



**BON USAGE DES MEDICAMENTS  
ANTIDEPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT  
DES TROUBLES DEPRESSIFS  
ET DES TROUBLES ANXIEUX DE L'ADULTE**

**ARGUMENTAIRE**

## GRUPE DE TRAVAIL

Pr LEPINE Jean-Pierre, psychiatre, Président du groupe, Paris  
Pr CORRUBLE Emmanuelle, psychiatre, Chargée de Projet, Le Kremlin Bicêtre  
Dr JANUEL Dominique, Chargée de Projet, psychiatre, Saint-Denis  
Dr ANDRE Christophe, psychiatre, Paris  
Pr BOULENGER Jean-Philippe, psychiatre, Montpellier  
Pr BOYER Patrice, psychiatre, Paris  
Dr COTTRAUX Jean, psychiatre, Lyon  
Pr DIQUET Bertrand, pharmacologue, Angers  
Dr GALLARDA Thierry, psychiatre, Paris

Dr GERARD Alain, psychiatre, Paris  
Pr GINESTET Daniel, psychiatre, Paris  
Dr LACHAUX Bernard, psychiatre, Villejuif  
Dr LEHMANN Joëlle, généraliste, Paris  
Dr LESIEUR Philippe, psychiatre, Paris  
Dr LIARD François, généraliste, Saint-Epain  
Dr PELISSOLO Antoine, psychiatre, Paris  
Dr DEGUINES Catherine, Afssaps  
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps  
M. NOUYRIGAT Emmanuel, Afssaps  
Dr PONS Florence, Afssaps

## GRUPE DE LECTURE

Dr AOUIZERATE Bruno, psychiatre, Bordeaux  
Dr BAGOT Christophe, psychiatre, Paris  
Mme BISCAY Marie-Lise, pharmacien, Pau  
Dr BONAMOUR du TARTRE Jean-Jacques, psychiatre, Paris  
Pr BOURIN Michel, psychiatre, Nantes  
Dr BOUTGES Bruno, généraliste, Bordeaux  
Dr BURDET-DUBUC Martine, psychiatre, Villiers-sur-Marne  
Pr CAMUS Vincent, psychiatre, Tours  
Dr CLAUDEL Bertrand, psychiatre, Paris  
Dr CUCHE Henry, psychiatre, Garches  
Pr GORWOOD Phillip, psychiatre, Colombes  
Dr GUIBERT Serge, psychiatre, Poitiers  
Dr HERRMANN Patrick, généraliste, Ebersheim  
Pr KAHN Jean-Pierre, psychiatre, Dommartin-lès-Toul  
Dr LEMOINE Patrick, psychiatre, Meyzieu  
Dr LE NOC Yves, généraliste, Nantes

Pr LIMOSIN Frédéric, psychiatre, Reims  
Dr LOUYS Jacques, psychiatre, Haguenau  
Pr MILLET Bruno, psychiatre, Rennes  
Pr OLIE Jean-Pierre, psychiatre, Paris  
Dr PURPER-OUAKIL Diane, psychiatre, Paris  
Dr RETHACKER Anne, généraliste, Paris  
Pr ROBERT Philippe Henri, psychiatre, Nice  
Dr ROSENZWEIG Claude, généraliste, Gévezé  
Pr ROUILLON Frédéric, psychiatre, Paris  
Pr SECHTER Daniel, psychiatre, Besançon  
Pr SENON Jean Louis, psychiatre, Poitiers  
Dr SERVANT Dominique, psychiatre, Lille  
Dr SITBON Hervé, psychiatre, Paris  
Pr TIGNOL Jean, psychiatre, Bordeaux  
Pr VANELLE Jean-Marie, psychiatre, Nantes  
Mme WOOLEY Stéphanie, France-Dépression, Paris

## COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris  
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeutique, Paris  
Pr VITTECOQ Daniel, infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché  
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeutique, Marseille, Président de la Commission de la Transparence  
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance  
Pr JOLLIET Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité  
Pr AMBROSI Pierre, cardiologue, Marseille  
Dr ATLAN Pierre, généraliste, Paris

Pr BANNWARTH Bernard, pharmacologue, Bordeaux  
Dr CAMELLI Bruno, généraliste, Paris  
Dr CUCHERAT Michel, pharmacologue, Lyon  
Pr DIQUET Bertrand, pharmacologue, Angers  
Dr GUEYFFIER François, cardiologue, Lyon  
Dr LE ROUX Gérard, généraliste, Epinay-sous-Sénart  
M. LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon  
Pr PETIT Michel, psychiatre, Sotteville-lès-Rouen  
Dr REVEILLAUD Olivier, généraliste, Bièvres  
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest  
Dr TREMOLIERES François, infectiologue, Mantes-la-Jolie  
Pr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps  
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

## SOMMAIRE

<b>METHODE GENERALE .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>1. ANTIDEPRESSEURS, TROUBLES DEPRESSIFS ET TROUBLES ANXIEUX : GENERALITES .....</b>	<b>4</b>
1.1. ANTIDEPRESSEURS COMMERCIALISES EN FRANCE.....	5
1.1.1. Différentes classes d'antidépresseurs et éléments de pharmacologie.....	5
1.1.2. Mécanismes d'action des antidépresseurs en termes d'efficacité.....	5
1.1.3. Mécanismes d'action des antidépresseurs en termes de tolérance.....	5
1.1.4. Eléments de méthodologie des essais cliniques d'antidépresseurs.....	6
1.1.5. Indications et non-indications.....	7
1.1.6. Voies d'administration.....	7
1.1.7. Pharmacocinétique des antidépresseurs.....	7
1.1.8. Associations et interactions médicamenteuses.....	8
1.1.9. Effets indésirables et contre-indications.....	9
1.1.9.1. Effets bénins les plus fréquents.....	10
1.1.9.2. Effets cardiovasculaires.....	10
1.1.9.3. Effets psychiques.....	10
1.1.9.4. Autres effets indésirables.....	12
1.2. MODALITES DE PRESCRIPTION.....	14
1.2.1. Bilan pré-thérapeutique.....	14
1.2.2. Posologie et dosages plasmatiques.....	14
1.2.3. Alliance thérapeutique.....	15
1.2.4. Arrêt du traitement.....	16
<b>2. ANTIDEPRESSEURS ET TROUBLES DEPRESSIFS .....</b>	<b>17</b>
2.1. TROUBLES DEPRESSIFS.....	17
2.1.1. Eléments d'épidémiologie.....	17
2.1.2. Symptômes dépressifs et troubles dépressifs.....	20
2.1.3. Différents types de troubles dépressifs.....	20
2.1.4. Troubles dépressifs et évaluation clinique du risque suicidaire.....	22
2.1.5. Troubles dépressifs et pathologies associées.....	23
2.2. EFFICACITE DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES TROUBLES DEPRESSIFS.....	23
2.2.1. Phase d'attaque.....	24
2.2.2. Phase de consolidation.....	26
2.2.3. Chez les patients hospitalisés.....	27
2.2.4. En prévention des récurrences.....	27
2.2.5. Autres troubles dépressifs.....	28
2.3. CRITERES DE CHOIX DE L'ANTIDEPRESSEUR.....	28
2.4. SUIVI DU TRAITEMENT.....	29
2.4.1. Evaluation de l'efficacité.....	29
2.4.2. Evaluation de l'efficacité dans la prévention des récurrences du trouble dépressif récurrent unipolaire.....	29
2.4.3. Evaluation de la tolérance.....	30
2.4.4. Réponse insuffisante.....	30
2.4.5. Dépression résistante.....	30
2.5. DUREE DU TRAITEMENT.....	31
2.5.1. Dans les troubles dépressifs majeurs unipolaires.....	31
2.5.2. Dans les épisodes dépressifs majeurs du trouble bipolaire.....	32
2.6. SPECIFICITE LIEE A CERTAINS TERRAINS PARTICULIERS.....	32
2.6.1. Différents âges de la vie.....	32
2.6.1.1. Grossesse et post-partum.....	32
2.6.1.2. Sujet âgé.....	34
2.6.2. Comorbidités psychiatriques.....	36
2.6.2.1. Conduites addictives.....	36
2.6.2.2. Troubles de la personnalité.....	36
2.6.2.3. Troubles anxieux.....	37
2.6.2.4. Schizophrénie.....	37
2.6.2.5. Troubles du comportement alimentaire.....	37

2.6.3. Comorbidités somatiques .....	38
2.6.3.1. <i>Maladies cardio-vasculaires</i> .....	38
2.6.3.2. <i>Cancers</i> .....	39
2.6.3.3. <i>Diabète</i> .....	39
2.6.3.4. <i>Troubles neurologiques</i> .....	39
2.6.3.5. <i>VIH</i> .....	41
<b>3. ANTIDEPRESSEURS ET TROUBLES ANXIEUX</b> .....	<b>41</b>
3.1. LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC) .....	42
3.1.1. Définition .....	42
3.1.2. Efficacité des antidépresseurs dans les TOC .....	42
3.1.3. Modalités de traitement .....	43
3.2. LE TROUBLE PANIQUE (TP) .....	44
3.2.1. Définition .....	44
3.2.2. Efficacité des antidépresseurs dans le TP .....	44
3.2.3. Modalités de traitement .....	46
3.3. LE TROUBLE ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE (TAG) .....	46
3.3.1. Définition .....	46
3.3.2. Efficacité des antidépresseurs dans le TAG .....	47
3.3.3. Modalités de prescription .....	48
3.4. LES TROUBLES PHOBQUES, ET EN PARTICULIER LA PHOBIE SOCIALE (PS) OU TROUBLE ANXIÉTÉ SOCIALE ...	49
3.4.1. Définition .....	49
3.4.2. Efficacité des antidépresseurs dans la PS .....	50
3.4.3. Modalités de prescription .....	51
3.5. L'ÉTAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (ESPT) .....	52
3.5.1. Définition .....	52
3.5.2. Efficacité des antidépresseurs dans l'ESPT .....	52
3.6. AUTRES TROUBLES ANXIEUX .....	53
<b>ANNEXES</b> .....	<b>54</b>
Annexe 1 - Médicaments antidépresseurs indiqués dans les troubles dépressifs et les troubles anxieux	55
Annexe 2 - Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux médicaments antidépresseurs .....	57
Annexe 3 - Associations médicamenteuses contre-indiquées .....	58
Annexe 4 - Médicaments susceptibles d'une élévation de la concentration plasmatique en cas d'association avec un antidépresseur .....	59
Annexe 6 - Antidépresseurs dans les troubles dépressifs .....	61
Annexe 7 - Antidépresseurs dans les troubles anxieux .....	63
Annexe 8 - Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé (DSM-IV-TR)	65
Annexe 9 - Critères de spécification des caractéristiques mélancoliques (DSM-IV-TR) .....	66
Annexe 10 - Stratégie de prise en charge d'un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un trouble bipolaire .....	67
Annexe 11 - Stratégie de prise en charge d'une dépression bipolaire avec cycles rapides .....	68
Annexe 12 - Critères diagnostiques d'un trouble obsessionnel compulsif (DSM-IV-TR) .....	69
Annexe 13 - Critères diagnostiques d'un trouble panique (DSM-IV-TR) .....	70
Annexe 14 - Critères diagnostiques d'un trouble anxieux généralisé (DSM-IV-TR) .....	71
Annexe 15 - Critères diagnostiques d'une phobie sociale (DSM-IV-TR) .....	72
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>73</b>

## METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature, et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (psychiatrie, pharmacologie, médecine générale), de mode d'exercice (hospitalo-universitaires, hospitaliers ou libéraux) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes : Fédération Française de Psychiatrie, Association Française de Psychiatrie, Association Française de Psychiatres d'Exercice Privé (AFPEP), SOL. R. Psy, Société de Psychogériatrie de Langue Française, Association Nationale des Psychiatres Présidents et Vice-Présidents de Commissions Médicales d'Etablissement de Centres Hospitaliers, Fédération d'Aide à la Santé Mentale Croix-Marine, Société de l'Info Psy, Association Francophone de Formation et de Recherche en Thérapie Comportementale et cognitive, Collège National des Généralistes Enseignants, Association Française de Thérapie Comportementale et Cognitive, Collège National des Universitaires en Psychiatrie, ainsi que des associations de patients : France-Dépression, Union Nationale des Amis et Familles de Malades psychiques (UNAFAM), ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par une première interrogation systématique des bases de données Medline et Cochrane, en 2002. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après juillet 1995. Une seconde recherche a été réalisée en 2005. Elle a consisté en une recherche automatisée depuis l'année 2003 dans les revues suivantes : New England Journal of Medicine, JAMA, BMJ, Lancet, Archives of General Psychiatry, American Journal of Psychiatry, British Journal of Psychiatry, Journal of Clinical Psychiatry, Journal of Affective Disorders, Journal of Clinical Psychopharmacology, Psychopharmacology.

Une recherche manuelle a permis de compléter ces deux recherches automatisées.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

*antidepressive agents/adverse effects ; antidepressive agents/pharmacology ; antidepressive agents/therapeutic use ; depression ; depressive disorder ; depression, involutional ; depression, postpartum ; dysthymic disorder ; anxiety disorders ; stress disorders, post-traumatic ; obsessive-compulsive disorder ; panic disorder ; phobic disorders ; mental disorders diagnosed in childhood.*

Au total, 682 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau infra).

Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps.

**Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES**

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p>Niveau 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li> </ul>	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>- Etudes comparatives non randomisées bien menées</li> <li>- Etudes de cohorte</li> </ul>	<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes cas-témoin</li> </ul> <p>Niveau 4 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes comparatives comportant des biais importants</li> <li>- Etudes rétrospectives</li> <li>- Séries de cas</li> <li>- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li> </ul>	<p>C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>

## LISTE DES ABREVIATIONS

APA :	American Psychiatric Association
ATD :	Antidépresseur
CAPS :	Clinician Administered PTSD Scale
CDRS-R :	Children's Depression Rating Scale-Revised
CGI :	Clinical Global Inventory
CIM-10 :	Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement
CY-BOCS :	Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
DSM-IV-TR :	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorder
ECG :	Electrocardiogramme
ECT :	Electroconvulsivothérapie
ECR :	Etude contrôlée randomisée
EDM :	Episode dépressif majeur
ESPT (= PTSD) :	Etat de stress post-traumatique
HAD :	Hospital Anxiety-Depression Scale
HAM-A :	Hamilton Anxiety Rating Scale
HDRS ou HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
IDM :	Infarctus du myocarde
IMAO :	Inhibiteur de la mono-amine-oxydase
ITT :	Intention de traiter
LOI-CV :	Leyton Obsessional Inventory-Child Version
LSAS :	Liebowitz Social Anxiety Scale
MADRS :	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MMSE :	Mini Mental State Evaluation
RR :	Risque relatif (facteur par lequel le traitement multiplie le risque de base de survenue de l'événement)
TAG :	Trouble anxieux généralisé
TCC :	Thérapie cognitivo-comportementale
TOC :	Trouble obsessionnel compulsif
TP :	Trouble panique
TS :	Tentative de suicide

## INTRODUCTION

En France, la prescription des médicaments psychotropes, notamment celle des antidépresseurs, augmente régulièrement. En population générale, le pourcentage de sujets déclarant consommer des antidépresseurs était de 2% en 1987, et de 3,5% en 1996 [1, 2]. En France, cette augmentation des prescriptions est associée à une inadéquation relative de ces prescriptions. En effet, seulement la moitié des patients traités par antidépresseurs souffrent effectivement d'un trouble qui répond aux indications de l'AMM des médicaments antidépresseurs [2].

Par ailleurs, une proportion non négligeable de sujets souffrant de troubles dépressifs ne bénéficie pas d'une prise en charge adaptée. Cette prise en charge non adaptée des patients déprimés est liée au recours insuffisant des patients déprimés au système de soins [3], à une sous-estimation des cas de troubles dépressifs par les médecins, en particulier généralistes, et à un recours insuffisant des médecins aux thérapeutiques des troubles dépressifs [4, 5].

Ainsi, plus de la moitié des patients déprimés n'ont pas accès aux soins. Lorsqu'ils ont accès aux soins, dans la plupart des cas auprès de médecins généralistes, plus de la moitié d'entre eux ne font pas l'objet du diagnostic adapté de trouble dépressif unipolaire (cf. 2.1.3.) [2, 6-8]. Même parmi les patients qui sont correctement diagnostiqués, seulement un tiers se voient prescrire un traitement médicamenteux. Et parmi ceux-ci, seulement un quart se voient prescrire un traitement antidépresseur [3]. Parmi ces derniers, la durée de traitement est le plus souvent insuffisante. En résumé, on peut estimer que moins de 10% des patients déprimés sont susceptibles de recevoir un traitement adapté [2, 9, 10].

L'objectif de ces recommandations est donc de mieux identifier les patients qui nécessitent un traitement antidépresseur et d'optimiser le bon usage de ces médicaments dans les troubles dépressifs et les troubles anxieux chez l'adulte.

Les antidépresseurs ont également d'autres indications comme l'énurésie, la migraine, ou les douleurs neuropathiques. Celles-ci sont exclues de ces recommandations.

Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un aspect de la prise en charge des sujets présentant des troubles dépressifs ou anxieux [11]. Les autres types de traitements qui peuvent leur être proposés sont :

- essentiellement les prises en charge psychothérapiques, notamment les thérapies cognitivo-comportementales, qui sont selon les cas, soit associées aux antidépresseurs, soit une alternative aux antidépresseurs. En outre, un traitement par antidépresseurs ne peut s'envisager indépendamment d'un soutien psychothérapique ;
- éventuellement d'autres traitements comme par exemple l'électroconvulsivothérapie pour les troubles dépressifs. Ces autres types de traitements ne seront qu'évoqués dans ces recommandations.

Les cadres nosographiques sur lesquels reposent les indications officielles d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sont issus du Manuel Statistique et Diagnostique des Troubles Mentaux, 4<sup>ème</sup> version révisée (DSM-IV-TR). Ce manuel constituera donc la référence dans ce document. Dans la plupart des cas, les définitions qu'il propose sont proches des définitions proposées par la Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> version (CIM-10).

## 1. ANTIDEPRESSEURS, TROUBLES DEPRESSIFS ET TROUBLES ANXIEUX : GENERALITES

Le diagnostic d'un trouble dépressif ou anxieux et l'indication d'un traitement antidépresseur sont posés à l'issue d'un examen clinique systématique et non à partir d'une simple impression clinique. Cet examen clinique permet par exemple :

- 1) de distinguer un trouble dépressif ou anxieux de symptômes dépressifs ou anxieux qui n'atteignent pas le seuil diagnostique du trouble (cf. 2.1.2. et 3.) ;
- 2) de rechercher des causes organiques ou toxiques de la symptomatologie psychiatrique et des contre-indications aux traitements médicamenteux ;
- 3) de situer la symptomatologie dépressive ou anxieuse dans la trajectoire de vie du sujet. Ainsi, il est rappelé que l'existence de symptômes dépressifs ou anxieux au décours d'un événement de vie, aussi signifiant soit-il dans la vie du sujet (deuil, divorce, chômage...) ne suffit pas à poser un diagnostic de trouble dépressif ou anxieux.

L'évaluation du risque suicidaire doit être réalisée systématiquement à l'interrogatoire chez tout sujet présentant des symptômes dépressifs ou anxieux. Cette évaluation doit être particulièrement soignée



et peut nécessiter l'avis d'un spécialiste. Le risque suicidaire est plus élevé chez le jeune adulte et chez le sujet âgé que dans les autres segments de la population adulte.

### 1.1. ANTIDEPRESSEURS COMMERCIALISES EN FRANCE

Ce chapitre abordera les différentes classes d'antidépresseurs et quelques éléments de pharmacologie, les indications et non-indications des antidépresseurs, les effets indésirables et contre-indications des antidépresseurs, le bilan pré-thérapeutique, les voies d'administration, les posologies et dosages plasmatiques, l'alliance thérapeutique et les modalités d'arrêt.

#### 1.1.1. Différentes classes d'antidépresseurs et éléments de pharmacologie

Les médicaments antidépresseurs sont répartis en cinq classes : les imipraminiques (tricycliques ou non), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), soit irréversibles non sélectifs (agissant sur la MAO-A et la MAO-B), soit sélectifs de la MAO-A, et les « autres » antidépresseurs (de mécanisme pharmacologique différent).

Les imipraminiques sont les antidépresseurs historiques de référence.

Les ISRS, IRSN et les « autres antidépresseurs » sont de développement plus récent et plus faciles à manier.

Les IMAO sont peu utilisés en France.

Le millepertuis, qui n'est pas un antidépresseur<sup>1</sup>, et les acides gras polyinsaturés oméga-3, qui n'ont pas prouvé leur efficacité dans les troubles dépressifs, sont exclus de cette recommandation.

Les médicaments antidépresseurs indiqués (AMM) en France dans les troubles dépressifs et les troubles anxieux sont présentés en Annexe 1.

#### 1.1.2. Mécanismes d'action des antidépresseurs en termes d'efficacité

Les mécanismes d'action des antidépresseurs impliqués dans l'activité thérapeutique ne sont pas complètement connus [12]. Les mécanismes d'action identifiés des antidépresseurs, notamment dans la définition de chaque classe d'antidépresseurs (ISRS, IRSN par exemple) sont des mécanismes d'action à court terme [12]. Ainsi, même s'il ne s'agit pas du *primum movens* de leur mécanisme d'action, il apparaît que l'administration chronique de tous les antidépresseurs augmente le « turn-over » des monoamines cérébrales (sérotonine, noradrénaline et dans une moindre mesure dopamine), rendant caduque l'hypothèse de la spécificité d'action de certains antidépresseurs [13].

La théorie biochimique classique de la dépression (diminution des transmissions monoaminergiques centrales) et l'effet des antidépresseurs (qui facilitent ces transmissions) ne rendent pas compte de tous les phénomènes observés. De nombreuses autres hypothèses sont aujourd'hui investiguées, en particulier les hypothèses peptidergiques.

Ainsi, la connaissance insuffisante des mécanismes d'action des antidépresseurs rend aujourd'hui hasardeuses les tentatives de corrélation entre des profils d'effets cliniques et des effets biologiques des antidépresseurs.

#### 1.1.3. Mécanismes d'action des antidépresseurs en termes de tolérance

Les mécanismes d'action des antidépresseurs en termes de tolérance sont davantage connus. Les antidépresseurs imipraminiques ont des effets réceptoriels post-synaptiques impliqués dans leur tolérance :

- effets anticholinergiques,
- effets adrénolytiques  $\alpha_1$ ,
- effets anti-histaminiques H1 [14].

---

<sup>1</sup> L'indication du millepertuis est : « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ».

Ces effets réceptoriels post-synaptiques permettent de comprendre certains de leurs effets indésirables.

La plupart des autres antidépresseurs (ISRS, IRSN, IMAO et « autres antidépresseurs ») ne possèdent pas ces propriétés réceptorielles post-synaptiques et sont donc dénués des effets indésirables correspondants [12].

#### 1.1.4. Eléments de méthodologie des essais cliniques d'antidépresseurs

Après des études ouvertes exploratoires, les plans expérimentaux retenus sont ceux d'études contrôlées randomisées en double aveugle et groupes parallèles (ECR). Les substances de comparaison sont le placebo et/ou des substances de référence.

Les durées d'études sont comprises entre 4 et 8 semaines pour la plupart des études à court terme. Des études à moyen ou long terme sont également disponibles, mais en plus petit nombre. Leur durée est généralement comprise entre 3 et 12 mois. De rares études ont une durée plus prolongée.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont le plus souvent catégoriels (critériologie DSM dans la plupart des cas) et dimensionnels (note minimale à une échelle d'intensité symptomatique le plus souvent). Les patients présentant un trouble bipolaire (cf. 2.1.3.) ou psychotique, les patients présentant des troubles comorbides, psychiatriques ou somatiques, les patients présentant un risque suicidaire élevé sont le plus souvent exclus des essais d'antidépresseurs.

Les critères d'évaluation de l'efficacité des antidépresseurs dans les troubles dépressifs ou anxieux sont le plus souvent dimensionnels.

Le critère d'évaluation principal repose sur une échelle d'hétéro-évaluation validée dans cette pathologie. Il est le plus souvent constitué d'un ou de plusieurs des trois éléments suivants : pourcentage de diminution des notes à l'échelle d'intensité symptomatique sélectionnée entre le début et la fin de l'étude, pourcentage de patients « répondeurs » ou « en rémission » évalués à partir de cette même échelle d'intensité symptomatique.

Des critères d'évaluation accessoires sont également utilisés : autres échelles d'hétéro-évaluation, questionnaires d'auto-évaluation et échelles globales comme les Impressions Cliniques Globales ou CGI.

- Dans les épisodes dépressifs majeurs<sup>2</sup>, le critère d'évaluation principal est dans la plupart des cas l'échelle de dépression de Hamilton ou HDRS. Avec cette échelle, la « réponse » est définie par une diminution de 50% de la note totale après 4 à 8 semaines de traitement. De même, la rémission est définie par une note totale inférieure à une valeur seuil, qui est le plus souvent de 8 pour l'HDRS [12, 15]. La réponse à un traitement antidépresseur, mesurée par l'échelle HDRS entre 4 et 6 semaines, a été classée par Crismon [16] en fonction du pourcentage de diminution de la note totale : de 100 à 75% : rémission globale ; de 50 et 74% : rémission partielle ou réponse ; de 25 et 49% : réponse partielle ; < 25% : non réponse. Par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle du délai d'action clinique. Différents critères ont été proposés dans la littérature : par exemple, diminution de 20% de la note totale de l'échelle HDRS [17], ou délai d'apparition d'une différence statistiquement significative avec le placebo [17-20].
- Dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC), le critère d'évaluation principal est le plus souvent l'échelle Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale [21].
- Dans le trouble panique (TP), différents critères d'évaluation principaux sont retenus selon les études. On citera par exemple l'échelle Panic and Agoraphobia Scale [22], l'échelle Panic Disorder Severity Scale [23], la fréquence des attaques de panique pendant une période donnée [24], ou le pourcentage de patients sans attaques de panique pendant une période donnée [25].
- Dans le trouble anxieux généralisé (TAG), le critère d'évaluation principal est le plus souvent l'échelle d'évaluation de l'anxiété d'Hamilton (HAM-A). La diminution des notes de l'HAM-A de 40 à 50% définit le plus souvent les patients répondeurs.

---

<sup>2</sup> Le terme « majeur » n'est pas synonyme de sévérité ; il signifie que l'état dépressif correspond aux critères des classifications internationales actuelles.

