



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables

Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects

D.J. David^{a,*,1}, D. Gourion^b

^a Inserm, UVSQ, CESP, université Paris-Saclay, université Paris-Sud, 5, rue J.-B.-Clement, tour D1, 2^e étage, 92296 Chatenay-Malabry cedex, France

^b 17, rue des Marronniers, 75016 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 18 avril 2016

Accepté le 22 mai 2016

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Antidépresseur

Tolérance

Effets indésirables

Dysfonctions sexuelles

Nausées/vomissements

Variations pondérales

Troubles du sommeil

RÉSUMÉ

La prise en charge du trouble dépressif majeur (TDM) a pour objectif principal la rémission des symptômes dépressifs, tout en réduisant les possibles complications et les risques de rechutes. Par ailleurs, s'il faut attendre plusieurs semaines pour que les antidépresseurs puissent démontrer une pleine efficacité, leurs effets indésirables apparaissent beaucoup plus rapidement et peuvent être la source d'une mauvaise observance. Cet aspect a souvent pour conséquences la réduction des doses et/ou le changement de molécule qui ont pour conséquences de retarder la rémission. Cette revue s'attache à présenter, à partir des propriétés pharmacologiques des grandes classes d'antidépresseur (inhibiteur de la monoamine oxydase [MAOI] ; antidépresseur tricyclique [ATC] ; inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine [ISRS] et inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]), les mécanismes pharmacologiques impliqués dans leurs effets indésirables en se focalisant sur les dysfonctions sexuelles, les nausées/vomissements et les variations pondérales ainsi que les troubles du sommeil. Si la dopamine par l'activation des récepteurs $D_{1/2}$, la noradrénaline par le contrôle du système nerveux autonome facilite le désir sexuel, l'augmentation de la transmission sérotoninergique l'inhibe via l'activation des récepteurs 5-HT_{1B/2A/2C}. Les médicaments responsables des nausées/vomissements ont pour principales caractéristiques d'activer les récepteurs aux opiacés μ ou les récepteurs sérotoninergique 5-HT₃ et/ou dopaminergique D_2 . Enfin, parmi les causes responsables de la prise de poids sous antidépresseur, là encore, la neurotransmission monoaminergique y joue un rôle important. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} et histaminergique H_1 est directement responsable de la prise de poids. Enfin, l'activation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques et notamment des récepteurs 5-HT_{1A/1B/3/7} va modifier la vigilance, les mouvements oculaires rapides lors du sommeil ou tout bonnement la durée du sommeil. En conclusion, si l'activation des récepteurs 5-HT, DA ou NA suite à l'augmentation de la neurotransmission monoaminergique, via le blocage de la recapture ou l'inhibition de la MAO participe directement à l'activité antidépressive, elle est aussi responsable des effets indésirables, causes d'une mauvaise observance et donc d'échecs thérapeutiques. Enfin, il ne faut pas sous-estimer la place parfois considérable de l'effet nocebo dans la survenue d'effets indésirables. L'antidépresseur de demain aurait pour objectif d'avoir une efficacité rapide chez des patients non répondeurs ou résistants aux molécules actuellement disponibles tout en améliorant certains effets de tolérance.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

ABSTRACT

Antidepressant therapy aims to reach remission of depressive symptoms while reducing the complications and risks of relapse. Even though they have proven their efficacy, it takes several weeks for antidepressants to demonstrate full effectiveness, and adverse effects occur more quickly or (quicker) which can be a source of poor compliance. This latest aspect often leads to dose reduction and/or change of molecule that have the effect of delaying remission. This review attempts to present, from the pharmacological properties of the major classes of antidepressants (monoamine oxidase inhibitor [MAOI], tricyclic

Keywords:

Antidepressant

Tolerance

Side effects

Sexual dysfunction

Nausea/vomiting

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : denis.david@u-psud.fr (D.J. David).

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2016.05.006>

0013-7006/© 2016 L'Encéphale, Paris.

Weight gain
Sleep disorders

antidépresseurs [TCA], sélectif serotonin reuptake inhibitor [SSRI] et sérotonine et noradrénaline reuptake inhibitor [SNRI]), to the pharmacological mechanisms involved in adverse effects by focusing on sexual dysfunction, nausea/vomiting, and weight changes and sleep disruption. If the activation of dopamine $D_{1/2}$ or norepinephrine receptors through the autonomic nervous system controls and facilitates sexual desire, increasing serotonergic transmission through 5-HT_{1B/2A/2C} receptors activation inhibits this process. The pharmacological properties of drugs inducing nausea/vomiting activate opiate receptors μ , increase dopaminergic and serotonergic transmission activating the dopamine D_2 and serotonin 5-HT₃ receptors, respectively. Among the causes responsible for weight gain under antidepressant therapy, monoamine neurotransmission still plays an important role. The blockade of serotonin 5-HT_{2C} or histamine H_1 receptors is directly responsible for weight gain. Finally, the activation of 5-HT_{1A/1B/3/7} serotonergic receptors modulates wakefulness, rapid eye movement or sleep duration. In conclusion, if antidepressant activity of SERT or MAO inhibitors is an indirect consequence of postsynaptic 5-HT, DA, NA receptor activation, it is also responsible for side effects, causes of poor compliance and hence therapeutic failures. Finally, we need to take into account the key role of the nocebo effect in the occurrence of adverse effects. The next generation of antidepressant would aim to have a rapid efficacy in patients unresponsive or resistant to drugs currently available while improving certain effects of tolerance through an optimization of their psychopharmacological properties leading to a reduction of their side effects.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

1. Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le trouble dépressif majeur (TDM) sera d'ici 2030 la deuxième cause d'invalidité dans le monde [1]. Les troubles de l'humeur ont une prévalence ponctuelle de 4,4 % de la population mondiale [2]. La prise en charge des épisodes dépressifs a pour objectif principal la rémission des symptômes dépressifs, tout en réduisant les possibles complications et les risques de rechutes.

En dépit des progrès majeurs réalisés depuis la découverte des premières molécules, les antidépresseurs actuellement disponibles demeurent imparfaits. D'une part en termes d'efficacité, la réponse thérapeutique se développe lentement (2 à 3 semaines), seuls environ 30 % des patients sont en rémission à 3 mois, et un pourcentage significatif d'entre eux résiste au traitement et/ou évolue vers des formes récurrentes [3,4]. D'autre part en termes de tolérance, s'il faut attendre plusieurs semaines pour que les antidépresseurs puissent démontrer une pleine efficacité, leurs effets indésirables apparaissent beaucoup plus rapidement et peuvent être la source d'une mauvaise observance. Cet aspect a pour conséquence de limiter l'utilisation de ces molécules et donc de réduire les chances de traiter l'épisode dépressif [4,5].

