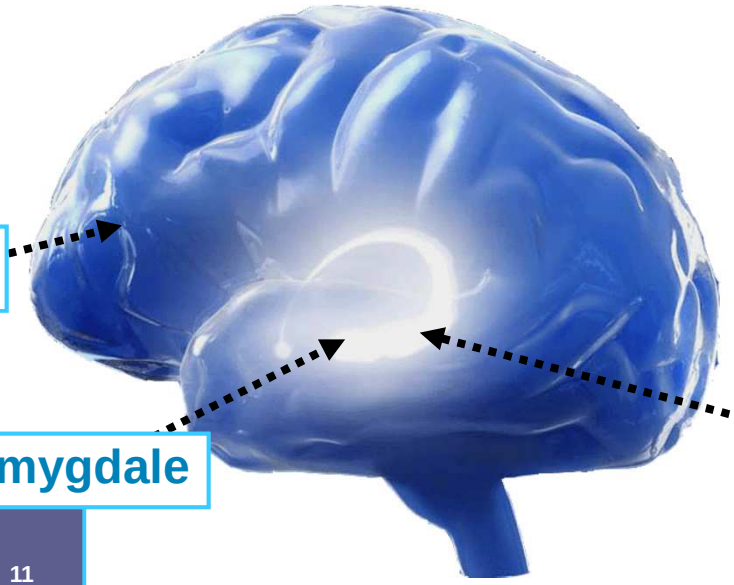
Neuroplasticité

Capacité des neurones à se modifier et se remodeler tout au long de la vie en réponse à une variation de l'environnement

Modifications structurales et fonctionnelles
chez les patients déprimés

Cortex Préfrontal

↓ Volume [4]
↓ Neurogenèse [5,6]
↓ Nombre de cellules gliales [5,6,7]
Modifications du flux sanguin et du métabolisme du glucose [8]



Amygdale

↑ puis ↓ Volume [9,10]
↓ Nombre de cellules gliales [11]
Modifications du flux sanguin et du métabolisme du glucose [8]

Hippocampe

↓ Volume [1,2]
↓ Neurogenèse [3]

1. Sheline et al., 1999 - 2. Bremner et al., 2000 - 3. Rajkowska et al., 2002 - 4. Bremner et al., 2002 - 5. Cotter et al., 2001 6. Rajkowska et al., 1999 - 7. Ongur et al., 1998 - 8. Drevets 2000 - 9. Frodl et al., 2002 - 10. Sheline et al., 2003 - 11. Hamidi et al., 2004

Le Cortex Préfrontal

- impliqué dans la prise de décision
- l'attention
- la mémoire à court terme

Hippocampe

Très impliqué dans :

- le contrôle de l'humeur
- les processus mnésiques
- l'acquisition des connaissances

Amygdale

Impliquée dans :

- la mémoire émotionnelle
- les réactions de peur
- l'anxiété, l'agressivité

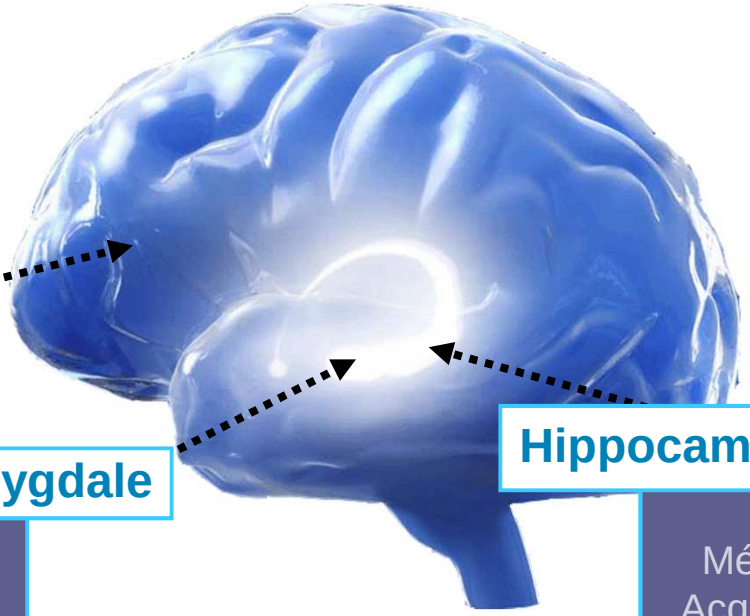
Synthèse des structures cérébrales altérées

chez les patients déprimés

Mémoire à court terme
Prise de décisions, d'initiatives

Ralentissement

Cortex Préfrontal



Amygdale

Gestion des émotions,
Réactions de peur, Anxiété,
Agressivité

Irritabilité, agressivité, anxiété

Hippocampe

Contrôle de l'humeur
Mémorisation, concentration
Acquisition des connaissances

Déficits mnésiques et intellectuels marqués

Rythmes biologiques et mélatonine

- Chef de file des agonistes des récepteurs métabotropiques MT1 et MT2 + antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} (Millan et al., 2003).