- Dans la phobie sociale, sont le plus souvent utilisées les échelles Liebowitz Social Anxiety Scale et Brief Social Phobia Scale et les questionnaires Social Phobia Inventory et Marks Fear Questionnaire (Social Phobia Subscale) [26].

#### **1.1.5. Indications et non-indications**

Historiquement, les antidépresseurs imipraminiques et IMAO ont d'abord permis de traiter les troubles dépressifs. Au cours des deux dernières décennies, de nouvelles molécules ont obtenu des indications d'AMM dans les troubles dépressifs. Plus récemment, des antidépresseurs ont obtenu des indications d'AMM dans certains troubles anxieux.

Tous les antidépresseurs ont en commun une indication thérapeutique : les « épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés ».

L'Annexe 1 résume les indications de chaque antidépresseur.

Les effets des antidépresseurs dans les troubles anxieux sont clairement indépendants de leurs effets dans les troubles dépressifs.

#### **1.1.6. Voies d'administration**

Les voies d'administration disponibles sont la voie parentérale (intra-veineuse lente réservée à l'usage hospitalier et intra-musculaire) et la voie orale (comprimés, gélules et solution buvable) (cf. Annexe 2).

La voie orale est la plus fréquemment utilisée.

Toutefois, la voie IM ou IV lente peut être utilisée dans certains cas, notamment de troubles sévères : elle garantit l'observance du traitement et permet de réduire au minimum la part pharmacocinétique du délai d'action des antidépresseurs et pour son aspect rassurant en rapport avec la médicalisation des soins [27]. Elle ne permet pas de réduire la part pharmacodynamique du délai d'action des antidépresseurs. Son utilisation doit être transitoire en début de traitement.

Avec les imipraminiques, les formes en gouttes comportent un risque plus important en cas de surdosage, du fait d'une résorption digestive plus rapide que les autres formes administrées par voie orale.

#### **1.1.7. Pharmacocinétique des antidépresseurs**

L'Annexe 2 présente les principales caractéristiques pharmacocinétiques pertinentes pour la pratique clinique des antidépresseurs actuellement disponibles.

Le système du cytochrome P450 (CYP450) est le système enzymatique impliqué dans le métabolisme des médicaments au niveau intestinal et au niveau hépatique [12, 28]. Il permet la biotransformation des molécules. De nombreuses substances, dont les médicaments, peuvent être des substrats du CYP450 (c'est-à-dire des molécules métabolisées par le CYP450), des molécules inhibitrices du CYP450 ou des molécules inductrices du CYP450 [12]. Une molécule inhibitrice du CYP450 aura tendance à faire augmenter les taux sériques des médicaments métabolisés par le CYP450. Une molécule inductrice du CYP450 (par exemple tabac, carbamazépine) aura tendance à faire diminuer les taux sériques des médicaments métabolisés par le CYP450.

Les enzymes du CYP450 participant au métabolisme des antidépresseurs sont : 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4.

Du fait de l'existence d'un polymorphisme génétique du CYP450, tous les individus ne disposent pas des mêmes enzymes CYP450. Par exemple, un caucasien sur 20 est un métaboliseur lent 2D6 : il doit donc métaboliser les médicaments par d'autres voies, souvent moins efficaces, d'où une élévation des taux sériques de ce médicament.

Les antidépresseurs imipraminiques sont des substrats du CYP450 (isoenzymes 1A2 et 2D6 notamment) qui les transforme en métabolites actifs.

Les ISRS inhibent de façon variable qualitativement et quantitativement les isoenzymes du cytochrome P 450 (notamment 1A2, 2D6 et 3A4). Par exemple, la fluoxétine est un inhibiteur 4 fois plus puissant que la sertraline chez le volontaire sain [29]. Cela entraîne un risque de surdosage, en cas d'association avec les médicaments qui sont substrats de ces iso-enzymes du CYP450, notamment les imipraminiques [28]. Le citalopram et l'escitalopram ont un potentiel quasi-nul d'inhibition du cytochrome P450.

La venlafaxine et la mirtazapine ont un potentiel quasi-nul d'inhibition du cytochrome P450.

L'Annexe 3 présente la liste des médicaments susceptibles d'une élévation de la concentration plasmatique en cas d'association avec un antidépresseur, via le système du cytochrome P450 [28].

### 1.1.8. Associations et interactions médicamenteuses

L'Annexe 4 présente les médicaments susceptibles d'une élévation de la concentration plasmatique en cas d'association avec un antidépresseur.

- *Avec les imipraminiques*

Avec les imipraminiques, les interactions médicamenteuses sont les suivantes:

- majoration des effets des catécholamines,
- risque accru d'accident avec les hypotenseurs et avec les traitements induisant des hypotensions posturales,
- majoration du risque lié à l'emploi d'anticholinergiques.

- *Avec les IMAO*

Les interactions médicamenteuses avec les IMAO comportent (cf. Annexe 5) :

- une majoration des effets des amines en général (sérotonine, noradrénaline, dopamine), des médicaments hypertenseurs (et des aliments riches en tyramine et tryptophane) ;
- un risque accru d'accident avec les hypotenseurs et, avec les traitements induisant des hypotensions posturales.

On notera que l'association IMAO-tricyclique est contre-indiquée en France alors qu'elle est utilisée dans d'autres pays. Les IMAO sont contre-indiqués en association avec la péthidine (encéphalopathie) et rendent risquée toute anesthésie générale.

- *Coprescription de deux antidépresseurs*

La règle de la monothérapie antidépressive doit prévaloir, faute de données évaluant la pertinence en termes d'efficacité des associations d'antidépresseurs et compte tenu des risques liés à cette association.

Les associations suivantes sont contre-indiquées :

- IMAO non sélectif avec un autre antidépresseur, excepté la miansérine, la mirtazapine et la viloxazine ;
- ISRS et IMAO (risque de syndrome sérotoninergique sévère et risque léthal à l'arrêt de l'ISRS [30-32].

Les associations suivantes nécessitent des précautions d'emploi :

- imipraminique et ISRS (risque d'augmentation du taux plasmatique des imipraminiques (de 50 à 486%) [33-36] ;
- l'association de deux ISRS (risque de syndrome sérotoninergique). Cette association est insuffisamment évaluée en termes d'efficacité.

- *Benzodiazépines et apparentés*

Cette coprescription est plus fréquente en France (deux-tiers des patients déprimés) que dans d'autres pays (un tiers des patients déprimés) [37, 38].

La place des anxiolytiques et hypnotiques benzodiazépiniques est une place accessoire, non systématique, et transitoire dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés.

En effet, cette coprescription comporte un inconvénient principal : le risque de dépendance aux benzodiazépines est non négligeable. De plus, dans de rares cas, des réactions paradoxales à type d'impulsivité et de risque suicidaire peuvent survenir [39-41]. Enfin, aucun effet potentialisateur n'est démontré dans la littérature [42, 43].

Cette association peut être indiquée pendant une période brève (pour éviter le risque de dépendance) en début de traitement lorsqu'existent une insomnie et/ou une anxiété invalidantes [44]. Elle doit être interrompue dès que l'antidépresseur améliore significativement le tableau thymique et que l'anxiété et l'insomnie se sont amendées. Chez les patients naïfs de traitements anxiolytiques et hypnotiques, une durée de 1 à 3 semaines est dans la plupart des cas suffisante dans cette indication.

- *Antipsychotiques*

La coprescription antidépresseur-antipsychotique est recommandée dans deux cas :

- dans les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante...) ;
- dans les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, afin de diminuer l'anxiété si son intensité est sévère et si le risque suicidaire est élevé. On privilégie alors des doses modérées de molécules sédatives.

Cette co-prescription doit être interrompue dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés.

- *Antihistaminiques H1*

Ils constituent une alternative aux benzodiazépines, pour traiter l'anxiété et l'insomnie, ou pour prévenir le syndrome de levée d'inhibition. Leurs modalités d'utilisation sont identiques à celles des benzodiazépines. Ils ont pour avantage de ne pas induire de dépendance.

- *Millepertuis*

Le millepertuis, qui n'est pas un antidépresseur<sup>3</sup>, induit de nombreuses interactions médicamenteuses et peut annuler l'effet de certains antidépresseurs.

### 1.1.9. Effets indésirables et contre-indications

D'une manière générale :

- 1) Il importe de ne pas considérer comme effet indésirable ce qui est symptôme de la dépression (idées suicidaires, anxiété, insomnie ou constipation par exemple) [45]. A ce titre, la chronologie d'apparition des symptômes et leur évolution sous traitement et avec l'amélioration du trouble doivent être considérées avec attention.
- 2) Les effets indésirables sont, pour leur majorité, dose-dépendants [12, 43, 46].
- 3) Les effets indésirables sont, pour leur majorité, transitoires, surviennent en début de traitement, et régressent ensuite [47].

Les taux d'arrêt de traitement constituent un reflet global mais partiel de la tolérance des médicaments. Cinq méta-analyses comparant les imipraminiques aux ISRS [48-52] d'une part et aux antidépresseurs plus récents [53] d'autre part ont trouvé un taux d'arrêt précoce de traitement supérieur pour les imipraminiques par rapport aux autres antidépresseurs. Une autre méta-analyse ne met pas en évidence de différence entre les ISRS et les IRSN ou antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » pour ce qui est des taux d'arrêts précoces de traitement [50].

---

<sup>3</sup> L'indication du millepertuis est : « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ».

### **1.1.9.1. Effets bénins les plus fréquents**

Les effets indésirables les plus fréquents des imipraminiques sont : les effets anticholinergiques (troubles de la vision, bouche sèche, constipation, rétention d'urine -effets périphériques- et confusion -effets centraux), les effets antihistaminiques (sommolence, prise de poids), et les effets sexuels. On rappelle que les effets anticholinergiques sont à l'origine de certaines contre-indications des imipraminiques (risque de glaucome par fermeture de l'angle, hypertrophie bénigne de la prostate) [12, 14]. Les effets cardio-vasculaires ne sont pas classés parmi les effets bénins mais décrits dans un chapitre spécifique (cf. 1.1.9.2.).

Les effets indésirables les plus fréquents des ISRS sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hypersudation, les céphalées, l'agitation, l'insomnie, la somnolence, les vertiges, les tremblements, l'asthénie et les symptômes sexuels [12].

Les effets indésirables les plus fréquents des IRSN sont : les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'insomnie, la somnolence, et les céphalées [12].

Les effets indésirables les plus fréquents des IMAO sont l'insomnie et les troubles de la vigilance [12].

### **1.1.9.2. Effets cardiovasculaires**

Du fait de leurs effets « quinidine-like », anticholinergiques, et antagonistes adrénergiques alpha-1 [12], les antidépresseurs imipraminiques peuvent induire : une tachycardie, une hypotension orthostatique souvent modérée, des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire et des troubles de conduction qui sont favorisés par l'existence de cardiopathies préalables et de troubles métaboliques (kaliémie) [14].

Les imipraminiques doivent donc être utilisés avec prudence en cas de troubles de la conduction (cf. 2.6.3.1.).

L'intoxication aiguë par les imipraminiques est potentiellement grave du fait du risque cardiaque. Les antidépresseurs imipraminiques seraient impliqués dans 80% des tentatives de suicide médicamenteuses létales par prise d'antidépresseur [54].

Dans des conditions de surdosage, des troubles cardiaques à type de tachycardie ou de troubles du rythme ou de la repolarisation peuvent être observés avec les ISRS.

Les IMAO non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale. Celle-ci est moins fréquente avec les IMAO-A sélectifs [12].

La venlafaxine, pour des posologies élevées ( $\geq 200$  mg/j), peut induire des hypertensions artérielles dose-dépendantes [12].

### **1.1.9.3. Effets psychiques**

Il s'agit de symptomatologie suicidaire, effets cognitifs, risque de virage maniaque et risque d'accélération des cycles thymiques.

- *Symptomatologie suicidaire*

Du fait de leur effet antidépresseur, les antidépresseurs diminuent les idées suicidaires et le risque de comportements suicidaires chez les patients déprimés.

Plusieurs études épidémiologiques réalisées dans des pays différents ont montré que l'augmentation des prescriptions d'antidépresseurs s'est accompagnée d'une diminution du taux de suicide [55-59]. Ainsi, Isacsson a estimé que le risque suicidaire est de 141/100 000 par an en population générale et de 259/100 000 par an chez les déprimés non traités [60]. Jick *et al.* (1995) estiment quant à eux que le taux de suicide chez les patients déprimés traités par antidépresseurs est de 85/100 000 sujets par an, c'est-à-dire inférieur aux taux mis en évidence en population générale [61].

Des résultats de méta-analyses d'études cliniques vont dans le même sens : la symptomatologie suicidaire s'améliore sous traitement antidépresseur [62-66]. Ce résultat est également retrouvé chez le sujet âgé traité par antidépresseurs [67, 68].

Les méta-analyses comparant antidépresseurs et placebo, qui regroupent les études enregistrées auprès des autorités américaines (FDA), hollandaises ou britanniques [69-71] ne mettent pas en évidence de différence significative entre antidépresseurs et placebo pour ce qui est du risque de suicide et de tentatives de suicide.