La plupart des études, qu'elles soient précliniques ou cliniques, se contentent le plus souvent de présenter les effets indésirables des antidépresseurs sous l'angle clinique descriptif sans expliciter les mécanismes biologiques qui les sous-tendent. Sans être exhaustif, cet article s'attachera à présenter, à partir des propriétés pharmacologiques des grandes classes d'antidépresseur (inhibiteur de la monoamine-oxydase [IMAO] ; antidépresseur tricyclique [ATC] ; inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine [ISRS] et inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]), leurs effets indésirables en se focalisant sur les trois effets les plus fréquents et invalidants pour les patients : les dysfonctions sexuelles, les nausées/vomissements et les variations pondérales.

Certains aspects pharmacologiques (pharmacocinétique, induction enzymatique, interactions molécule-molécule, etc.) impliqués dans la survenue d'effets indésirables ne pourront pas être abordés dans cet article essentiellement dévolu aux aspects pharmacodynamiques.

2. Antidépresseurs et tolérance

Différentes classes d'antidépresseurs ont été développées selon leur sélectivité vis-à-vis des transporteurs de recapture monoaminergiques. Les antidépresseurs ATC, qui inhibent la recapture de la

sérotonine et de la noradrénaline, et les IMAO, apparaissent dans les années 1950 à 1960 et sont les premiers médicaments utilisés en clinique pour traiter le TDM [6]. Ces molécules ont clairement montré leur efficacité. L'effet antidépresseur observé avec ces molécules est la conséquence de l'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique suite au blocage du transporteur de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA) (pour revue [7] ; Fig. 1). Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés avec les ATC par exemple sont la toxicité cardiaque, la sécheresse buccale, les troubles de l'accommodation, la constipation, la rétention urinaire et la prise de poids [8]. Il est important de noter que l'effet indésirable le plus grave observé avec les ATC, c'est-à-dire l'arythmie cardiaque suite à l'inhibition des canaux sodiques voltage dépendants n'apparaît que lors d'un surdosage.

Quant aux IMAO_A, si le blocage de la MAO_A centrale, responsable de la dégradation de la 5-HT et de la NA, augmente la neurotransmission monoaminergique et induit donc un effet antidépresseur, le blocage de cette enzyme au niveau périphérique est directement responsable de l'hypotension orthostatique. L'association d'IMAO avec des aliments contenant de la tyramine comme les fromages très fermentés peuvent aussi entraîner une crise hypertensive sévère. Quoiqu'ils demeurent encore utiles dans certaines situations cliniques difficiles, les ATC et les IMAOs ont été largement supplantés par de nouveaux antidépresseurs ayant une tolérance supérieure et un meilleur profil de sécurité, tels que les ISRS et IRSN. Avec ces molécules, de nouvelles indications, outre celle des épisodes dépressifs caractérisés, sont venues s'ajouter comme le traitement des troubles anxieux. Si ces nouvelles molécules ont permis de se défaire de certains effets indésirables graves telle que la toxicité cardiaque, il n'en reste pas moins que les nausées/vomissements, la perte de libido et la prise de poids sont fréquemment retrouvées avec les ISRS ou les IRSN et ce, dès le début du traitement (Fig. 1). Il est par ailleurs important de noter que si l'effet indésirable le plus grave observé avec les ISRS est le syndrome sérotoninergique [9], parfois léthal, il est de survenue très rare et résulte dans la majorité des cas d'une interaction entre deux molécules possédant des effets sérotoninergiques.

Une méta-analyse publiée par Trindade et al. a comparé les occurrences observées de 18 effets indésirables reportés dans 84 essais cliniques randomisés avec des ISRS et ATC [10]. Ces 18 effets indésirables ont été regroupés en 4 catégories :

- catégorie 1 : maux de tête, tremblement, troubles urinaires, hypotension ;
- catégorie 2 : sécheresse buccale, constipation, vertiges, transpiration, troubles de la vision, palpitations ;

Molécules	Mécanismes d'action	Effets indésirables
Tricycliques (TCA)	Blocage non sélectif du transporteur sérotoninergique et noradrénergique	Toxicité cardiaque, sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, hypotension, gain de poids
Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ISRS)	Blocage sélectif du transporteur sérotoninergique	Nausées, somnolence, vertiges, perte de libido
Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN)	Blocage sélectif du transporteur sérotoninergique et noradrénergique	Troubles gastro-intestinaux, perte de libido, hypertension (fortes doses)
Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)	Inhibition de la Monoamine oxydase	Hypotension orthostatique, Hyper Tension Artérielle paroxystique, rétention urinaire, sédation, céphalées

Fig. 1. Principaux effets indésirables retrouvés lors de l'administration d'antidépresseurs monoaminergiques (adapté d'après [16,20]).

- catégorie 3 : nausées, anorexie, diarrhées, insomnie, nervosité, fatigue ;
- catégorie 4 : agitation et anxiété.

Si les effets indésirables observés dans la première catégorie ne diffèrent pas entre ATC et ISRS, il en est tout autrement pour les catégories 2, 3 et 4. Concernant la catégorie 2, les effets indésirables sont statistiquement plus fréquemment retrouvés chez des patients traités avec un ATC. Il est important de comprendre que les effets indésirables observés avec les ATC sont en lien direct avec la pharmacologie de ces molécules. L'effet atropinique par l'inhibition des récepteurs cholinergiques M_1 est directement responsable de la sécheresse buccale, des troubles de l'accommodation et de la constipation alors que l'effet antihistaminique par l'inhibition des récepteurs histaminergiques H_1 est responsable notamment des effets sédatifs de cette classe d'antidépresseurs mais aussi de la prise de poids. L'hypotension orthostatique est la conséquence d'un blocage des récepteurs α_1 -adrénergique (Fig. 1). Les catégories 3 et 4 d'effets indésirables définies par Trindade dans son étude fait ressortir une augmentation significative de ces occurrences sous ISRS rapport aux ATC. Les ISRS sont des molécules qui vont bloquer les transporteurs de la sérotonine (SERT) et donc vont augmenter la transmission sérotoninergique périphérique et centrale. Si l'activation de certains récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques centraux, suite à l'augmentation de la 5-HT, participe à l'effet antidépresseur proprement dit, l'activation d'autres sous-types de récepteurs centraux ou périphériques est responsable de la mise en place d'effets indésirables (Fig. 2). En effet, la 5-HT, retrouvée dans le SNC, est synthétisée in situ dans les noyaux du raphé et libérée au niveau des aires de projections. Ces projections des noyaux du raphé permettent de mieux comprendre

l'implication de la sérotonine dans de nombreuses fonctions physiologiques comme la mémoire et les phénomènes d'apprentissage, l'humeur, la prise alimentaire. Les noyaux du raphé projetant dans le tronc cérébral et la moelle épinière par des voies descendantes participent à la régulation du sommeil ainsi que des vomissements, alors que les projections du raphé par des voies ascendantes vers les structures limbiques comme l'hippocampe et le cortex participant aux effets antidépresseurs. La sérotonine retrouvée au niveau de l'hypothalamus participe à la régulation de l'appétit et du comportement alimentaire. Il est aussi important de ne pas négliger la 5-HT périphérique qui participe entre autres à la motilité intestinale.