- Autres molécules en développement (notamment par Neurim Pharmaceuticals ; labo développant le CIRCADIN) :

= Neu-P11 = Piromélatine phase II comme hypnotique et dans la maladie d'Alzheimer (effets procognitifs)

⇒ agonistes des récepteurs métabotropiques MT + agoniste 5HT1A et 5HT1D

Stress oxydatif / nitrosatif

- Définition :

Le stress oxydatif (ou oxydant) est une altération des constituants cellulaires provoquée par des espèces réactives oxygénées (ROS, pour « *Reactive Oxygen Species* ») ou des espèces réactives oxygénées et azotées (RONS, pour « *Reactive Oxygen and Nitrogen Species* ») qui présentent des propriétés oxydantes.

Espèces réactives ou radicaux libres.

- radicaux superoxyde ($O_2^{\cdot -}$), hydroxyle ($HO^{\cdot}$), peroxyde ($ROO^{\cdot}$), alkoxyle ($RO^{\cdot}$) et les radicaux dérivant d'acides gras insaturés, pour les ROS

⇒ Stress « oxydatif »,

- peroxynitrite (ONO2·) et surtout le monoxyde d'azote (NO·) pour les RONS.

⇒ Stress « nitrosatif ».

Impact dans les troubles anxieux et la dépression ?

- Lors des troubles anxieux et de la dépression une augmentation de la peroxydation lipidique a été rapportée dans :
  - les TOC (Chakraborty et al., 2009),
  - les phobies sociales (Atmaca et al., 2008),
  - le trouble panique (Kuloglu et al., 2002),
  - le syndrome de stress post-traumatique (Tezcan et al., 2003)
  - les épisodes dépressifs majeurs (Bilici et al., 2007 ; Sarandol et al., 2007 ; Galecki et al., 2009).

- Une élévation du taux de production de NO a également été observée :
  - dans les TOC (Atmaca et al., 2005),
  - le trouble panique (Herken et al., 2006)
  - les épisodes dépressifs majeurs (Herken et al., 2007 ; Srivastava et al., 2002).

Conséquences en thérapeutiques ?

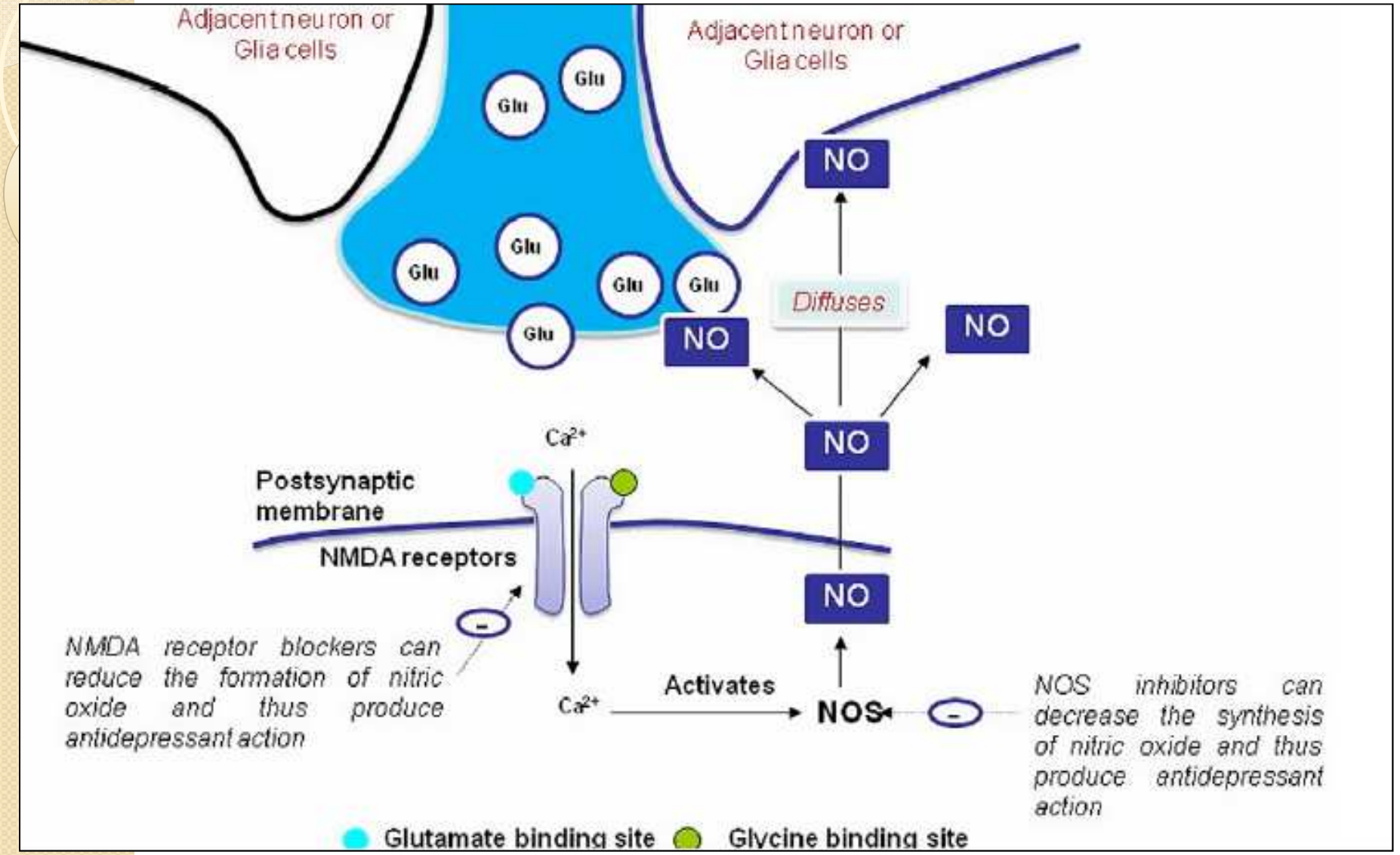
- acides gras polyinsaturés à longues chaînes (souvent désignés PUFA : « *PolyUnsaturated Fatty Acids* ») = es une des cibles du stress oxydant, l'idée d'une supplémentation en PUFA a été logiquement considérée comme une stratégie thérapeutique prophylactique voire réparatrice et curative.