Quelques rares travaux ont suggéré un risque modéré d'idées suicidaires et de tentatives de suicide (sans aucun suicide documenté) chez des patients traités par antidépresseurs. Ainsi, le risque de syndrome de levée d'inhibition lié à l'amélioration du ralentissement psychomoteur alors que l'humeur demeure dépressive (J7 à J10-J20 du traitement) est classiquement signalé. Par ailleurs, chez l'adulte, des études de cas ont rapporté une émergence ou une aggravation des idées suicidaires sous fluoxétine [72-74], en lien le plus souvent avec la survenue d'une akathisie. Dans une revue des ECR d'antidépresseurs chez l'adulte (87 650 patients) [75], Fergusson *et al.* mettent en évidence une augmentation du risque de tentatives de suicide, mais pas du risque de suicide chez les patients déprimés traités : les tentatives de suicide, dont la définition choisie peut être discutée, sont des événements rares : une tentative de suicide survient pour 684 patients traités. Si ces résultats étaient confirmés, ils ne remettraient toutefois pas en cause le rapport bénéfices/risques tout à fait favorable des antidépresseurs.

Certaines études se sont intéressées à comparer les classes d'antidépresseurs pour ce qui est de la symptomatologie suicidaire. Les méta-analyses de Khan *et al.* [76], Fergusson *et al.* [75], Martinez *et al.* [77] ne mettent pas en évidence de différences entre ISRS et « autres antidépresseurs » pour ce qui est du risque de suicide et de tentatives de suicide chez les patients déprimés. Seule l'étude de Donovan *et al.* [78], dans un échantillon de 2 776 patients ayant commis une tentative de suicide, met en évidence un risque plus élevé sous ISRS que sous imipraminiques.

Ainsi, en termes de symptomatologie suicidaire, les bénéfices des antidépresseurs excèdent largement leurs éventuels risques, qui ne sont pas confirmés aujourd'hui chez l'adulte. Quoi qu'il en soit, tous les éléments sont réunis pour recommander de mettre en place une surveillance particulière du risque suicidaire, avec des consultations plus fréquentes chez les patients déprimés traités par antidépresseurs, en particulier en début de traitement ou lors de la survenue de symptômes, tels qu'une insomnie, une irritabilité, une anxiété, une hyperactivité et *a fortiori* des idées suicidaires [71, 79]. Un avis spécialisé ou une hospitalisation peuvent être nécessaires.

- *Effets cognitifs*

Du fait de leur effet antidépresseur, les antidépresseurs améliorent globalement les fonctions cognitives, excepté les imipraminiques chez les sujets âgés en raison de leurs propriétés anticholinergiques [80].

Toutefois, dans certains cas, des altérations des fonctions cognitives ont été constatées sous antidépresseurs en prise unique ou lors d'administrations d'une durée de 3 semaines [81-85]. Ainsi les imipraminiques ont des propriétés anticholinergiques qui contrebalancent les effets antidépresseurs sur la cognition des sujets âgés.

- *Risque de virage maniaque*

Tous les antidépresseurs sont susceptibles d'induire des virages maniaques de l'humeur.

Ce risque est plus élevé dans les troubles bipolaires que dans les troubles dépressifs majeurs unipolaires. Le risque de virage maniaque est par ailleurs plus élevé chez les patients bipolaires avec les imipraminiques qu'avec les autres antidépresseurs et le placebo [86, 87]. Chez les patients unipolaires, le risque de virage maniaque n'est d'ailleurs pas différent sous antidépresseurs et sous placebo [86].

Dans l'étude de Peet [86], le pourcentage de virages maniaques chez les patients bipolaires est de 11,2% avec les imipraminiques, 3,7% avec les ISRS et 4,2% avec le placebo, alors que chez les patients unipolaires, la fréquence des virages maniaques est de 0,5% avec les imipraminiques, 0,7% avec les ISRS et 0,2% avec le placebo.

Gijsman *et al.* mettent également en évidence des différences entre traitements chez les patients bipolaires : les imipraminiques induisent des virages maniaques dans 10% des cas, alors que l'ensemble des autres antidépresseurs n'en induisent que dans 3,2% des cas, et le placebo dans 4,7% des cas [87].

Avec les IMAOs, la fréquence des virages maniaques serait proche de celle qui est constatée sous imipraminiques [88].

Chez les patients bipolaires, la fréquence des virages maniaques est réduite si les antidépresseurs sont administrés en association avec un thymorégulateur [89, 90]. Mais elle ne semble pas différente chez les patients traités par thymorégulateur seul ou par l'association thymorégulateur et antidépresseur [90, 91]. Ainsi, dans l'étude de Prien, les virages maniaques sont plus fréquents dans le groupe imipramine seule (53%) que dans le groupe lithium seul (26%) et le groupe lithium-imipramine (28%) [90]. De même, dans l'étude de Quitkin, la fréquence des virages maniaques ne diffère pas entre le groupe thymorégulateur seul (24%) et le groupe thymorégulateur-antidépresseur (10,5%) [91].

Enfin, le risque de virage maniaque semble génétiquement déterminé [92].

- *Risque d'accélération des cycles thymiques*

Dans le cas du trouble bipolaire, les antidépresseurs en monothérapie sont susceptibles d'induire la survenue de cycles rapides (au moins 4 épisodes thymiques par an). Celle-ci est en effet plus fréquente chez les patients bipolaires traités par antidépresseurs que chez les bipolaires ne recevant pas d'antidépresseurs [93].

Les facteurs de risque répertoriés de survenue de cycles rapides sont : le sexe féminin, un début précoce du trouble bipolaire, le trouble bipolaire de type II, et les antécédents de virage maniaque sous antidépresseur [94].

D'une façon plus générale, sous antidépresseurs, le rythme des cycles s'accélère chez un patient bipolaire sur deux et se ralentit dans un délai moyen de deux mois après l'arrêt du traitement antidépresseur [94].

En cas de survenue de cycles rapides, il est conseillé de diminuer et d'interrompre le traitement antidépresseur et de proposer un traitement thymorégulateur.

Une ECR a mis en évidence l'efficacité du divalproate de sodium dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires à cycles rapides [95].

#### **1.1.9.4. Autres effets indésirables**

D'autres effets indésirables ont également été décrits ; seuls certains d'entre eux sont évoqués ici.

- *Syndrome sérotoninergique*

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition éventuellement brutale, simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes : psychiques (agitation, confusion, hypomanie), végétatifs (hypo- ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sueurs, éventuellement coma), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité), ou digestifs (diarrhée) [12, 27].

Toutes les classes d'antidépresseurs peuvent induire un syndrome sérotoninergique. Celui-ci est souvent secondaire à un surdosage médicamenteux ou à certaines associations médicamenteuses (en particulier lors de l'association IMAO-lithium) [12, 27]. Il survient plus souvent lors d'une prescription *de novo* [96].

La survenue d'un syndrome sérotoninergique justifie l'arrêt immédiat du traitement. Il peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessiter une hospitalisation.

Le strict respect des doses préconisées constitue un facteur essentiel dans la prévention du syndrome sérotoninergique [12, 27].



- *Abaisssement du seuil épileptogène*

Il s'agit d'un effet indésirable principalement induit par les imipraminiques. Ainsi, le taux de crises d'épilepsie avec les imipraminiques varie de 0,1 à 0,6% [97-99] contre 0,1% avec la paroxétine [99]. Cet effet est dose-dépendant [14]. La clomipramine, la maprotiline et l'amitriptyline risquent d'augmenter la fréquence des crises d'épilepsie pour des posologies supérieures à 200 mg/j.

- *Prise de poids*

Des prises de poids peuvent survenir par l'intermédiaire d'une augmentation de l'appétence aux sucres [27]. Pour les imipraminiques, cet effet indésirable a été corrélé à l'intensité du blocage des récepteurs histaminiques H1 centraux [14]. Il est retrouvé avec d'autres molécules.

- *Symptômes sexuels*

Les causes des troubles sexuels sont nombreuses : somatiques, psychiatriques (notamment troubles dépressifs et anxieux) et psychologiques, et médicamenteuses [100].

La prévalence des symptômes sexuels chez les patients déprimés est plus élevée qu'en population générale [101-103].

Avant d'envisager un effet indésirable des antidépresseurs devant des plaintes sexuelles, il faut savoir évoquer les autres causes de troubles sexuels chez les patients déprimés : la dépression, la présence d'une autre pathologie concomitante, les troubles sexuels primaires.

Les symptômes sexuels induits par les antidépresseurs sont en premier lieu une diminution du désir et des troubles de l'orgasme [27].

Tous les antidépresseurs peuvent être impliqués dans la survenue de troubles sexuels [100, 104, 105].

Les antidépresseurs qui entraînent le plus de symptômes sexuels sont les ISRS. Ceux-ci surviennent chez environ la moitié des patients traités par ISRS [105-110].

Les imipraminiques induiraient des troubles sexuels chez 30% des patients, dont des troubles de l'orgasme chez 20% des hommes et 10% des femmes [111].

Le moclobémide induiraient des troubles sexuels chez 25% des patients [112]. La phénelzine (*non commercialisé en France*) induirait des troubles sexuels chez 40% des patients, dont des troubles de l'orgasme chez 30% des hommes et plus de 30% des femmes [111].

La mirtazapine et la tianeptine induiraient moins d'effets indésirables sexuels que les ISRS [107, 108, 113, 114]. Il en est de même pour le bupropion (*non commercialisé en France*) [115].

Cependant, compte tenu des qualités méthodologiques des études, ces données sont encore à confirmer.

- *Autres effets indésirables*

Pour chaque molécule, ces effets sont intégralement répertoriés dans les Résumés des Caractéristiques des Produits.

Quelques rares cas d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH sous ISRS, notamment chez le sujet âgé, ont été décrits [116, 117].

Il existe un risque de saignements, gastro-intestinaux par exemple, lors d'un traitement par ISRS ou venlafaxine [118].

Les autres effets indésirables des antidépresseurs sont peu spécifiques : il s'agit par exemple de réactions allergiques, de toxicité dermatologique, rénale, hépatique ou hématologique.

## **1.2. MODALITES DE PRESCRIPTION**

### **1.2.1. Bilan pré-thérapeutique**

Il est indispensable d'évaluer la symptomatologie dépressive et le risque suicidaire.

Le patient sera interrogé sur ses antécédents personnels ou familiaux de troubles dépressifs unipolaires et de troubles bipolaires.

Le bilan pré-thérapeutique permettra d'éliminer les contre-indications spécifiques de chaque classe d'antidépresseurs.

Il recherchera également un terrain allergique et un terrain somatique nécessitant des précautions particulières (insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale par exemple).

Pour les imipraminiques, le bilan pré-thérapeutique comportera un bilan cardiologique (avec ECG systématique et mesure de l'intervalle QTc), urologique, ophtalmologique, et neurologique. Pour les IMAO, il comportera un bilan cardiologique et neurologique. Les ISRS, les IRSN, les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » ne nécessitent pas de bilan pré-thérapeutique particulier, à l'exception de la mesure de la tension artérielle avec la venlafaxine.

Les affections psychiatriques comorbides et les conduites addictives (tabac, alcool, cannabis...) seront également recherchées.

### **1.2.2. Posologie et dosages plasmatiques**

Les Annexes 6 à 10 résument pour chaque antidépresseur et pour chaque indication, les posologies initiales et les fourchettes de posologies recommandées.

- *Instauration de la posologie*

Deux catégories d'antidépresseurs peuvent être distinguées selon que la posologie habituellement efficace peut être atteinte d'emblée (par exemple ISRS) ou progressivement (par exemple imipraminiques ou IMAO), en 3 jours à une semaine (voire plus, comme dans le trouble panique), en fonction de la tolérance qui devra être évaluée systématiquement et régulièrement [119-121].

Chez le sujet âgé de plus de 70 ans, la posologie initiale recommandée pour la plupart des antidépresseurs, en particulier imipraminiques, est en général la moitié de la posologie préconisée chez l'adulte [27].

- *Choix de la posologie*

La molécule choisie doit être prescrite à doses efficaces tout en respectant les posologies recommandées. Une des premières causes de non-réponse au traitement est en effet l'utilisation de posologies journalières insuffisantes [120, 122, 123].

Pour les imipraminiques, la posologie efficace dans les troubles dépressifs est en moyenne de 150 mg/j. Une posologie comprise entre 15 et 150 mg/j est plus efficace que celle de 75 mg/j [124, 125]. Toutefois, certains patients répondent à des doses inférieures à 150 mg/j, d'autres à des doses supérieures : la variabilité inter-individuelle est importante, en partie déterminée par des facteurs génétiques et métaboliques comme le métabolisme du cytochrome P 450 [126-128].

Les imipraminiques ont des effets dose-dépendants [121] : plus le taux plasmatique des antidépresseurs est bas, plus le taux de rechute est élevé [129].

Dans les troubles dépressifs, les posologies recommandées sont similaires dans la phase de traitement d'attaque, de traitement de consolidation et, le cas échéant, de prévention des récurrences [46, 130, 131].

Dans la plupart des cas, les posologies préconisées dans les troubles anxieux ne sont pas inférieures à celles préconisées dans les troubles dépressifs.

La posologie doit être évaluée régulièrement au cours du traitement. Une adaptation posologique peut être nécessaire en fonction de la réponse au traitement et de la tolérance. Avant d'augmenter la posologie, il convient de s'assurer de l'observance.

Chez le sujet âgé de plus de 70 ans, pour des raisons avant tout pharmacocinétiques, les posologies habituellement administrées chez l'adulte jeune induisent en effet plus d'effets indésirables [132]. La gamme de posologies recommandée pour la plupart des antidépresseurs est donc plus faible que la gamme de posologies préconisées chez l'adulte [11, 27].