Pour la suite de cette revue, parmi les différents effets indésirables retrouvés avec les antidépresseurs monoaminergiques tels que les ISRS, nous nous intéresserons principalement aux dysfonctions sexuelles, aux nausées/vomissements et à la prise alimentaire, puisqu'ils sont la cause principale de non-observance [11], ainsi qu'aux troubles du sommeil.

3. Antidépresseurs et dysfonctions sexuelles

Les effets indésirables sexuels liés à la prise d'antidépresseurs monoaminergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), perturbent la qualité de vie du patient [12]. D'ailleurs, parmi les différentes causes de non-observance aux antidépresseurs, les dysfonctions sexuelles occupent l'une des premières causes [11]. Il est pourtant difficile d'évaluer les effets indésirables sexuels des antidépresseurs puisque la perte d'intérêt pour la sexualité est déjà rapportée chez plus de 70 % patients souffrant de dépression unipolaire [13]. L'utilisation d'un questionnaire spécifique des dysfonctions sexuelles, tel le questionnaire de changement des fonctions sexuelles, CSFQ ou l'échelle d'expérience

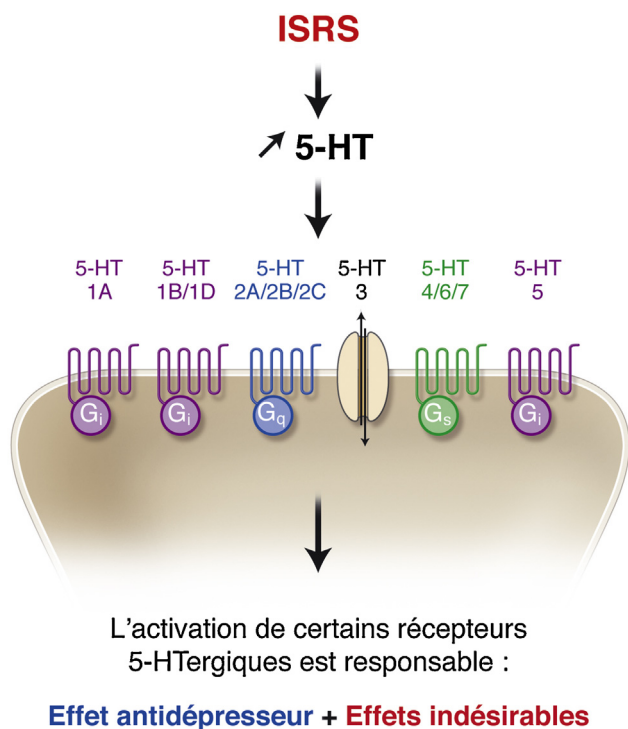


Fig. 2. Représentation schématique des conséquences de l'activation des récepteurs sérotoninergiques suite à l'augmentation des concentrations extracellulaires de sérotonine ([5-HT]ext) après traitement chronique par antidépresseurs. Les inhibiteurs de recapture du transporteur sérotoninergique (SERT) en bloquant le SERT permettent l'augmentation des concentrations extracellulaires de sérotonine ([5-HT]ext) après traitement chronique. L'activation de certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques facilitera l'activité antidépressive mais participera aussi à la mise en place d'effets indésirables.

sexuelle Arizona, ASEX, est primordiale [14], puisque l'incidence de déclaration de ces effets indésirables passent d'environ 2,7 % à plus de 59 % [15]. Les dysfonctions sexuelles se manifestent par une perte de libido, des troubles de l'érection, un retard à l'éjaculation ou encore une anorgasmie [16]. Certains essais cliniques mettent en évidence une différence de type et de sévérité des dysfonctions sexuelles entre hommes et femmes. Les femmes présentant des TDM semblent plus affectées que les hommes avec une plus forte réduction du désir et augmentation des difficultés à l'orgasme [16]. Par ailleurs, ces symptômes s'atténuent plus volontiers au long cours chez la femme que chez l'homme. Le retard à l'orgasme et l'anorgasmie sont fréquemment observés sous ISRS en début de traitement, tant chez les hommes que chez les femmes [17]. Afin de comprendre les raisons du dysfonctionnement sexuel observé pour la majorité des antidépresseurs monoaminergiques, il est nécessaire de s'intéresser aux mécanismes psychopharmacologiques impliqués dans les dysfonctions sexuelles. La réponse sexuelle comporte 3 stades, le désir, l'excitation et l'orgasme qui peuvent être affectés aussi bien par le TDM que par le traitement par antidépresseur monoaminergique. Les effets indésirables propres aux antidépresseurs doivent donc être interprétés avec précaution [16].

Le premier stade de la réponse sexuelle est celui de la libido, phénomène régulé par des hormones telles que les œstrogènes et la testostérone ou encore par des neurotransmetteurs tels que la dopamine. D'ailleurs, cette monoamine joue un rôle facilitateur du désir sexuel, notamment par l'activation de sa voie méso-corticolimbique A10 et tubéro-infundibulaire A12 (inhibition de la prolactinémie) [18]. Par exemple, les ISRS diminuent l'activation de l'aire tegmentale ventrale (ATV) chez l'Homme, structure où l'on retrouve les corps cellulaires dopaminergiques de la voie A10

Tableau 1

Récepteurs monoaminergiques mis en jeu afin de prévenir les troubles sexuels.

	Récepteurs mis en jeu	Modulation pharmacologique
Système dopaminergique	D ₁ /D ₂	Activation
Système sérotoninergique	5-HT _{1A}	Activation
	5-HT _{1B/1D}	Blocage
	5-HT _{2A}	Blocage
	5-HT _{2C}	Blocage

[19], ce qui au final pourrait participer à cette perte de libido. Au contraire, l'apport d'une molécule avec une composante dopaminergique n'entraîne pas de dérégulation de l'ATV et donc de la libido [19].