⇒ grand nombre de travaux ont été menés afin d'étudier les bénéfices des oméga-3 dans le cadre des troubles dépressifs et anxieux (Ross et al., 2007 et 2009 ; Appleton et al., 2008 et 2010 ; Martins et al., 2009 ; Politi et al., 2011).

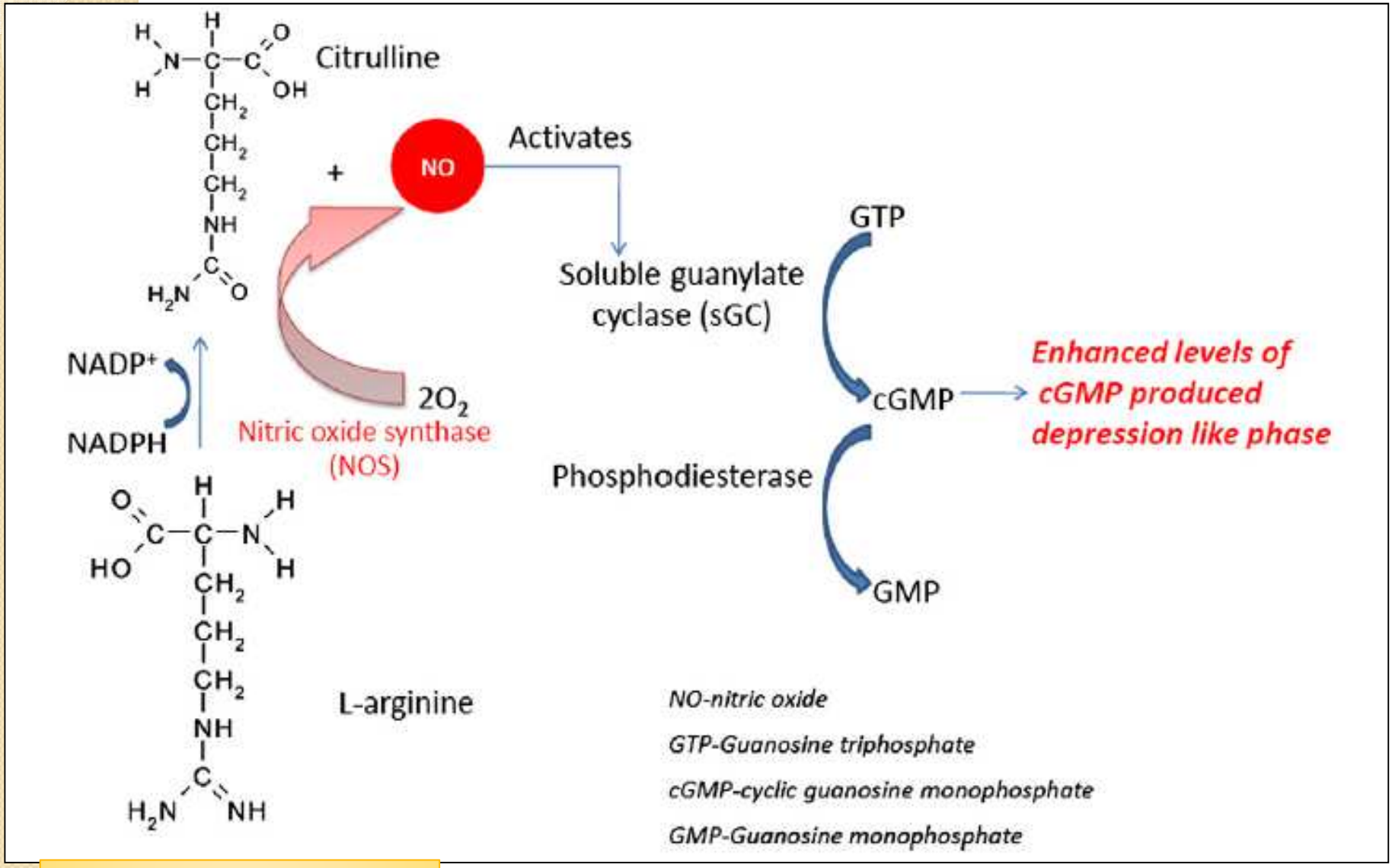
⇒ données : résultats potentiellement intéressants dans la dépression, mais difficilement interprétables lors des méta-analyses du fait notamment de l'hétérogénéité des évaluations et des populations étudiées.