- *Nombre de prises quotidiennes*

Le nombre de prises quotidiennes sera établi en fonction de la demi-vie. Avec les imipraminiques, une seule prise quotidienne est suffisante, la demi-vie de ces molécules étant approximativement de 24 heures.

- *Dosages plasmatiques*

Certains antidépresseurs imipraminiques peuvent faire l'objet de dosages plasmatiques, qui permettent d'adapter la posologie pour un sujet donné compte tenu de l'importante variabilité inter-individuelle, en fonction des fourchettes thérapeutiques recommandées [126, 133]. Ils ne doivent être réalisés qu'en cas de réponse insuffisante, d'effets indésirables marqués, ou de nécessité de vérifier l'observance [14, 27]. Les fourchettes thérapeutiques (comprenant la molécule-mère et ses métabolites actifs) sont de : 250 à 500 ng/ml pour la clomipramine, 120 à 250 ng/ml pour l'amitriptyline, 180 à 400 ng/ml pour la maprotiline et 180 à 350 ng/ml pour l'imipramine.

### **1.2.3. Alliance thérapeutique**

- *Alliance thérapeutique et observance*

L'alliance thérapeutique est une des clés de l'observance thérapeutique. On désigne par observance, adhésion au traitement, ou compliance (qui est un anglicisme), l'adéquation existant entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin concernant un programme thérapeutique, qu'il s'agisse d'un traitement médicamenteux, d'une psychothérapie [134].

Une des premières causes d'« inefficacité » d'un traitement antidépresseur est sa mauvaise observance. Trente à 60% des patients prennent en effet leur traitement d'une façon irrégulière voire arrêtent le traitement de leur propre initiative, en informant ou non leur médecin traitant [135-137]. Par exemple, un retard de deux semaines sépare la première prise de traitement et la prescription pour 15 à 25% des patients [138].

Seulement deux tiers des patients non observants sont repérés par les médecins [139, 140].

Par ailleurs, les déterminants de l'observance thérapeutique sont nombreux [141]. Une méta-analyse récente [142] montre que les patients déprimés ont trois fois plus de risque que les patients non déprimés de ne pas prendre correctement leur traitement médical. L'état dépressif et ses représentations, en particulier les cognitions dépressives négatives, empêchent nombre de déprimés de croire en l'effet thérapeutique des antidépresseurs, notamment lorsque les troubles paraissent liés à des événements de vie [143].

Le délai d'action des antidépresseurs sur l'humeur, qui est de l'ordre de 10 à 20 jours, est un facteur limitant supplémentaire de l'observance, car le patient ne peut pas constater d'emblée les effets positifs du traitement sur l'humeur [144].

L'observance est inversement corrélée au nombre de médicaments prescrits, et au nombre de prises quotidiennes, à la durée du traitement et l'ancienneté de la rémission [145-148]. Maddox *et al.* [149] ont ainsi montré que, pour les patients déprimés traités par antidépresseurs, le pourcentage de patients interrompant leur traitement est corrélé positivement à la durée de ce traitement, allant de 11% au cours de la première semaine de traitement, à 52% après 12 semaines de traitement. De même, la proportion de patients observants décroît de 63% à 40% entre les 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> semaines de traitement. L'existence

d'effets indésirables liés aux traitements diminue l'observance, ce d'autant plus qu'ils sont plus invalidants [135].

L'alliance thérapeutique repose avant tout sur la qualité de la relation médecin-malade [150, 151] et l'information et l'éducation du patient à propos de différents points : effets bénéfiques attendus du traitement, effets indésirables éventuels, délai d'apparition de ces différents types d'effets, modalités de prise du traitement, nécessité de l'observance thérapeutique, nécessité de poursuivre le traitement même après amélioration clinique, modalités d'évolution au long cours et durée envisagée du traitement, possibilités de contact en cas de question ou de problème, voire d'aggravation des troubles, nécessité d'un avis médical pour l'arrêt du traitement ou l'introduction d'un autre médicament pendant le traitement [152]. Des programmes psycho-éducatifs spécifiques peuvent favoriser l'observance du traitement antidépresseur [153-155].

Il faut insister sur le fait que l'effet thérapeutique n'est pas immédiat et qu'une amélioration ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement sans avis médical.

Ces éléments, qui s'intègrent dans le cadre de l'alliance thérapeutique, sont une des clés de l'observance thérapeutique et d'une bonne efficacité thérapeutique.

- *Hygiène de vie*

Le médecin peut proposer aux patients les conseils d'hygiène de vie suivants :

- La diminution de la consommation de caféine chez les patients anxieux : plusieurs études ont confirmé l'amplification de la symptomatologie anxieuse sous caféine [156].
- La pratique d'une activité physique :
  - chez les patients déprimés, notamment âgés, plusieurs études ont montré les bénéfices de l'activité physique sur l'humeur et les symptômes dépressifs, ces bénéfices sont parfois comparables à ceux obtenus par médicaments antidépresseurs [157] et peuvent s'ajouter à ceux des médicaments [158]. L'exercice semble aussi avoir un impact favorable sur les fonctions cognitives [159].
  - chez les patients anxieux, l'activité physique semble pouvoir être conseillée notamment aux patients souffrant d'un trouble panique [160, 161], à condition de les informer que l'exercice peut dans un premier temps élever le sentiment d'anxiété, lié notamment à l'activation sympathique.
- La pratique d'une méthode de relaxation :
  - chez les patients anxieux, la relaxation sert notamment à faciliter les techniques d'exposition lors des TCC des patients phobiques. Elle a aussi été proposée dans le TAG pour diminuer les symptômes somatiques liés à l'hyperactivité sympathique [162].
  - chez les patients déprimés, elle semble pouvoir améliorer les effets du traitement médicamenteux [163].
- La pratique d'une méthode de méditation :
  - chez les patients anxieux, la pratique d'une technique de méditation peut diminuer les symptômes chez les patients souffrant d'anxiété généralisée, de trouble panique ou de trouble panique avec agoraphobie [164].
  - chez les patients déprimés, notamment ceux ayant présenté plusieurs épisodes, la méditation semble de nature à favoriser la prévention des rechutes [165].

Ces mêmes conseils d'hygiène de vie peuvent être donnés aux patients souffrant d'épisode dépressif caractérisé d'intensité légère.

#### **1.2.4. Arrêt du traitement**

- *Modalités d'arrêt*

Au terme d'un traitement bien conduit, l'arrêt du traitement doit être envisagé avec le patient, en l'informant des différents paramètres disponibles, en particulier du risque de rechute ou récurrence symptomatique.

Il est recommandé de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage, également appelé syndrome d'arrêt [166]. La forme galénique en gouttes peut présenter un intérêt pour les réductions de posologie.

Le syndrome de sevrage ne signifie pas que le patient est dépendant aux antidépresseurs.

La période de diminution et d'arrêt du traitement est une période à risque de réapparition des symptômes qui ont nécessité la mise en place du traitement. L'arrêt doit donc s'accompagner d'une augmentation de la fréquence des consultations, afin de rechercher les signes précoces d'une rechute ou d'une récurrence dépressive.

La période de diminution des posologies sera d'autant plus prolongée que la durée de traitement aura été longue. Elle sera généralement comprise entre 1 mois et 6 mois, par exemple :

- traitement < 1 an : arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines la posologie journalière ;
- traitement > 1 an : arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois la posologie journalière.

Après la phase de maintenance, plusieurs auteurs recommandent de diminuer la dose d'un quart toutes les 4 à 6 semaines sur une période de 2 à 3 mois, ou de la diminuer progressivement sur 6 mois [167-169].

- *Syndrome de sevrage (ou syndrome d'arrêt)*

En l'absence de décroissance posologique progressive, un syndrome de sevrage peut apparaître dans les 4 jours qui suivent l'arrêt du traitement dans 86% des cas et dans la semaine qui suit l'arrêt dans 93% des cas [170, 171].

Le syndrome de sevrage dure quelques jours, moins d'une semaine en moyenne. Ses mécanismes étiopathogéniques restent mal connus à ce jour [172, 173]. Ses symptômes les plus habituels sont : anxiété, irritabilité, syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgies, sensation de malaise, vomissements, diarrhée, frissons), fatigue, cauchemars, insomnie, sensations vertigineuses, nausées, céphalées et troubles sensoriels [174, 175].

Le diagnostic différentiel du syndrome de sevrage peut être celui d'une rechute de la symptomatologie dépressive ou d'un syndrome pseudo-grippal.

Tous les antidépresseurs sont susceptibles d'induire un syndrome de sevrage [176]. Ce syndrome de sevrage est d'autant plus fréquent que la posologie est élevée, la durée de traitement prolongée (rarement en dessous de 5 semaines), la demi-vie courte, et que le sujet est un enfant ou un nouveau-né (imprégnation au cours de la grossesse) [176, 177].

Les symptômes sont plus sévères avec les IMAO qu'avec les imipraminiques, les IRSN et les ISRS [178]. Avec les ISRS, les symptômes les plus fréquents sont les vertiges et dans une moindre mesure l'ataxie [170]. Des études rétrospectives comparant les ISRS ont confirmé le faible taux de syndrome de sevrage avec la fluoxétine (0 à 14%) du fait de sa demi-vie d'élimination plus longue (fluoxétine : 4 à 6 jours, norfluoxétine : 4 à 16 jours), par comparaison avec la paroxétine, la sertraline et la fluvoxamine (80%) [171, 179].

Le traitement du syndrome de sevrage consiste en la réintroduction de la posologie antérieure de l'antidépresseur, en une information du patient sur le caractère transitoire de ses symptômes, puis en réalisation d'un sevrage du traitement encore plus progressif. Il est aussi recommandé de revoir le patient à distance de la rémission complète.

## **2. ANTIDEPRESSEURS ET TROUBLES DEPRESSIFS**

### **2.1. TROUBLES DEPRESSIFS**

#### **2.1.1. Éléments d'épidémiologie**

Les troubles dépressifs constituent un problème majeur de santé publique, du fait de leur fréquence, de leurs conséquences médicales, sociales et économiques.

- *Prévalence*

Dans les sociétés occidentales, la dépression est la pathologie mentale la plus fréquente. Son incidence et sa prévalence sont élevées et ont tendance à augmenter. Une étude européenne menée sur 80 000 sujets met en évidence que, sur une période de 6 mois, plus de 17% de la population souffre d'une des différentes formes de dépression [9]. Les troubles dépressifs majeurs unipolaires, entité pivot, concernent 3% à 5% de la population générale au cours d'une année, et 15% des sujets de la population générale au cours de leur vie entière, soit environ 340 millions d'individus dans le monde [180].

En France, la prévalence de l'épisode dépressif est d'environ 20% pour toute la durée de vie et 10% à 6 mois. Le taux de prévalence de la dépression a été multiplié par 6 entre 1970 (1,1%) et 1997 (6,3%). Selon l'enquête décennale des instituts INSEE-CREDES, ce taux a été multiplié par 4,4 entre 1970 et 1981, en raison d'une meilleure prise en compte de la maladie par les médecins [181].

Sept études épidémiologiques étudiant la prévalence des épisodes dépressifs en population générale ont été répertoriées en France [3, 9, 181-185] (Tableau 1).

**Tableau 1 : Enquêtes de prévalence des épisodes dépressifs en France**

Auteurs	Enquête	Diagnostic	Prévalence à 6 mois	Prévalence à 1 an	Prévalence « vie entière »
Lépine, 1993 [182]	Savigny 1987	DIS/CIDI - DSM-III-R	-	5% H : 3,4 - F : 6,0	17,9% H : 10,7 - F : 22,4
Kovess, 1993 [3]	Franciliens	DIS/CIDI - DSM-III-Re - CIM-10	5,9% H : 3,3 - F : 8,2	-	-
Lecrubier, 1995 [183]	OMS 1991	CIM-10	13,7% H : 9,3 - F : 18,7	-	-
Lépine, 1997 [9]	DEPRES (France 1995)	MINI-DSM-III-R	9,1% H : 5,9 - F : 12,2	-	-
Le Pape, 1999 [181]	CREDES - SPS (France 1996-97)	MINI-CIM-10	-	14,9% H : 9,1 - F : 20,2	-
Lépine, 2005 [184]	ESEMeD/MHED EA	WMH-CIDI 2000 - DSM-IV	-	6,0% H : 4,5 - F : 7,4	21,4% H : 14,9 - F : 27,3
Lamboy, 2006 [185]	Baromètre santé 2005	CIDI short form - DSM-IV	-	7,8% H : 5,2 - F : 10,4	-

CIDI : Composite International Diagnostic Interview à partir du CIM-10.

Dans les lieux de soins aux Etats-Unis, la prévalence ponctuelle de l'épisode dépressif est de 13%, celle des symptômes dépressifs de 20% [186-189].

La prévalence « vie entière » de ces troubles est deux fois plus élevée pour les femmes que pour les hommes : 7 à 12% pour les hommes et 20 à 25% pour les femmes dans les pays industrialisés [190, 191]. Cette différence disparaît après 55 ans [192]. La plus grande vulnérabilité de la femme pourrait être due à des facteurs biologiques et psychosociaux [193].

La prévalence de la dépression est de 9,5 à 19,8% chez les personnes âgées de plus de 60 ans [194-196] et plus spécifiquement en France de 15,9% chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Le pic de dépression dans la population générale est atteint entre 60 et 80 ans [181].

- *Facteurs de risque de dépression*

Les facteurs de risque de dépression sont : le sexe féminin (sex ratio : 2/1), l'existence d'antécédents familiaux, le fait d'être séparé ou divorcé (en particulier chez l'homme), la période du post-partum, et le faible niveau social [2, 12].