Le deuxième stade, celui de l'excitation sexuelle, implique l'activation du système nerveux autonome et notamment la libération d'acétylcholine. Les ATC avec leurs propriétés anticholinergiques induisent une inhibition de l'excitation. Par ailleurs, la synthèse de monoxyde d'azote (NO), suite à l'activation de la NO synthétase, induit un relâchement musculaire et donc un afflux de sang responsable de l'excitation sexuelle [18]. L'augmentation des concentrations en sérotonine suite au blocage du SERT avec des ATC ou des ISRS a pour conséquence d'inhiber la synthèse de NO d'où là encore un effet négatif sur l'excitation [18,20].

Le troisième stade, celui de l'orgasme, implique l'activation des fibres noradrénergiques spinales descendantes ainsi que l'innervation sympathique des organes génitaux externe. De même, une augmentation de la transmission dopaminergique facilite l'orgasme. Au contraire, l'activation des fibres sérotoninergiques descendantes, via sans doute l'activation des sous-type de récepteurs 5-HT_{2A/2C}, inhiberaient l'orgasme. D'un autre côté, le blocage du récepteur 5-HT_{2C} par un antagoniste sélectif ne modifie pas la fréquence d'éjaculation chez le rat mâle (pour revue [21]). Ceci suggère que le blocage de ce récepteur serait pertinent uniquement en présence de concentrations en 5-HT élevées. D'une manière générale, les études chez l'animal montrent que les antidépresseurs qui présentent une forte composante sérotoninergique induisent une inhibition du comportement sexuel alors que dès que la transmission dopaminergique est activée, cet effet indésirable disparaît [21]. Par exemple alors qu'un ISRS, que ce soit après un traitement subchronique (8 jours) ou chronique (15 jours), diminue la fréquence d'éjaculation chez le rat mâle, l'augmentation de la transmission dopaminergique par des molécules bloquant le transporteur dopaminergique (DAT) ne modifie pas ou augmente la fréquence d'éjaculation [22]. Des résultats similaires ont été observés avec des agonistes du récepteur 5-HT_{1A} de la sérotonine chez le rat ([22], pour revue [11]). Ces résultats seraient la conséquence d'une diminution du tonus inhibiteur de la 5-HT pour les effets pré-synaptiques de l'agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} associé à l'augmentation de la DA au niveau terminal. D'un autre côté, il ne faut pas oublier que certains agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} sont aussi des agonistes des récepteurs D₂.

Au final, la dopamine par l'activation des récepteurs D_{1/2} de la voie méso-cortico-limbique et la noradrénaline par le contrôle du système nerveux autonome facilitent le désir sexuel alors que l'augmentation de la transmission sérotoninergique l'inhibe via l'activation des récepteurs 5-HT_{1B/2A/2C} (Tableau 1).

4. Antidépresseurs et nausées/vomissements

Les nausées/vomissements et d'une manière générale les troubles gastro-intestinaux sont parmi les effets indésirables les plus fréquents et les plus gênants notamment en début de traitement. Entre 15 et 40 % des patients dépressifs traités présentent ce genre d'effets indésirables. Il existe le plus souvent une relation effet/dose pour ces symptômes. Les nausées et vomissement