NO

- Les nNOS : retrouvées dans de très nombreux tissus cérébraux associés à l'anxiété et la dépression comme l'hippocampe, l'hypothalamus, le noyau raphé dorsal ou le locus coeruleus (Lopez-Figueroa et al., 1998 ; McLeod et al., 2001),
- NO apparaît impliqué dans de nombreuses régulations physiologiques neuronales
  - neurotransmission,
  - plasticité synaptique,
  - neuromorphogénèse
  - phénomènes d'apprentissage (Esplugues et al., 2002).
- Devenir cellulaire du NO important :
  - participe à la production de peroxynitrites, contribuant au stress oxydant
  - impliqué dans la voie dite L-arginine-NO-GMPc (guanosine monophosphate cyclique), supposée jouer un rôle important dans la dépression (Heiberg et al., 2002 ; Jesse et al., 2008), et l'anxiété (Gilhotra et al., 2009 ; Masood et al., 2009)



Dhir et Kulkarni, 2011



Dhir et Kulkarni, 2011

Inhibiteurs des NOS

- très nombreux inhibiteurs de NOS ont été synthétisés au cours des dernières années (Joubert et Malan, 2011)

⇒ certains ont fait l'objet d'évaluation dans des modélisations précliniques des troubles psychiques.

⇒ Parmi ceux qui ont fait l'objet d'investigations, on peut notamment relever les effets antidépresseurs et anxiolytiques observés avec le TRIM (1-(2-trifluoromethylphenyl) imidazole) (Volke et al., 2003 ; Mutlu et al., 2009), le L-NAME (nitro-l-arginine methyl ester) (Sevgi et al., 2006) et le 7-NI (7-nitroindazole) (Yildiz et al., 2000 ; Heiberg et al., 2002 ; Forestiero et al., 2006 ; Spiacci et al., 2008).

- A côté de ces substances, l'agmatine = amine endogène dont la caractérisation pharmacologique a permis d'établir qu'elle se lie aux récepteurs des imidazolines, aux récepteurs α2-adrénergiques et aux récepteurs NMDA et présente des propriétés d'inhibiteur des NOS. Les effets anxiolytiques et antidépresseurs de l'agmatine ont été décrits (Aricioglu et al., 2003).