Les facteurs de risques spécifiques de la dépression chez la personne âgée sont : le sexe féminin, le veuvage ou le célibat, la faible qualité des relations sociales, les facteurs de stress, l'existence de pathologies chroniques et d'un handicap. Le milieu urbain ou rural ne constitue pas un facteur de risque [194, 195, 197].

- *Conséquences de la dépression*

Le retentissement à long terme des troubles dépressifs est au moins aussi important que celui d'affections somatiques chroniques comme le diabète ou les maladies cardio-vasculaires. Il concerne l'individu en premier lieu, mais aussi la société de façon indirecte.

- o Pour l'individu

L'augmentation de la mortalité est liée en premier lieu au risque de suicide inhérent à la dépression. Le nombre de morts par suicide chaque année en France est de l'ordre de 14 000 [198], soit un taux de suicide en population générale de 23,9 pour 100 000 habitants, soit 3% de la mortalité annuelle [199, 200]. Le nombre de tentatives de suicide serait 10 fois supérieur. Le suicide est particulièrement fréquent chez le sujet jeune (chez qui il constitue la deuxième cause de décès entre 15 et 24 ans avec 700 décès par an et la première cause de décès entre 25 et 34 ans), chez la personne âgée et chez l'homme (le taux de suicide chez l'homme âgé de plus de 85 ans étant de 141,3 pour 100 000 habitants) [68, 201].

Quarante à 80% des tentatives de suicide sont secondaires à un épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé [199, 200, 202]. Le risque de suicide est 13 à 30 fois plus élevé chez les patients déprimés qu'en population générale. L'existence d'un trouble dépressif multiplie par 10 le risque de tentatives de suicide. Enfin, 15% des patients déprimés ayant été hospitalisés pour un épisode dépressif majeur modéré ou sévère au cours de leur vie, meurent par suicide [203].

Une méta-analyse de 30 études regroupant 9 389 patients met en évidence que 19% des patients bipolaires meurent par suicide, et ce surtout au cours des phases dépressives [204], le taux de suicide des patients bipolaires étant 10 fois supérieur à celui de la population générale [205].

L'augmentation de la mortalité est également liée à la péjoration du pronostic des affections médicales, via notamment une diminution de l'observance des traitements [206]. Mais l'épisode dépressif majeur peut aussi par exemple augmenter la mortalité chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire en les rendant plus vulnérables à la fibrillation ventriculaire [207] (cf. 2.6.3.1.).

Les dépressions induisent également une augmentation de la morbidité somatique et psychiatrique et des phénomènes de chronicisation des pathologies notamment somatiques [208, 209]. Les personnes âgées déprimées ont un taux de mortalité supérieur aux personnes âgées non déprimées (trois fois plus chez les hommes et deux fois plus chez la femme) [68, 210].

De nombreux auteurs insistent également sur les conséquences de la maladie dépressive en termes d'altération du fonctionnement quotidien et de la qualité de vie dans les domaines familial et socio-professionnel.

- o Pour la société

La dépression influence également le recours au système de soins. Les patients déprimés ont des dépenses de santé beaucoup plus importantes que les patients non déprimés. Par exemple, ils ont recours à leur médecin généraliste pour des plaintes somatiques trois fois plus souvent que les patients non déprimés [9].

D'une façon générale, les conséquences économiques de la dépression, qui concernent les patients mais également leur entourage, s'expriment tant en termes de coûts directs (ensemble des soins médicaux et para-médicaux) que de coûts indirects (perte de productivité par exemple) et de coûts associés à la prévention et à la détection des troubles [206, 211].

Ainsi, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la dépression sera en 2020 au deuxième rang des maladies les plus sévères en termes de coût global (après les maladies cardiovasculaires). Les troubles dépressifs unipolaires étaient en 1990 au 4<sup>ème</sup> rang mondial des pathologies en termes de coût global. En 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé classait la dépression majeure unipolaire au 4<sup>ème</sup> rang mondial des pathologies les plus handicapantes en termes de handicap rapporté aux années de vie. En 2020, elle devrait passer au deuxième rang mondial [180, 212].

### 2.1.2. Symptômes dépressifs et troubles dépressifs

Les troubles dépressifs doivent être distingués des symptômes dépressifs qui n'atteignent pas le seuil du trouble. D'une manière générale, les troubles psychiatriques, et notamment les troubles dépressifs, sont définis par la présence d'une constellation de plusieurs symptômes suffisamment intenses, nombreux et durables pour justifier ce diagnostic, et d'une souffrance cliniquement significative associée à une altération du fonctionnement social ou professionnel marquée.

### 2.1.3. Différents types de troubles dépressifs

- *Définition de l'épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé*

L'entité pivot de description des troubles dépressifs est l'épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé. Il est défini dans le DSM-IV-TR par :

- la présence d'une constellation de plusieurs symptômes suffisamment intenses, nombreux et durables pour justifier ce diagnostic,
- leur présence pendant une période d'au moins deux semaines,
- la souffrance et le dysfonctionnement associés,
- ainsi que le changement par rapport à l'état antérieur.

Le terme « majeur » n'est pas synonyme de sévérité. Il signifie « caractérisé », c'est-à-dire que l'état dépressif correspond aux critères des classifications internationales actuelles.

Les critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur figurent en Annexe 8.

- *Différentes formes d'épisodes dépressifs majeurs*

Il existe différentes spécifications de l'épisode dépressif majeur définies dans le DSM-IV-TR. Elles déterminent en partie les choix thérapeutiques.

L'appréciation de l'intensité des symptômes relève de l'évaluation clinique et éventuellement d'échelles validées.

- o Selon l'intensité : léger, modéré et sévère

Un épisode léger est défini par la présence de 5 symptômes dépressifs et d'une altération limitée du fonctionnement (social, professionnel...), ou d'un fonctionnement normal mais au prix d'efforts importants et inhabituels.

Un épisode sévère est caractérisé par la présence de 8 ou 9 symptômes dépressifs correspondant aux critères et d'une altération du fonctionnement nette et observable.

Un épisode de sévérité modérée présente une sévérité intermédiaire entre légère et sévère.

- o Selon l'existence de caractéristiques mélancoliques

Elles figurent en Annexe 9, et sont souvent, mais pas toujours, signes de sévérité.

Les classifications opposant des types endogène (mélancolique) et névrotico-réactionnel (psychogène), bien qu'encore utilisées par certains cliniciens, n'apparaissent plus dans les classifications internationales actuelles, faute d'avoir été validées par des travaux épidémiologiques.

- o Selon l'existence de caractéristiques psychotiques

Au sens du DSM-IV-TR, les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques sont nécessairement des épisodes dépressifs majeurs d'intensité sévère. Les symptômes évoqués sont les idées délirantes et les hallucinations. Le DSM-IV-TR distingue les caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur et les caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur, c'est-à-dire pour lesquelles le contenu des idées délirantes ou des hallucinations concorde avec les thèmes dépressifs typiques.



o Selon l'existence de caractéristiques atypiques

Les dépressions atypiques sont définies par une hyper-réactivité à l'environnement associée à certains des symptômes suivants : hyperphagie, hypersomnie, gain de poids, sensibilité au rejet, fatigue extrême, sensation d'avoir les membres « en plomb » [213].

- *Modalités évolutives de l'épisode dépressif majeur*

Une rémission partielle correspond à une amélioration d'un niveau tel que l'individu ne répond plus aux critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur, tout en conservant des symptômes dépressifs, nommés symptômes résiduels [12, 214].

Une rémission complète correspond à une amélioration d'une qualité suffisante pour que l'individu soit considéré comme asymptomatique [12]. En d'autres termes, cela correspond à une disparition des symptômes et à un retour à un fonctionnement normal de l'individu.

Une rechute dépressive correspond, après amélioration, à la réapparition de symptômes dépressifs au cours du même épisode dépressif [12, 215]. Le risque de rechute est maximum dans la période de 6 à 9 mois qui suit un épisode dépressif [216]. Chez l'adulte, le délai moyen de rechute est de 4 mois après la rémission partielle [133]. Les facteurs de risque de rechute sont notamment le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs (plus de 3 épisodes), la sévérité des épisodes, la durée prolongée des épisodes, l'existence de caractéristiques psychotiques, l'existence d'un trouble bipolaire, l'existence de symptômes résiduels, la prise de benzodiazépines, et l'arrêt précoce du traitement antidépresseur [12, 166, 217].

Une récurrence ou une récurrence dépressive correspond à la survenue d'un nouvel épisode dépressif, après rémission complète d'au moins 2 mois [12, 215].

On parle d'épisode dépressif chronique, pour un épisode d'une durée supérieure à 2 ans. Vingt pour cent des épisodes dépressifs majeurs sont chroniques [218, 219].

On parle de dépression résistante lorsque la réponse est insuffisante après deux traitements différents bien conduits, c'est-à-dire à posologies efficaces et pendant une durée suffisante, c'est-à-dire une durée de 6 semaines [152, 169, 220]. Quinze à 20% des épisodes dépressifs majeurs sont résistants au traitement [221].

- *Troubles dépressifs comportant au moins un épisode dépressif majeur*

L'épisode dépressif majeur peut être isolé et sans lendemain ou s'intégrer soit dans le cadre d'un trouble dépressif unipolaire récurrent, soit dans celui, plus rare, d'un trouble bipolaire de l'humeur, à toujours rechercher systématiquement.

Le trouble dépressif induit par une substance et le trouble dépressif dû à une affection médicale générale doivent être éliminés. Ils nécessitent en effet un traitement étiologique spécifique.

o Trouble dépressif unipolaire

Parmi les troubles dépressifs, l'entité pivot est le trouble dépressif majeur unipolaire. Le trouble dépressif unipolaire est un trouble de l'humeur ne comportant qu'une symptomatologie dépressive, sans symptomatologie maniaque ou hypomaniaque. Le trouble dépressif unipolaire est défini par l'existence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs caractérisés chez un même patient. On parle ainsi de premier épisode dépressif ou épisode dépressif isolé ou de récurrence ou récurrence dépressive. L'existence d'au moins une récurrence ou récurrence dépressive définit le trouble dépressif unipolaire récurrent. Plus de 80% des troubles dépressifs unipolaires sont des troubles récurrents [222, 223]. Le délai moyen de survenue d'une récurrence après un premier épisode dépressif et en l'absence de symptômes résiduels est de 4,4 ans en moyenne [224]. Cinquante pour cent des patients ayant présenté un premier épisode dépressif en présenteront un second, et 80% à 90% des patients qui ont présenté un second épisode dépressif en présenteront un troisième [222, 225-228]. L'existence de trois épisodes antérieurs permet de prédire la survenue de récurrences multiples, de délais de plus en plus brefs entre les épisodes, d'épisodes de plus en plus sévères et de plus en plus difficiles à traiter, et donc d'intervalles libres de moins en moins nombreux [222, 229, 230].

Certains facteurs prédictifs de la récurrence des épisodes dépressifs sont maintenant bien identifiés. Il s'agit de : une histoire familiale de dépression, un début précoce du trouble thymique (notamment dans l'adolescence), un nombre important d'épisodes antérieurs et d'hospitalisations antérieures, les événements de vie à type de perte ou de deuil comme la perte d'un parent avant l'âge de 15 ans (en particulier le parent de sexe opposé), la persistance de symptômes résiduels, l'existence de troubles psychiatriques ou somatiques associés, l'arrêt de traitement prématuré, soit à l'initiative du patient (problème d'observance), soit à l'initiative du médecin [208, 231, 232].

- o Trouble dépressif bipolaire

Le trouble dépressif bipolaire est un trouble de l'humeur comportant le plus souvent une alternance d'épisodes dépressifs majeurs c'est-à-dire caractérisés et d'épisodes maniaques (trouble bipolaire de type I), hypomaniaques (trouble bipolaire de type II) ou mixtes. Goodwin estime que 90% des patients bipolaires présenteront au moins un épisode dépressif majeur au cours de leur vie [204]. Par ailleurs, 10% des patients présentant un épisode dépressif majeur souffrent d'un trouble bipolaire [206].

- *Troubles dépressifs ne comportant pas d'épisode dépressif majeur*

- o Trouble dysthymique

Le trouble dysthymique est caractérisé, selon le DSM-IV-TR, par la présence pendant une durée d'au moins 2 ans de symptômes dépressifs moins nombreux et moins intenses qu'au cours d'un épisode dépressif majeur (ne répondant pas aux critères d'épisode dépressif léger) mais suffisante pour être à l'origine d'une souffrance cliniquement significative et d'une incapacité fonctionnelle. La CIM-10 indique de surcroît que ces troubles de l'humeur habituellement fluctuants ne sont pas suffisamment sévères pour justifier un diagnostic d'épisode hypomaniaque. Aux USA, la prévalence annuelle du trouble dysthymique est de 3 à 6% [233, 234], tandis qu'en France elle est de 1,6%, avec une prévalence « vie entière » de 7,9% [184]. Les patients dysthymiques utilisent plus que la moyenne les soins médicaux et notamment psychiatriques et ont tendance à prendre des médicaments non spécifiques. Dans 90% des cas, le trouble dysthymique se complique d'un épisode dépressif majeur, définissant alors la double dépression [206, 218].