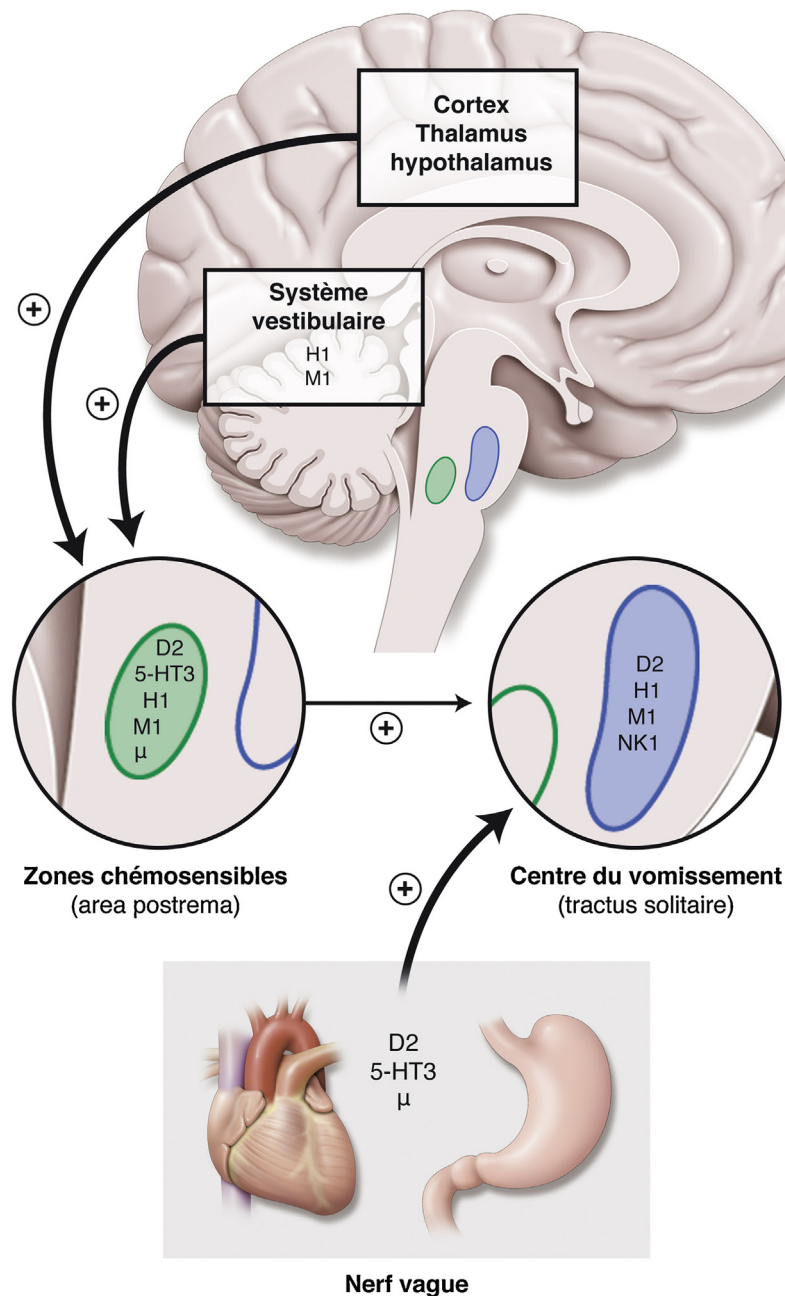


Fig. 3. Représentation schématique des mécanismes physiologiques impliqués dans les nausées/vomissements (adapté d'après [24]). Les mécanismes physiologiques impliqués dans les nausées/vomissements trouvent leur origine au niveau : du centre du vomissement, situé dans la substance réticulée du tronc cérébral ; de la zone chémoréceptrice située dans le plancher du 4^e ventricule (*area postrema*), du cortex cérébral, de l'appareil vestibulaire ou par des messages sensitifs périphériques, notamment digestifs ou pharyngés, véhiculés par les nerfs pneumogastriques ou encore du centre du vomissement émettant des messages efférents moteurs. Les mécanismes induisant des vomissements impliquent principalement l'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ qui, en réponse, induisent la libération de dopamine. Il en résulte une activation des récepteurs D₂ localisés au niveau du centre du vomissement. Ce déclenchement implique aussi des récepteurs histaminiques H₁ et muscariniques M₁ qui sont particulièrement abondants dans le système vestibulaire. À l'inverse, la stimulation des récepteurs cannabinoïdes CB₁ du système nerveux central inhibe l'activité du centre du vomissement. Les éléments importants de la coordination des mécanismes conduisant aux vomissements sont : le centre du vomissement, situé dans la substance réticulée du tronc cérébral qui coordonne les phénomènes moteurs du vomissement ; – de la zone chémoréceptrice située dans le plancher du 4^e ventricule (*area postrema*), sensible aux stimuli chimiques, – du cortex cérébral (ex. : pensée, odeurs, émotions), – de l'appareil vestibulaire (ex. : mal des transports, syndrome de Ménière), – des nerfs vague et sympathique provenant du tube digestif, du pharynx ; les efférences motrices conduisant aux vomissements.

résultent principalement de la stimulation de la zone chémoréceptrice située dans le plancher du quatrième ventricule (*area postrema*) (Fig. 3). La pointe du quatrième ventricule au niveau de l'*area postrema* est dépourvue de barrière hémato-encéphalique (BHE), permettant l'accès à des toxines, produits chimiques et aussi des neurotransmetteurs [23]. Cette zone est largement pourvue en récepteur sérotoninergique 5-HT₃, histaminergique H₁, dopaminergique D₂, muscarinique M₁ et enfin des récepteurs aux

opiacés μ. Les vomissements impliquent un processus physiologique complexe qui requiert la coordination de muscles somatiques et viscéraux (Fig. 3, pour revue [24]). Les médicaments responsables des nausées/vomissements ont pour principales caractéristiques d'activer les récepteurs aux opiacés μ ou d'activer les récepteurs sérotoninergique 5-HT₃ et/ou dopaminergique D₂. Le système sérotoninergique joue un rôle clé dans la physiopathologie des nausées/vomissements. Il faut noter que la majorité de la 5-HT

Tableau 2
Récepteurs mis en jeu afin de prévenir les nausées/vomissements.

	Récepteurs mis jeu	Modulation pharmacologique
Système dopaminergique	D ₁ /D ₂	Blocage
Système cholinergique	M ₁	Blocage
Système histaminergique	H ₁	Blocage
Système sérotoninergique	5-HT ₃	Blocage
Système tachyninergique	NK ₁	Blocage

synthétisée est retrouvée au niveau périphérique et principalement au niveau du tractus gastro-intestinal [7], ce qui laisse penser que les nausées/vomissement sont la résultante d'une augmentation de la transmission sérotoninergique périphérique et centrale. La stimulation des récepteurs sérotoninergique 5-HT₃ au niveau du plexus intrinsèque de l'intestin ou au niveau du nerf vague induit une dépolarisation qui en retour active ce nerf et induit des vomissements [25]. Il a par ailleurs été suggéré que les récepteurs NK₁ à la neurokinine interagissaient avec le récepteur 5-HT₃ et potentialisait le signal [26]. Au niveau périphérique, il n'est donc pas surprenant de voir que les molécules qui augmentent la transmission 5-HT, comme les antidépresseurs et notamment les ISRS induisent des nausées/vomissements. Il a été suggéré que la disparition progressive des nausées/vomissements était la conséquence d'une désensibilisation progressive du récepteur sérotoninergique 5-HT₃ [24]. L'utilisation d'antagoniste des récepteurs sérotoninergique 5-HT₃ prévient les nausées/vomissement induits par les ISRS [27]. En fait, la plupart des molécules utilisées pour prévenir les nausées/vomissement induit ou nom par un médicament sont des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, D_{1/2} ou NK₁ [26] (Tableau 2). Les antagonistes du récepteur H₁ peuvent aussi être utilisés, même si leurs efficacités comparées aux antagonistes des récepteurs 5-HT₃ semblent moindres [28].

5. Antidépresseurs et prise alimentaire

Avec les nausées/vomissements, la prise de poids fait partie des effets indésirables prédominants responsables de la non-observance au traitement antidépresseur et même de l'arrêt du traitement [20]. Elle peut aussi être responsable de comorbidité (syndrome métabolique) [29]. Une étude prospective, réalisée chez plus de 150 000 patients en Finlande, a mis en évidence que le risque de développer un diabète de type 2 était doublé dès lors que la prescription d'un ISRS ou d'un ATC dépassait 200 jours [30]. Malheureusement, si les conséquences des antipsychotiques ou thymorégulateurs sur les effets métaboliques sont suivies attentivement par les cliniciens, celles d'un traitement antidépresseur sur la prise de poids sont souvent négligées. Pourtant une récente étude clinique ayant suivi les conséquences d'un traitement antidépresseur (ISRS, IRSN) au long cours (6 à 36 mois) chez 362 patients montre une prise de poids de plus de 7 % en fin de traitement par rapport au début [31]. À difficulté d'évaluer la prise de poids sous antidépresseur vient du fait que cette prise de poids n'est pas forcément immédiate mais peut être tardive. Cependant, la prise de poids au cours des premières semaines est souvent prédictive d'une future prise de poids. D'un autre côté, cette prise de poids est associée chez deux tiers des patients présentant des TDM une réponse thérapeutique [32].