VOIE DE LA KYNURENINE

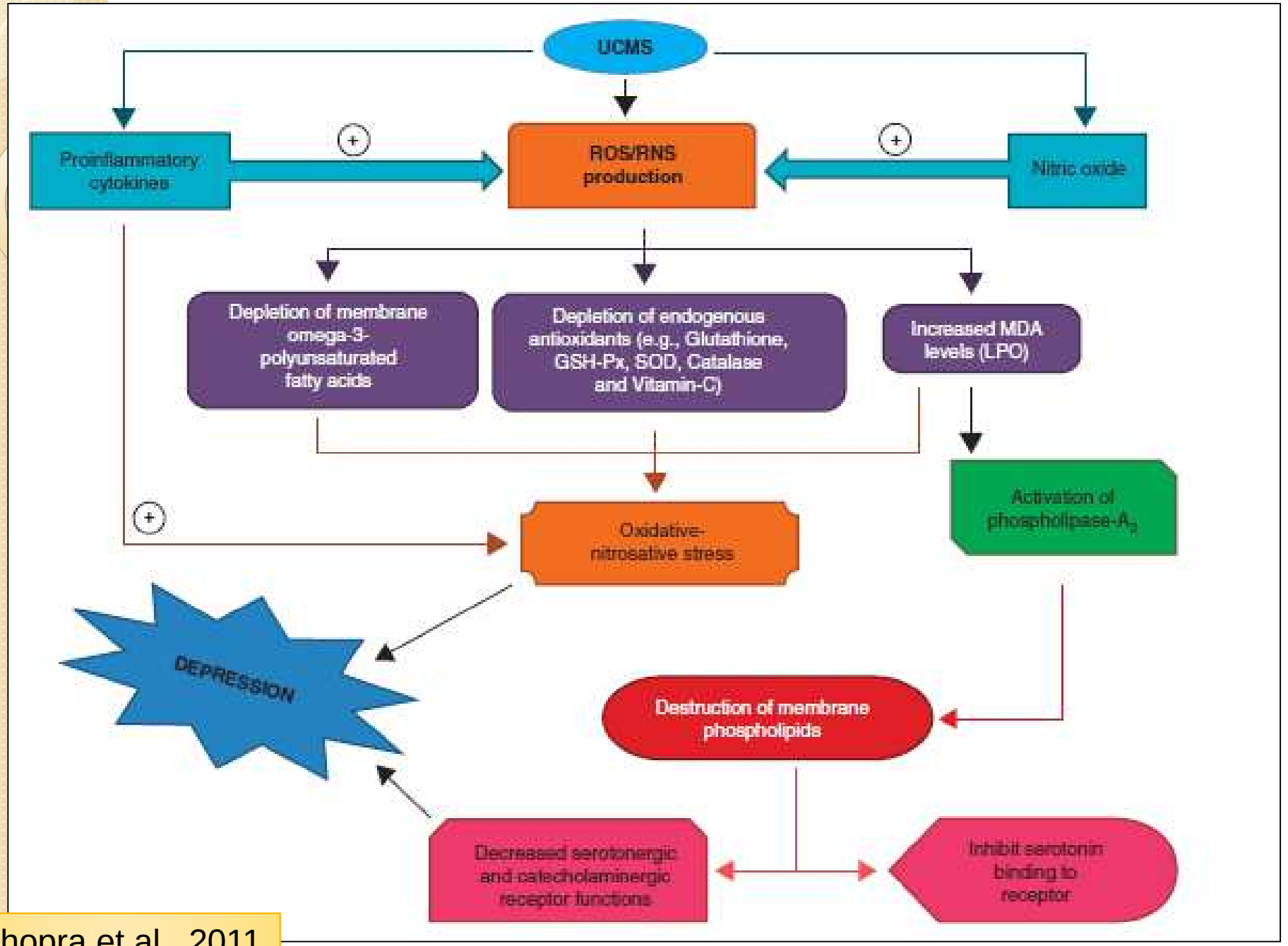
- La voie de la kynurénine = principale voie catabolique pour la dégradation du tryptophane.

⇒ conversion du tryptophane en kynurénine qui est catalysée par deux enzymes : la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) et l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO).