- o Le trouble cyclothymique

Le trouble cyclothymique est au trouble bipolaire ce que le trouble dysthymique est au trouble dépressif majeur unipolaire. Il s'agit d'un trouble de l'humeur comportant des symptômes hypomaniaques et/ou des symptômes dépressifs fluctuants et en nombre inférieur à celui des épisodes dépressifs majeurs caractérisés ou des épisodes maniaques, durant pendant au moins 2 années consécutives, à l'origine d'une souffrance cliniquement significative et d'une incapacité fonctionnelle. Ce trouble de l'humeur fluctuant comporte de nombreuses périodes de symptômes hypomaniaques et de nombreuses périodes de symptômes dépressifs. Ces symptômes sont insuffisants en nombre, intensité et durée pour remplir les critères d'un épisode hypomaniaque ou d'un épisode dépressif majeur.

#### 2.1.4. Troubles dépressifs et évaluation clinique du risque suicidaire

L'évaluation du risque suicidaire est un point essentiel qui conditionnera la démarche thérapeutique.

Elle doit être réalisée systématiquement chez tout sujet présentant des symptômes dépressifs et/ou anxieux, même si le patient ne l'évoque pas spontanément. En l'absence de signes spécifiques, cette évaluation doit être particulièrement soignée, notamment chez le jeune adulte ou le sujet âgé, puisque ces deux classes d'âge sont particulièrement à risque de passage à l'acte suicidaire [235]. Il s'agit d'une évaluation parfois difficile, qui, dans le doute, requiert un avis spécialisé.

L'évaluation du risque repose sur différents critères symptomatiques et non symptomatiques :

- niveau de souffrance,
- degré d'intentionnalité (allant des idées de mort, aux idées de suicide, aux antécédents de tentatives de suicide et aux projets de suicide),
- degré d'impulsivité,
- présence d'un événement de vie précipitant,
- présence de moyens létaux,

- qualité du soutien de l'entourage proche ou au contraire isolement social,
- antécédents de passages à l'acte suicidaires,
- anxiété,
- désespoir,
- consommation de toxiques,
- âge (sujet jeune ou sujet âgé),
- existence d'idées délirantes,
- existence de maladies somatiques et de troubles psychiatriques associés [202, 235, 236].

### **2.1.5. Troubles dépressifs et pathologies associées**

Il s'agit de troubles psychiatriques et de maladies somatiques.

Toutes les maladies somatiques chroniques peuvent être associées à des troubles dépressifs. La dépression contribue à augmenter la morbidité et la mortalité somatique, et à assombrir le pronostic de l'affection somatique [200].

Parmi les troubles dépressifs secondaires aux troubles psychiatriques, on citera notamment les troubles dépressifs secondaires aux troubles anxieux, aux troubles addictifs ou aux troubles de la personnalité [206, 237, 238]. Les troubles dépressifs primaires peuvent se compliquer d'autres troubles psychiatriques comme les troubles addictifs (tabac, alcool notamment) [206].

## **2.2. EFFICACITE DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES TROUBLES DEPRESSIFS**

L'Annexe 6 résume les indications et posologies des antidépresseurs dans les troubles dépressifs.

La prescription d'un antidépresseur ne répond pas à l'urgence ; la dépression est rarement une urgence : il est utile de préparer le malade à cette prescription avec un nouveau rendez-vous quelques jours plus tard.

Dans les épisodes dépressifs majeurs, les antidépresseurs permettent une levée des symptômes dépressifs [27], tels que :

- tristesse pathologique,
- symptomatologie suicidaire,
- ralentissement psycho-moteur,
- désintérêt, anhédonie,
- troubles du sommeil,
- anxiété,
- idées de culpabilité et d'indignité,
- plaintes somatiques,
- amaigrissement,
- asthénie.

De manière générale, après 8 semaines de traitement bien conduit :

- un tiers des patients déprimés traités par antidépresseurs ont une réponse complète au traitement avec rémission des symptômes,
- un tiers des patients ont une réponse partielle ou insuffisante au traitement,
- un tiers des patients ne répondent pas au traitement [11, 12, 220, 239-241].

Le début de l'amélioration des symptômes dépressifs survient dans un délai différent selon les symptômes :

- l'anxiété et le sommeil commencent généralement à s'améliorer en quelques jours de traitement,
- le ralentissement psychomoteur et les idées suicidaires commencent généralement à s'améliorer après une à deux semaines de traitement,
- l'humeur proprement dite commence généralement à s'améliorer après 2 à 4 semaines de traitement [242, 243].

Ainsi, le délai d'action des antidépresseurs est compris entre 2 et 4 semaines [17, 18, 243-245].

Il ne semble exister de différences de délai d'action de manière significative ni entre les différentes classes d'antidépresseurs [19, 242], ni entre les différentes voies d'administration [27]. Toutefois, les études qui se sont intéressées à la mesure du délai d'action des antidépresseurs ont des insuffisances méthodologiques [19, 242, 246].

Certains facteurs semblent influencer la rapidité de la réponse thérapeutique à l'antidépresseur dans la dépression [19] :

- certains facteurs favorisent une réponse rapide : sévérité de la dépression et rapidité d'augmentation des doses ;
- d'autres facteurs vont à l'encontre d'une réponse rapide : ancienneté de la dépression ou comorbidités.

Le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète, toutes classes confondues, se situe en moyenne entre 6 et 10 semaines [17, 18, 243-245].

Plusieurs travaux montrent qu'une amélioration précoce (en particulier de l'anxiété et de l'hostilité), dans les 2 premières semaines de traitement, permet de prédire une réponse favorable aux antidépresseurs après 6 à 10 semaines [18, 20, 244, 247, 248]. Inversement, Quitkin [249] a montré qu'une absence de réponse dans un délai de 4 semaines justifiait un changement de traitement. Ainsi, à l'exception des cas où les patients s'aggravent, il n'est pas justifié de modifier un traitement antidépresseur pour cause d'inefficacité avant une durée de prescription de 4 semaines à posologie efficace.

La fréquence des consultations doit être élevée en début de traitement pour évaluer l'efficacité et l'observance : au moins une fois la première semaine, une fois la deuxième semaine, au moins une fois après 4 semaines et une fois après 8 semaines. Le rythme des consultations ultérieures notamment en phase de consolidation, sera déterminé avec le patient en fonction de son état clinique, de l'efficacité et de la tolérance des traitements, des traitements associés et de la qualité de l'alliance thérapeutique [11].

Le traitement de l'épisode dépressif majeur c'est-à-dire caractérisé, comporte deux phases : une phase d'attaque et une phase de consolidation.

### **2.2.1. Phase d'attaque**

L'objectif de la phase aiguë du traitement est d'obtenir la rémission la plus complète possible des symptômes dépressifs dans un délai de 4 à 6 semaines environ. Cette phase du traitement dure de 2 à 3 mois. La précocité du traitement médicamenteux permet de diminuer la durée de l'épisode index [227].

Dans cette indication, le taux de réponse au placebo est compris entre 30 et 50% à 6 semaines selon les études [69, 250-254]. Plus la dépression est sévère, plus la réponse au placebo est faible et plus la différence entre placebo et traitement antidépresseur est importante [255-257]. Plus le pourcentage de femmes est élevé, plus le pourcentage de réponse au placebo est élevé et plus la différence entre placebo et traitement antidépresseur est faible [257].

Après 4 à 6 semaines de traitement, le pourcentage de réponse à un traitement antidépresseur dans la population en ITT (intention de traiter) est de 50 à 65% contre 25 à 30% dans le groupe placebo [69, 253, 254, 258].

#### **• Episode d'intensité légère**

Dans les épisodes d'intensité légère, les antidépresseurs, notamment imipraminiques et ISRS n'ont pas démontré leur efficacité par rapport au placebo [11, 124, 254, 259, 260].

En 2000, l'APA a recommandé en première intention, sauf cas particulier, soit une psychothérapie soit un traitement antidépresseur, soit une association de ces deux traitements et de solliciter l'avis du patient. L'association d'un antidépresseur et d'une psychothérapie est privilégiée 1) s'il existe des antécédents de réponse partielle à l'une de ces deux modalités en monothérapie et 2) chez les sujets peu observants.

- *Episode d'intensité modérée à sévère*

- Dans les épisodes dépressifs majeurs d'intensité modérée à sévère suivis en ambulatoire

Les antidépresseurs sont plus efficaces que le placebo et il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs [53, 133, 254, 261, 262], même si, dans certains cas, les imipraminiques sont plus efficaces chez certains de ces patients.

Concernant les imipraminiques, une méta-analyse de 32 études contrôlées à court terme versus placebo, et regroupant 4 314 patients, met en évidence l'efficacité des imipraminiques [253]. Le pourcentage de répondeurs est de 46% dans le groupe imipraminiques (50-150 mg/j) et de 31% dans le groupe placebo.

Concernant les ISRS, les études contrôlées à court terme contre placebo confirment l'efficacité des ISRS [254, 263]. Une revue de la littérature, à partir de 108 méta-analyses, a conclu qu'il n'existait pas de différence en termes d'efficacité entre les différents ISRS [119].

En termes d'efficacité, la comparaison des imipraminiques et des ISRS a fait l'objet de trois méta-analyses, portant chacune sur une centaine d'études et 10 000 patients environ [52, 254, 264]. Elles concluent à l'absence de différence d'efficacité à court terme entre imipraminiques et ISRS chez des sujets suivis en ambulatoire, les taux de réponse étant compris entre 43 à 70% pour les imipraminiques et entre 53% et 64% pour les ISRS. Dans une revue de 98 études à court terme, Geddes *et al.* [254] ne mettent pas en évidence de différence cliniquement significative d'efficacité entre les ISRS et les autres antidépresseurs. Ces auteurs n'excluent toutefois pas des différences à long terme.

Concernant la venlafaxine, deux méta-analyses regroupant respectivement 32 essais randomisés [265] et 8 études randomisées [266] concluent d'une part à une efficacité supérieure de la venlafaxine par rapport aux ISRS, et d'autre part à l'absence de différence d'efficacité entre venlafaxine et imipraminiques. Ainsi, une ECR comparant clomipramine et venlafaxine chez 102 patients traités en ambulatoire pendant 6 semaines [267] n'a pas mis en évidence de différence significative entre ces deux molécules. D'autres études ont montré la supériorité de la venlafaxine (150 à 200 mg/j) versus les ISRS (type fluoxétine 40 mg/j) [268-270].

Une revue de la littérature a montré que la mirtazapine avait une efficacité non différente de celle du citalopram, de la fluoxétine et de la paroxétine [271].

En médecine générale, deux méta-analyses [53, 272] ne permettent pas de mettre en évidence de différence d'efficacité entre les ISRS, les IRSN, les IMAOs sélectifs et les imipraminiques.

Pour les patients suivis en ambulatoire pour un épisode d'intensité modérée à sévère, sauf cas particulier, il est recommandé de prescrire en première intention un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs », compte tenu du rapport bénéfices/risques. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO sélectif se fera en deuxième ou troisième intention.

- Dans les épisodes d'intensité sévère, notamment chez les sujets hospitalisés

Les antidépresseurs sont plus efficaces que le placebo ; par ailleurs, les imipraminiques (clomipramine et amitriptyline) et la venlafaxine (à la posologie  $\geq 150$  mg/j) sont plus efficaces que les ISRS [51].

Dans cette indication, les ECT peuvent être prescrits précocement s'il existe un risque important de complications somatiques ou de passage à l'acte suicidaire [273, 274].

En première intention, chez les patients hospitalisés présentant une dépression sévère et en l'absence de contre-indications, il est recommandé de choisir un imipraminique ou la venlafaxine.

- *Episode dépressif majeur avec symptômes psychotiques*

Les épisodes dépressifs majeurs avec symptômes psychotiques se caractérisent par un taux de réponse au placebo plus faible [255, 256]. L'association tricyclique-antipsychotique ou l'électroconvulsivothérapie (ECT) sont dans cette indication les deux traitements de référence [275]. En effet, une méta-analyse de 17 études (n = 597) montre des taux de réponse à court terme de 34% avec des imipraminiques seuls,

51% avec des antipsychotiques seuls, 77% avec l'association antidépresseur-antipsychotique et 82% avec les ECT [276]. Les taux de réponse ne sont pas différents dans les groupes antidépresseur-antipsychotique et ECT.

Dans les épisodes dépressifs majeurs d'intensité sévère avec caractéristiques psychotiques, en première intention, et en l'absence de contre-indications, il est recommandé d'associer un imipraminique ou la venlafaxine à l'ECT.

Il est à noter que la clomipramine est indiquée (AMM) dans le traitement de certains états dépressifs apparaissant lors de schizophrénie en association avec un neuroleptique [277].

- *Dépression atypique*

Dans les dépressions atypiques traitées en ambulatoire, la réponse au placebo est relativement faible et les IMAO non sélectifs ont démontré leur efficacité par rapport au placebo [278, 279], voire une efficacité supérieure à celle des imipraminiques [213, 278, 279].

- *Trouble bipolaire (cf. Annexe 10)*

Dans les épisodes dépressifs majeurs des troubles bipolaires, le traitement de première intention est un thymorégulateur [280, 281]. En effet, contrairement aux antidépresseurs, les thymorégulateurs n'augmentent pas le risque de virage maniaque ou le risque d'induire des cycles rapides [282, 283]. La prescription d'un antidépresseur, déconseillée en monothérapie du fait du risque de virage maniaque ne peut être envisagée qu'en association avec un thymorégulateur [280]. Le risque de virage maniaque est plus élevé avec les imipraminiques qu'avec les autres antidépresseurs [281].