Parmi les causes responsables de la prise de poids, à côté des comportements alimentaires problématiques, de la sédentarité et d'un mauvais équilibre nutritionnel, et en interaction avec d'autres facteurs biologiques (ghréline, leptine, neuropeptide Y, hormones thyroïdiennes, récepteurs cannabinoïdes, etc.), la neurotransmission monoaminergique joue un rôle important. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} et histaminergique H₁ est directement responsable de la prise de poids [33]. Plus

Tableau 3
Récepteurs mis en jeu afin de réduire la prise alimentaire.

	Récepteurs mis jeu	Modulation pharmacologique
Système adrénergique	α ₁	Activation
	β ₃	Activation
Système dopaminergique	D ₁	Blocage
	D ₂	Activation
Système histaminergique	H ₁	Activation
Système sérotoninergique	5-HT _{1A}	Activation
	5-HT _{1B/1D}	Activation
	5-HT _{2B}	Activation
	5-HT _{2C}	Activation

généralement, concernant le système sérotoninergique, les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C} jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique, et notamment de la régulation de l'appétit (pour revue [34]). L'activation du récepteur 5-HT_{1A} induit une diminution de la prise alimentaire, tout comme le récepteur 5-HT_{1B} (Tableau 3). L'activation des récepteurs 5-HT_{2B} a pour conséquences de lever l'inhibition des neurones à la pro-opiomélanocortine (POMC) et donc d'induire un effet de type anorexigène [34]. L'activité anorexigène des agonistes du récepteur 5-HT_{2C} implique aussi la sécrétion de POMC et plus généralement une inhibition des peptides oréxigènes.

Concernant l'activité histaminergique, il est maintenant démontré que l'affinité d'une molécule pour le récepteur H₁ est un bon indicateur de la prise de poids. Le blocage de ce récepteur H₁ que l'on retrouve essentiellement avec les ATC mais également avec certains sérotoninergiques (paroxetine) explique la prise de poids avec cette classe d'antidépresseur [33].

Dans une moindre mesure, l'activation des récepteurs α₁-adrénergique et des récepteurs dopaminergiques D₁ et D₂ régule la prise alimentaire. L'activation des récepteurs D₁ de la dopamine, contrairement au récepteur D₂ en activant les neurones à oréxine, induit une augmentation de la prise alimentaire [33] (Tableau 3).

6. Antidépresseurs et troubles du sommeil

Les TDM sont souvent associés par des troubles du sommeil puisque jusqu'à 90 % des patients reportent une faible qualité de sommeil [35]. Les systèmes monoaminergiques comme la sérotonine, la noradrénaline jouent un rôle majeur dans la régulation des cycles veilles/sommeil ou dans l'architecture du sommeil. Par exemple, la sérotonine est un régulateur clé du cycle veille/sommeil puisque le système sérotoninergique est actif pendant le temps d'éveil et inactif pendant le sommeil [36]. Avec la noradrénaline, la sérotonine participe aussi à la régulation des mouvements oculaires rapides alors que l'acétylcholine participe à l'initiation de ce phénomène. Ainsi, il n'est donc pas surprenant de constater que les antidépresseurs monoaminergiques, qui augmentent la transmission sérotoninergique et/ou noradrénergique et/ou dopaminergique ont une incidence significativement plus élevée sur les effets indésirables liés au sommeil (insomnie, hyposomnie, troubles du sommeil, dyssomnie, faible qualité de sommeil) que le placebo [37,38]. Si les ATC, via le blocage des récepteurs histaminergiques H₁ peuvent favoriser le sommeil et sont parfois utilisés chez les patients dépressifs souffrant d'insomnie, il n'est pas rare de noter avec les ISRS les IRSN ou les IMAO, une augmentation de la latence d'endormissement et de survenue du sommeil paradoxal, une fragmentation du sommeil [39]. Les effets indésirables reportés sur le sommeil avec les ISRS semblent dose et temps dépendants et plus notables en début de traitement (pour revue [40]).

L'activation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques va modifier la vigilance, les mouvements oculaires rapides lors du sommeil ou tout bonnement la durée du sommeil. Ainsi, l'activation

des récepteurs 5-HT_{1A} favorise la vigilance, mais diminue les mouvements oculaires rapides lors du sommeil, tout comme l'activation du récepteur 5-HT_{1B} ou 5-HT₃ d'ailleurs [36,41]. Le récepteur 5-HT₇ est aussi un récepteur clé dans ce phénomène puisque son blocage entraîne aussi une diminution des mouvements oculaires rapides [42,43]. Chez le rat, il a d'ailleurs été démontré que l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₇ corrigeait les micro-éveils induit par un ISRS [42]. Récemment, une étude chez la souris a démontré que la co-administration d'un ISRS avec antagoniste des récepteurs 5-HT₇ impactait positivement ou négativement, le rythme circadien de manière plus prononcée que l'ISRS seul [44].

7. Interpréter les effets indésirables au-delà des seuls effets biologiques : importance du biais d'attribution, de l'effet nocebo et de la qualité de la relation thérapeutique

Une première difficulté dans l'interprétation de la survenue d'effets indésirables des antidépresseurs est représentée par l'existence de symptômes communs entre dépression et effets secondaires des antidépresseurs [45]. Il faut ajouter à cela les fréquentes polymédications des patients déprimés et l'existence d'éventuelles interactions médicamenteuses responsables d'effets indésirables qui seraient moindres en monothérapie (Fig. 4).

Une seconde source d'erreur potentielle d'attribution des effets indésirables à l'effet pharmacologique de l'antidépresseur est l'effet nocebo. L'attente d'effets indésirables par le patient, souvent basée sur l'expérience passée des effets somatiques néfastes de traitements préalables, peut créer un conditionnement aversif et des phénomènes cliniques tels que l'anxiété ou une prédisposition à la somatisation [45].

Les mécanismes sous-jacents à l'effet nocebo ont des déterminants psychologiques (attentes négatives) et neurobiologiques (rôle de la cholécystokinine, des opioïdes endogènes et la dopamine) [46]. Tout comme pour le placebo, le style de communication verbale et non verbale du médecin peut induire des suggestions négatives non intentionnelles qui peuvent déclencher une réponse nocebo : cela soulève la question de la façon dont les médecins peuvent en même temps obtenir le consentement éclairé en donnant une information véridique et loyale, tout en minimisant les risques liés au nocebo [46]. Les traits de personnalité tels le neuroticisme et l'alexithymie semblent prédire la probabilité pour certains individus d'exprimer leur anxiété anticipatoire

par des plaintes somatiques non liées à l'effet biologique de la molécule [47]. Lorsque les patients disent qu'ils se considèrent comme étant particulièrement sensibles aux effets secondaires et mettent en garde leur médecin face à la crainte qu'ils ont vis-à-vis de la prescription d'un nouveau traitement, ils communiquent des informations importantes sur eux-mêmes qui doivent être prises en compte. Il convient de leur expliquer que la façon qu'ils ont d'anticiper la survenue de symptômes somatiques peut produire, indépendamment de tout effet biologique du traitement, et parfois même dans les minutes qui suivent une première dose tout à fait minime, des symptômes désagréables purement psychogènes [45]. Ce problème de l'effet nocebo concerne tant les essais cliniques (biais méthodologique) que la pratique clinique quotidienne (changement d'antidépresseur inopportun).