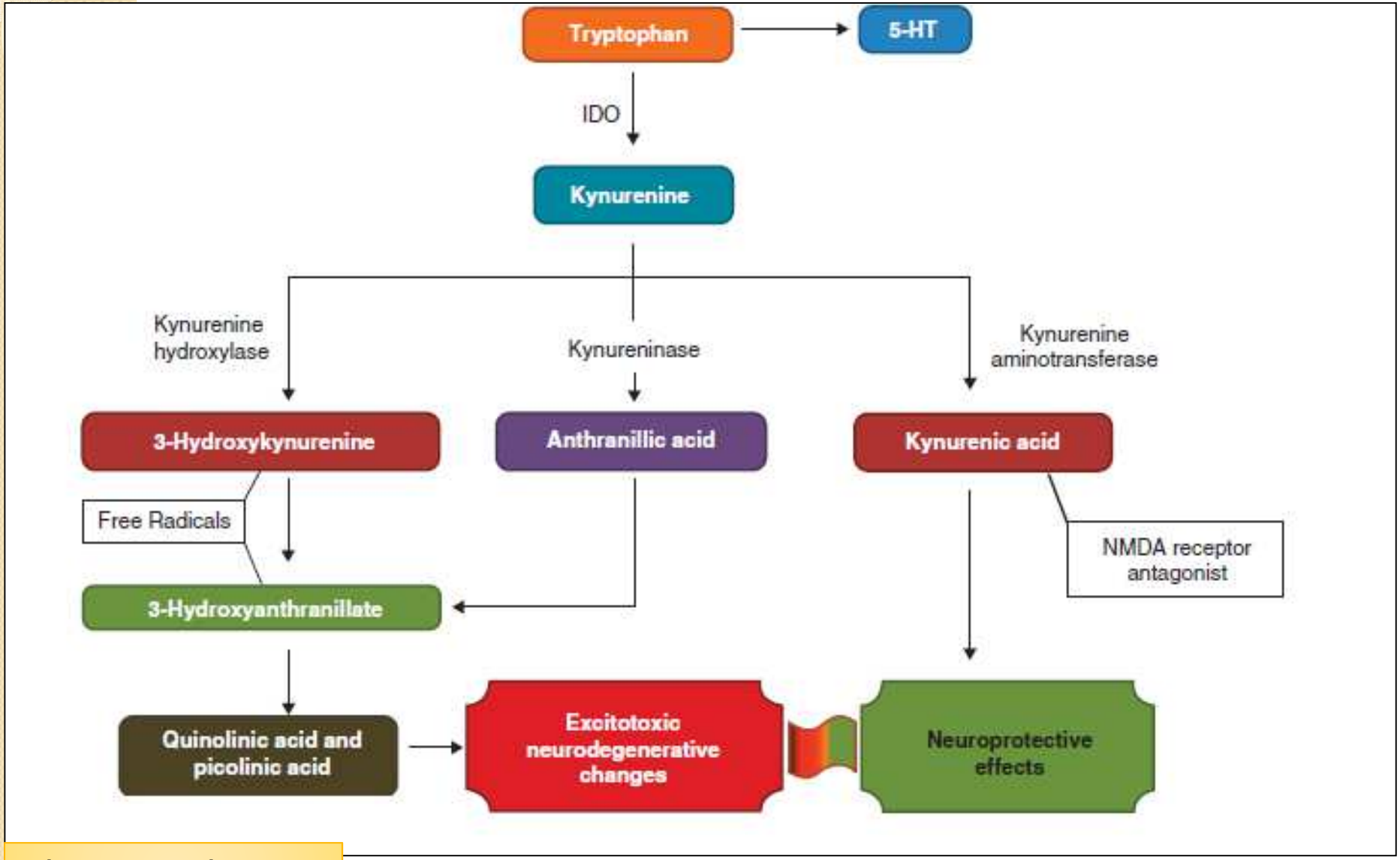
⇒ Après l'induction de l'IDO ou de la TDO, différents métabolites sont formés à partir du tryptophane, en particulier, la kynurénine, l'acide kynurénique, l'acide xanthurénique et l'acide quinolinique.

⇒ Ces catabolites du tryptophane (ou TRYCATs « *TRYptophan CATaboliteS* ») ont des effets multiples et parfois opposés, comme par exemple des effets pro- ou anti-oxydants, neurotoxiques ou neuroprotecteurs, ou encore inducteurs de l'apoptose, dépressogène et anxiogène (Lapin, 2003;. Mackay et al, 2006).

⇒ Cette voie des TRYCATs peut être activée par la TDO qui est stimulée par les glucocorticoïdes, ou par le biais de l'IDO qui est stimulée par les cytokines pro-inflammatoires, les lipopolysaccharides et les radicaux libres.



Chopra et al., 2011



Chopra et al., 2011

Evaluation d'un nouvel inhibiteur des enképhalinases

- Intérêt du système opioïdergique :
  - Alternative au modèle monoaminergique et intimement lié.
  - Réceptologie : substances en développement interagissant avec les récepteurs μ, δ et κ.
  - Enzymologie :

Enképhalinases	**Enképhalines**	**Interactions**
Neutral endopeptidase (NEP), *Aminopeptidase-N* (AP-N)	**Met-enképhaline** **Leu-enképhaline**	Récepteurs μ et δ (++) (Hugues et al., 1975)

Recherche d'inhibiteurs des enképhalinases pour potentialiser l'effet des peptides endogènes avec une activité d'antidépresseur (Roques et al., 1985 ; Noble et al. 1993)