Ainsi, les plaintes physiques qui semblent relever essentiellement d'un effet nocebo ne doivent pas être systématiquement déniées au patient ; le clinicien doit pouvoir fournir une empathie et une légitimité à la souffrance subjective d'un individu, à défaut de quoi le patient se sentira invalidé ce qui entraînera une altération de la qualité du lien thérapeutique et de la compliance au traitement [45]. La problématique du nocebo qui est chez certains patients un frein considérable à la prise en charge nécessiterait sans doute de porter une attention spécifique à la façon de prendre en charge ce conditionnement aversif, en utilisant des techniques de communication spécifiques (cadre positif, ...) [46], des techniques de restructuration cognitive (TCC) et dans une perspective plus psychodynamique, en accordant de l'importance aux besoins affectifs insatisfaits et à la représentation subjective du soin et des soignants par le patient [45].

8. Faut-il utiliser des correcteurs pour traiter les effets indésirables des antidépresseurs ?

Il est habituellement recommandé face à des effets indésirables gênants de baisser la dose ou de changer de molécule. Cela n'est pas toujours possible, certains patients ne répondent qu'à telle ou telle molécule et s'avèrent résistants aux autres classes médicamenteuses. Il faut parfois donc envisager de traiter l'effet indésirable avec une molécule « correctrice ». Il peut paraître paradoxal d'utiliser une seconde molécule ayant elle-même ses propres effets indésirables, pour traiter les effets secondaires d'une première molécule, mais la diversité des situations cliniques nécessite parfois d'y avoir recours. Aucun traitement n'a obtenu d'AMM pour

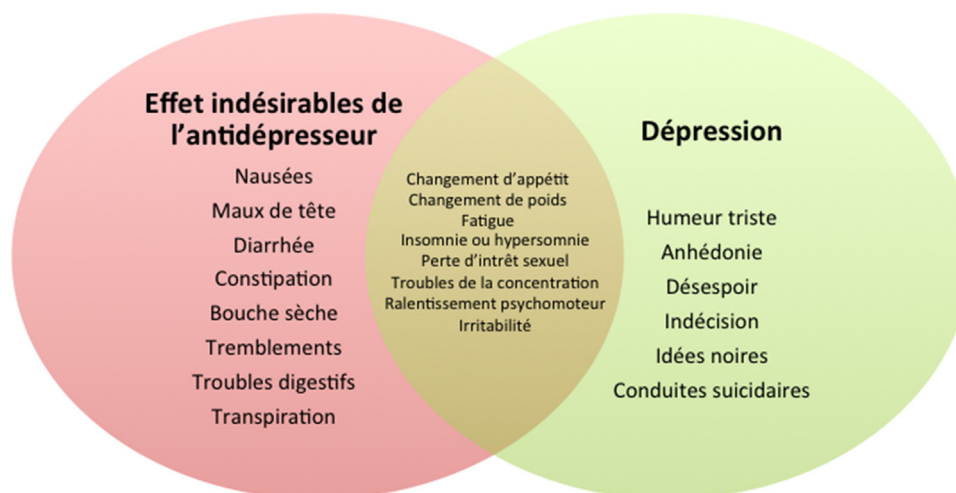


Fig. 4. Chevauchement entre les symptômes de dépression et les effets indésirables des antidépresseurs pouvant conduire à un biais d'attribution (adapté d'après [45]). Une des difficultés dans l'interprétation de la survenue d'effets indésirables supposés des antidépresseurs est représentée par l'existence de symptômes communs entre dépression et effets secondaires des antidépresseurs.

Tableau 4
Molécules susceptibles de diminuer les effets indésirables des antidépresseurs (d'après [45]).

Effets sexuels	Prise de poids	Nausées
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 ayant un effet vasodilatateur facilitateur de l'érection (sildénafil) Agonistes dopaminergiques (pramipexole, bupropion, amantadine...)	Anti-épileptique modulant la sécrétion de ghrelin, leptine et du neuropeptide Y (topiramate) Anti-diabétique diminuant la sensibilité à l'insuline et prolongeant la satiété post-prandiale en agissant sur la ghreline, la leptine et le neuropeptide Y (metformine) Diminution de l'absorption intestinale d'acides gras (Orlistat) Dopaminergiques anorexigènes (amantadine)	Anti-émétisants anti-histaminiques (prométhazine, triméthobenzamide)
Agonistes 5-HT _{1A} (buspirone) Antagoniste 5-HT _{2A} post-synaptique (mirtazapine) Antagoniste α_2 présynaptique (yohimbine)		

Tableau 5
Principales caractéristiques à améliorer pour le développement d'un nouvel antidépresseur [11].

Propriétés recherchées
Efficacité chez les patients résistants
Rapidité d'action
Correction des troubles cognitifs
Diminution des effets indésirables
Troubles sexuels
Prise de poids
Nausées/vomissements

corriger les effets sexuels ou la prise de poids sous antidépresseurs, mais il existe des données de la littérature qui permettent de proposer des solutions, même si les études qui les sous-tendent sont souvent basées sur de petits effectifs (Tableau 4).

9. Conclusion

Nous avons donc montré que l'activation des récepteurs 5-HT ou NA suite à l'augmentation de la neurotransmission monoaminergique, via le blocage de la recapture ou de l'inhibition de la MAO participe directement l'activité antidépressive, mais est aussi responsable des effets indésirables, causes d'une mauvaise observance et donc d'échecs thérapeutiques. L'antidépresseur de demain aurait pour objectif d'avoir une efficacité rapide, y compris chez des patients non répondeurs ou résistants aux molécules actuellement disponibles, tout en améliorant la tolérance (Tableau 5). L'idéal serait donc que cette nouvelle molécule puisse cibler les récepteurs responsables des effets bénéfiques sans activer ou alors en bloquant les récepteurs responsables des effets indésirables.

Par ailleurs, la prescription médicamenteuse s'inscrit dans le cadre de la relation thérapeutique qui unit le médecin (avec ses propres croyances sur le traitement) et son patient (lequel est porteur d'attentes positives et/ou négatives), et que la qualité de cette dernière joue un rôle fondamental en médecine, a fortiori dans le champ de la psychiatrie. Cela implique de prendre en considération, au-delà des aspects psychopharmacologiques, la singularité psychologique de chaque patient.

Déclaration de liens d'intérêts

Denis J. David : activité de conseil, conférences : invitations en qualité d'intervenant (Lundbeck, Euthérapie) et en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Euthérapie, Lundbeck, Roche) ; versements substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable (Servier, Lundbeck, Roche).

David Gourion : Participation à des boards scientifiques (Lundbeck, Janssen, Servier, HAS, Éditions Vidal). Perception d'honoraires

pour des conférences ponctuelles ou invitation à des congrès scientifiques : Lundbeck, AstraZeneca, Janssen, Servier Pierre Fabre, Lilly.

Références

- [1] DALYs GBD, Collaborators H, Murray CJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386:2145–91.
- [2] Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One* 2013;8:e69637.
- [3] Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:343–51.
- [4] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Clin Psychiatry* 2006;163:28–40.
- [5] Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 2):10–2.
- [6] Léo HG, Poirier A, Hartmann MFJP, et al. Antidépresseurs. *Historique. EMC-Psychiatrie*, 1; 2004. p. 243–5.
- [7] David DJ, Gardier AM. The pharmacological basis of the serotonin system: application to antidepressant response. *Encéphale* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012>.
- [8] Llorca PAN, Effets indésirables prévisibles du fait des propriétés pharmacologiques In: Corruble E, editor. *Les Antidépresseurs*. Médecine Sciences Publications/Lavoisier; 2013. p. 219–28.
- [9] Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705–13.
- [10] Trindade E, Menon D, Topfer LA, et al. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998;159:1245–52.
- [11] Rosenzweig-Lipson S, Beyer CE, Hughes ZA, et al. Differentiating antidepressants of the future: efficacy and safety. *Pharmacol Ther* 2007;113:134–53.
- [12] Licitsyna O, Ansseau MWP. Dysfonctions sexuelles et antidépresseurs. *Rev Med Liege* 2011;66:61–3.
- [13] Spector IP, Carey MP. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. *Arch Sex Behav* 1990;19:389–408.
- [14] Baldwin DS, Foong T. Antidepressant drugs and sexual dysfunction. *Br J Psychiatry* 2013;202:396–7.
- [15] Montejó AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 3):10–21.
- [16] Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *J Clin Psychiatry* 2001;3:22–7.
- [17] Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:67–85.
- [18] Briki M, Haffen E, Sechter D, et al. Effets sur la libido. In: Corruble E, editor. *Les Antidépresseurs*. Médecine Sciences Publications/Lavoisier; 2013. p. 219–28.
- [19] Graf H, Walter M, Metzger CD, et al. Antidepressant-related sexual dysfunction – perspectives from neuroimaging. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;121:138–45.
- [20] Stahl SM, Grady MM, Moret C, et al. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectrums* 2005;10:732–47.
- [21] Bijlsma EY, Chan JS, Olivier B, et al. Sexual side effects of serotonergic antidepressants: mediated by inhibition of serotonin on central dopamine release? *Pharmacol Biochem Behav* 2014;121:88–101.
- [22] Chan JS, Olivier B, de Jong TR, et al. Translational research into sexual disorders: pharmacology and genomics. *Eur J Pharmacol* 2008;585:426–35.
- [23] Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol* 1994;15:301–20.
- [24] McManis P, Talley N. Nausea and vomiting associated with selective serotonin reuptake inhibitors: incidence, mechanisms, and management. *CNS Drugs* 1997;8:394–401.

- [25] Nutt D. Mirtazapine: pharmacology in relation to adverse effects. *Acta Psychiatr Scand* 1997;391:31–7.
- [26] Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New Engl J Med* 2016;374:1356–67.
- [27] Bailey JE, Potokar J, Coupland N, et al. The 5-HT₃ antagonist ondansetron reduces gastrointestinal side effects induced by a specific serotonin reuptake inhibitor in man. *J Psychopharmacol* 1995;9:137–41.
- [28] Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, et al. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. *Clin Ther* 2004;26:1446–55.
- [29] Nihalani N, Schwartz TL, Siddiqui UA, et al. Obesity and psychotropics. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:57–63.
- [30] 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.
- [31] Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, et al. Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:46–8.
- [32] Himmerich H, Schuld A, Haack M, et al. Early prediction of changes in weight during six weeks of treatment with antidepressants. *J Psychiatr Res* 2004;38:485–9.
- [33] Wysokinski A, Kloszewska I. Mechanisms of increased appetite and weight gain induced by psychotropic medications. *J Adv Clin Pharmacol* 2014;1:12–33.
- [34] De Vry J, Schreiber R. Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:341–53.
- [35] Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 2005;65:927–47.
- [36] Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev* 2002;6:341–51.
- [37] Stein DJ, Lopez AG. Effects of escitalopram on sleep problems in patients with major depression or generalized anxiety disorder. *Adv Ther* 2011;28:1021–37.
- [38] Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1707–16.
- [39] Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:533–59.
- [40] Drago A. SSRIs impact on sleep architecture: guidelines for clinician use. *Clin Neuropsychiatry* 2008;5:115–31.
- [41] Monti JM, Jantos H. Activation of the serotonin 5-HT₃ receptor in the dorsal raphe nucleus suppresses REM sleep in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:940–7.
- [42] Bonaventure P, Kelly L, Aluisio L, et al. Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT)₇ receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior, and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:690–8.
- [43] Bonaventure P, Dugovic C, Kramer M, et al. Translational evaluation of JNJ-18038683, a 5-hydroxytryptamine type 7 receptor antagonist, on rapid eye movement sleep and in major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342:429–40.
- [44] Westrich L, Sprouse J, Sanchez C. The effects of combining serotonin reuptake inhibition and 5-HT₇ receptor blockade on circadian rhythm regulation in rodents. *Physiol Behav* 2013;110–111:42–50.
- [45] Goldberg JF, Ernst CL, American Psychiatric Publishing. Managing the side effects of psychotropic medications. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2012.
- [46] Planes S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect* 2016;4:e00208.
- [47] Data-Franco J, Berk M. The nocebo effect: a clinicians guide. *Aust NZ J Psychiatry* 2013;47:617–23.