Inhibiteurs naturels : spinorphine, sialorphine, opiorphine = **effets antidépresseurs ?**	Inhibiteurs de synthèse : Ex. : RB-101 = effets antidépresseurs (Baamonde et al., 1992 ; Tejedor-Real, 1998 ; Jutkiewicz et al., 2006)

HUMAN OPIORPHIN IS A NATURALLY OCCURRING ANTIDEPRESSANT ACTING SELECTIVELY ON ENKEPHALIN-DEPENDENT δ-OPIOID PATHWAYS

H. JAVELOT[2], M. MESSAOUDI[2], S. GARNIER[2], C. ROUGEOT[1]

[1]Institut Pasteur - Unite de Biochimie Structurale et Cellulaire/URA2185 - CNRS, Paris, France;
[2]ETAP-Ethologie Appliquee - Technopôle de Nancy-Brabois - 13, Vandoeuvre-les-Nancy, France

JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY 2010, 61, 3, 355-362

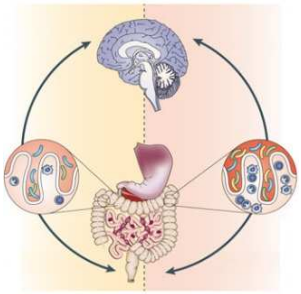
Evaluation d'un nouvel inhibiteur des enképhalinases : l'opiorphine Synthèse

- L'opiorphine présente des effets antidépresseurs :
  - Comparables à l'imipramine
  - 30 x supérieurs au RB-101
  - Confirmés depuis nos travaux (Popik et al., 2010 ; Yang et al., 2011)
  - Médiés par les récepteurs δ

- L'opiorphine :

Efficacité double	Analgésique + Antidépresseur (Rougeot et al., 2010 ; Javelot et al., 2010)
Bonne tolérance	∅ d'effets sédatifs, d'effet sur la mémoire, d'effet anxiogène, de dépendance et de convulsions (Rougeot et al., 2010 ; Javelot et al., 2010 ; Popik et al., 2010 ; Yang et al., 2011)

Probiotiques :
La restauration de l'interface peut-elle avoir des effets centraux ?



Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour

John F. Cryan[1,2] and Timothy G. Dinan[1,3]

NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 13 | OCTOBER 2012 | 701

© 2012 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

73. Messaoudi, M. *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br. J. Nutr.* **105**, 755–764 (2011).

One of the first human studies assessing the psychotropic-like effects of probiotics.

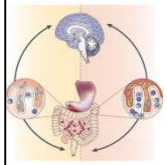
ETAP
etap-lab.com
Pharmacology - Cancerology - Nutrition

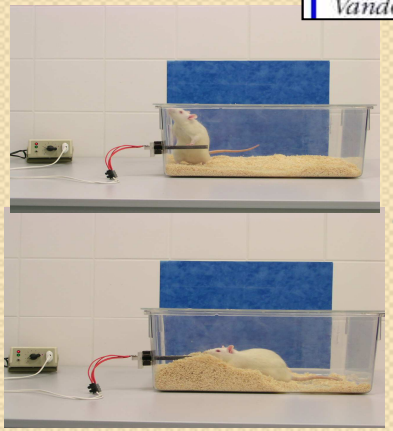
British Journal of Nutrition (2011), **105**, 755–764 doi:10.1017/S0007114510004319
© The Authors 2010

Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects

Michaël Messaoudi[1]*, Robert Lalonde[2], Nicolas Violle[1], Hervé Javelot[3], Didier Desor[4], Amine Nejdi[1], Jean-François Bisson[1], Catherine Rougeot[5], Matthieu Pichelin[6], Murielle Cazaubiel[6] and Jean-Marc Cazaubiel[6]

[1]*ETAP-Ethologie Appliquée, Département de neuropsychopharmacologie 13 rue du Bois de la Champelle, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France*





- Probiotiques étudiés R0052 & R0175

- Chez le rat : diminution de l'anxiété dans l'EDC (250mg/j pdt 14 jours)

- Présentation étude chez l'homme :
  Essai clinique, avec volontaires sains
  - étude en double aveugle
  - contrôlée vs placebo
  - randomisée en groupes parallèles

  = avec administration pendant 30 jours (probiotiques = 1.5gr/j pdt 30 jours)

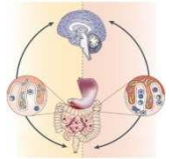
  55 sujets dans l'étude
  Exclusion sur pathologies organiques/psy, traitements psy, etc…

British Journal of Nutrition (2011), **105**, 755–764 doi:10.1017/S0007114510004319
© The Authors 2010

Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects

Michaël Messaoudi[1]*, Robert Lalonde[2], Nicolas Violle[1], Hervé Javelot[3], Didier Desor[4], Amine Nejdi[1], Jean-François Bisson[1], Catherine Rougeot[5], Matthieu Pichelin[6], Murielle Cazaubiel[6] and Jean-Marc Cazaubiel[6]

[1]*ETAP-Ethologie Appliquée, Département de neuropsychopharmacologie 13 rue du Bois de la Champelle, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France*



- Résultats : atténuation de la « détresse psychologique » chez les volontaires (meilleur gestion du stress quotidien) ;
  - HSCL-90 (Hopkins Symptom Checklist) indice global de gravité, $P<0.05$; somatisation, $P<0.05$; dépression, $P<0,05$, et colère-hostilité, $P<0.05$),
  - HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) (score HADS global, $P<0.05$ et HADS-anxiété, $P<0.06$),
  - CCL (Coping Checklist) (résolution de problèmes, $P<0.05$),
  - Niveau cortisol libre sur 24h ($P<0.05$).

LES AUTRES VOIES DE RECHERCHE

A côté des récepteurs β_1 et β_2,

= les récepteurs β_3 sont aussi connus pour être impliqués dans la physiopathologie de la dépression.

= l'activation des récepteurs β_3 induit une augmentation du taux de tryptophane dans le cerveau qui pourrait conduire à l'augmentation des taux de 5-HT (Overstreet et al., 2008).

⇒ Ainsi, l'amibégron ou SR-58611A présente à la fois un potentiel antidépresseur et anxiolytique en préclinique (Stemmelin et al., 2008).

⇒ Mais en Juillet 2008 Sanofi-Aventis annonce l'arrêt de son développement.

Les tachykinines, substance P, neurokininne A et neurokinine B, sont des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs qui agissent respectivement sur les récepteurs NK1, NK2 et NK3 et il a été démontré que les antagonistes de ces récepteurs, comme le MK-869 (aprépitant) et le SR-48968, possédaient des propriétés d'antidépresseurs (Kulkarni et Dhir, 2009).

⇒ Ces effets pourraient être en lien, au moins partiellement, avec l'augmentation des taux de protéines CREB au niveau hippocampique (Steinberg et al., 2001).

⇒ Résultats décevants : 2006 résultats négatifs publiés de l'aprépitant dans l'EDM (essai clinique Merck) : arrêt de développement dans cette indication.

Les récepteurs sigma (σ) ont été initialement identifiés comme un sous-type des récepteurs des opioïdes en 1970, avant d'être reclassés séparément du fait de leur absence de sensibilité à la naltrexone (Martin et al., 1976 ; Vaudel, 1983).

Ces récepteurs semblent être impliqués dans l'activité d'un certain nombre d'antidépresseurs comme la fluvoxamine, la venlafaxine ou le bupropion (Narita et al., 1996 ; Su, 1982 ; Dhir et Kulkarni, 2007 et 2008). => semblent réguler l'activité des canaux K^+ et pourraient indirectement moduler l'activité des récepteurs NMDA (Martina et al., 2007 ; Monnet et al., 1990).

- ⇒ Les agonistes des récepteurs σ, tels que le SA-4503, la (+/-) pentazocine, le DTG, le JO-1784 ou le SKF-10047 ont tous prouvé leurs effets antidépresseurs en préclinique (Matsuno et al., 1996 ; Urani et al., 2004),
- ⇒ Mais données cliniques décevantes :
  - ⇒ Igmésine : phase I dépression, abandonné pour inefficacité.
  - ⇒ Siramésine : sélectif σ2 (Lundbeck) pour l'anxiété, abandonné pour inefficacité.

LES APA : QUEL RATIONNEL DANS LA DÉPRESSION ET LES TROUBLES ANXIEUX ?

APA : antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A} en plus de leur antagonisme des récepteurs D_2,

=> cette « atypicité » + antagonisme 5-HT_{2C} et parfois agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A} (comme pour l'aripiprazole) = éléments importants pour expliquer l'efficacité relative des APA dans les troubles émotionnels.

Sur la base de méta-analyses :

- quétiapine dans les TAG et la rispéridone dans les TOC semblent dignes d'intérêt

(Depping et al., 2010 Komossa et al., 2010 ; Maher et al., 2011 ; Lalonde et al., 2011),

- quétiapine, aripiprazole et les faibles doses d'amisulpride et, dans une moindre mesure, l'olanzapine et la rispéridone peuvent s'avérer utiles dans le traitement de la dépression

(Komossa et al., 2010 ; Chen et al., 2011), surtout dans ses formes résistantes (Philip et al., 2010).