Il existe peu d'études contrôlées concernant le traitement des épisodes dépressifs survenant dans le cadre de troubles bipolaires. Cela est dû à l'exclusion des patients bipolaires du fait même du risque d'apparition de virage maniaque, hypomaniaque ou de cycles rapides [93]. Les ECR n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les différentes classes d'antidépresseurs (imipraminiques, ISRS, IMAO, bupropion) excepté pour la tranylcypromine (30-60 mg/j), qui serait plus efficace que l'imipramine (100-300 mg/j) après 6 semaines de traitement, aussi bien chez les bipolaires de type I que de type II [88]. Il n'existe pas d'étude randomisée pour les « autres antidépresseurs ».

L'électroconvulsivothérapie (ECT) a fait l'objet de nombreuses études ouvertes et contrôlées qui démontrent son intérêt dans les épisodes dépressifs du trouble bipolaire [284, 285].

La stratégie thérapeutique à adopter devant un épisode dépressif majeur s'intégrant dans le cadre d'un trouble bipolaire à cycles rapides est résumée en Annexe 11.

Dans les troubles bipolaires, la prescription d'un antidépresseur est déconseillée dans les épisodes dépressifs majeurs d'intensité légère et recommandée dans les épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère, en association avec les thymorégulateurs.

Les ISRS sont préconisés en première intention du fait de leur facilité de prescription et leur bonne tolérance [281, 283]. Les autres antidépresseurs, et en particulier la venlafaxine, sont recommandés en seconde intention en cas de réponse insuffisante ou de forme d'intensité sévère.

Il n'y a pas à ce jour d'arguments suffisants pour distinguer le traitement d'un épisode dépressif majeur survenant dans le cadre d'un trouble bipolaire I ou d'un trouble bipolaire II.

Si le tableau est suffisamment sévère (caractéristiques psychotiques, catatonie, risque suicidaire notamment), l'ECT est une excellente alternative aux traitements médicamenteux.

### **2.2.2. Phase de consolidation**

La phase de consolidation a une durée de 16 à 20 semaines après la rémission des symptômes dépressifs [11, 229, 286]. Son objectif est de réduire le risque de rechute, c'est-à-dire la réapparition des manifestations de l'épisode dépressif en cours de traitement [217].

Les antidépresseurs diminuent en effet significativement le risque de rechute par rapport au placebo [11, 166, 287]. Les taux de rechute à 6 et 12 mois pour les patients qui ont initialement répondu aux antidépresseurs est de 10% sous antidépresseurs et de 50% sous placebo [12]. De plus, une étude conduite dans un échantillon de 4 052 patients a permis de montrer que l'arrêt précoce du traitement antidépresseur est un facteur de risque de rechute [217]. Cette diminution du risque de rechutes est démontrée avec les imipraminiques, les IRSN, les ISRS et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » [27, 288-290]. Certains travaux sont en faveur d'une efficacité plus importante des antidépresseurs imipraminiques par rapport à d'autres antidépresseurs dans cette indication [291].

La prévention optimale des rechutes est obtenue par des doses d'antidépresseurs identiques à celles qui sont administrées lors du traitement d'un épisode aigu [27, 130, 131].

Dans le trouble bipolaire, le traitement antidépresseur de consolidation à privilégier est le traitement qui a permis d'obtenir la rémission symptomatique [281]. La durée de traitement préconisée est de 3 à 6 mois après la rémission de l'épisode [89, 281, 282, 292]. Chez les patients bipolaires qui présentent une rechute bien que recevant un traitement de consolidation, il convient, en première intention, d'optimiser les doses du traitement de consolidation [280, 281].

Les études contrôlées de thymorégulateurs, relativement peu nombreuses [90, 91, 293-295] mettent en évidence l'efficacité du lithium dans la prévention des rechutes et récurrences dépressives dans le trouble bipolaire, excepté une méta-analyse qui a montré un effet modeste non significatif [296]. Seules deux études contrôlées ont testé les effets des antidépresseurs dans cette indication (18 et 24 mois) [90, 91] : ils semblent moins efficaces que l'association thymorégulateur-antidépresseur ou qu'un thymorégulateur seul. L'électroconvulsivothérapie est également un traitement efficace dans cette indication [281, 297].

### **2.2.3. Chez les patients hospitalisés**

Seules certaines molécules ont obtenu également l'indication « épisodes dépressifs sévères chez les patients hospitalisés » (Annexe 6).

Dans ce sous-groupe, le taux de réponse au placebo est inférieur à celui des autres sous-groupes précédemment évoqués [257]. Les imipraminiques (clomipramine et amitriptyline) et la venlafaxine sont plus efficaces que les ISRS chez les patients hospitalisés, présentant un tableau dépressif sévère [51, 251]. De même, les imipraminiques sont plus efficaces que les IMAO chez les patients hospitalisés [279].

### **2.2.4. En prévention des récurrences ou récurrences**

L'objectif de cette phase de maintenance du traitement est de prévenir la survenue de nouveaux épisodes dépressifs.

Un traitement préventif des récurrences (ou récurrences) est particulièrement indiqué chez les patients ayant présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs au cours des 4 dernières années [11, 12, 298] :

- si ceux-ci ont été rapprochés et/ou sévères (notamment : risque suicidaire, caractéristiques psychotiques, et incapacité fonctionnelle),
- surtout lorsqu'existent des symptômes résiduels, des pathologies associées, des antécédents familiaux de dépression [299].

Plusieurs études cliniques utilisant des antidépresseurs imipraminiques sont en faveur de l'intérêt d'un traitement antidépresseur au long cours dans la prévention des récurrences [300-303]. Des travaux concordants confirment qu'après l'arrêt d'un traitement antidépresseur, 35% des patients initialement guéris récidivent à un an, 50% récidivent dans les deux ans qui suivent et 85% dans les 5 ans.

La sertraline [304] et la venlafaxine [305, 306] sont également efficaces dans la prévention des récurrences dépressives, où les taux de récurrences sont deux fois moins élevés sous traitement antidépresseur qu'avec un placebo chez les patients initialement répondeurs au traitement. De même, une ECR est favorable au minalcipran [307], une autre à la fluoxétine [308]. Plusieurs autres molécules ont fait l'objet d'études au long cours, qui ont montré leur efficacité par rapport au placebo. Mais ces études ne concernent pas nécessairement la prévention des récurrences, mais aussi la prévention des rechutes.

La sertraline et la venlafaxine sont les seules indiquées (AMM) en France dans le « traitement préventif des récurrences dépressives ».

Par ailleurs, à ce jour, aucune étude publiée n'a mis en évidence de différence d'efficacité entre antidépresseurs dans cette indication [27].

### 2.2.5. Autres troubles dépressifs

- La survenue isolée d'événements de vie (deuil, divorce, chômage...) ne constitue pas à elle seule une indication à un traitement antidépresseur.
- Les symptômes dépressifs qui n'atteignent pas le seuil d'un trouble dépressif en termes d'intensité, de durée et de retentissement ne relèvent pas d'un traitement par antidépresseur sauf s'il s'agit de symptômes résiduels, qui doivent être contrôlés.
- Le trouble dysthymique, sauf s'il se complique d'un épisode dépressif majeur (double dépression), ne constitue pas, à ce jour, une indication à un traitement antidépresseur. Toutefois, une méta-analyse Cochrane regroupant 15 études randomisées d'une durée de 4 à 12 semaines et regroupant 1 964 patients a montré que les antidépresseurs, toutes classes thérapeutiques confondues (ISRS : fluoxétine : 20 mg/j, sertraline : 140 mg/j ; imipraminiques : 200 mg/j ; IMAOs : 75 à 675 mg/j ; et venlafaxine : 75 à 225 mg/j), étaient plus efficaces que le placebo dans le traitement du trouble dysthymique [309].

Certains groupes d'experts ont d'ores et déjà recommandé de prescrire les antidépresseurs en première intention dans le trouble dysthymique [133, 310]. Toutefois, les effets des traitements antidépresseurs à moyen et long terme, ne sont pas encore évalués.

- Le trouble cyclothymique ne constitue pas une indication à un traitement antidépresseur.

### 2.3. CRITERES DE CHOIX DE L'ANTIDEPRESSEUR

Le choix d'un antidépresseur se fait en fonction de différents facteurs répertoriés ci-dessous [2, 133, 254, 311].

- *Efficacité et effets pharmacologiques*

La nature des effets biochimiques aigus induits par les antidépresseurs (de type sérotoninergique, noradrénergique ou mixtes par exemple) ne constitue pas un argument de choix de la molécule. En effet, ces effets biochimiques n'ont jamais pu être corrélés avec des effets cliniques (sur l'impulsivité ou le ralentissement par exemple) chez les patients déprimés [12].

La molécule qui aura été efficace en phase d'attaque du traitement, sera privilégiée pour la phase de consolidation du traitement. Elle est également privilégiée par l'APA [11], dans le traitement préventif des récurrences.

- *Contre-indications et effets indésirables*

Le choix de la molécule est déterminé par les contre-indications et les effets indésirables. Les contre-indications spécifiques de chaque classe d'antidépresseurs devront être systématiquement éliminées avant d'instaurer le traitement. En particulier, la toxicité en cas de surdosage (volontaire ou involontaire) devra être prise en considération. Les imipraminiques ont un profil défavorable de ce point de vue.

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les antidépresseurs des classes ISRS, IRSN et les antidépresseurs de la classe des « autres antidépresseurs » [27]. Ils doivent être prescrits en première intention en ambulatoire. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention.



- *Propriétés collatérales*

Outre leur effet à proprement parler antidépresseur, les antidépresseurs peuvent être classés selon leurs propriétés collatérales : sédatif, stimulant ou mixte. Ces propriétés collatérales sont d'autant plus utiles qu'elles se manifestent en général dès les premiers jours de traitement, c'est-à-dire avant l'amélioration de l'humeur.

L'effet sédatif est bénéfique chez les déprimés anxieux et/ou insomniaques [312]. En effet, le pourcentage de patients déprimés présentant des troubles du sommeil est de 40 à 60% chez les patients suivis en ambulatoire, et de 80% chez les patients hospitalisés [313].

L'effet stimulant serait bénéfique chez les déprimés les plus ralentis et les plus asthéniques.

Les antidépresseurs recommandés pour les troubles du sommeil sont principalement la miansérine, la mirtazapine, l'amitriptyline [314, 315]. Les antidépresseurs stimulants sont par exemple l'imipramine, la fluoxétine ou la désipramine. Entre ces deux groupes, se situent les antidépresseurs « médians » qui, selon les sujets et peut-être selon la posologie, s'avèrent plutôt sédatifs ou plutôt stimulants. Il s'agit par exemple de la clomipramine.

- *Comorbidité psychiatrique et somatique*

Les maladies somatiques associées peuvent justifier certaines précautions d'emploi, dues notamment aux interactions médicamenteuses.

Les comorbidités psychiatriques doivent être prises en compte. L'existence d'un trouble psychiatrique associé (Trouble obsessionnel compulsif, Trouble panique, Trouble anxiété généralisée, Phobie sociale) à l'épisode dépressif incitera à choisir un antidépresseur efficace dans les deux indications.

- *Traitements antérieurs*

Il est nécessaire de rechercher l'existence d'épisodes dépressifs antérieurs, ainsi que l'efficacité et la tolérance des traitements antidépresseurs antérieurement administrés, voire l'existence de syndrome de sevrage lors de l'arrêt antérieur de ces traitements.

Même si cette stratégie thérapeutique a été insuffisamment évaluée, il est recommandé, pour un sujet donné, de choisir préférentiellement un antidépresseur qui s'est avéré efficace et bien toléré lors d'un épisode antérieur [11].

- *Préférence du patient*

Dans le cadre de l'alliance thérapeutique, et à rapport bénéfices/risques équivalent, les préférences du patient doivent être prises en compte dans le choix de l'antidépresseur [11].

## **2.4. SUIVI DU TRAITEMENT**

### **2.4.1. Evaluation de l'efficacité**

Après la mise en route du traitement antidépresseur, il est nécessaire de réévaluer le patient :

- au cours des deux premières semaines pour évaluer l'évolution clinique, l'observance et notamment dépister une aggravation possible de la symptomatologie dépressive ;
- à 4 semaines pour évaluer l'efficacité.

### **2.4.2. Evaluation de l'efficacité dans la prévention des récurrences du trouble dépressif récurrent unipolaire**

Elle doit tenir compte de divers paramètres : fréquence, durée et intensité des épisodes, qualité et durée des intervalles libres. Un médicament est considéré comme efficace dans cette indication, dès lors qu'il modifie un de ces paramètres.

La fréquence des consultations sera déterminée avec le patient en fonction de son état clinique, de l'efficacité et de la tolérance des traitements, des traitements associés et de la qualité de l'alliance thérapeutique [11].

#### 2.4.3. Evaluation de la tolérance

L'évaluation de la tolérance doit être réalisée régulièrement, plus particulièrement en début de traitement (notamment au cours de la première semaine puis de la deuxième semaine de traitement), tant pour les effets indésirables somatiques que psychiques. Pour certains patients, des consultations plus fréquentes seront nécessaires.

Chez le patient bipolaire, l'évaluation de la tolérance prendra en compte le risque de virage maniaque sous traitement et le risque d'accélération des cycles thymiques.

#### 2.4.4. Réponse insuffisante

Environ un tiers des patients ne répondent pas à un premier traitement antidépresseur au terme de 4 à 8 semaines de traitement [11, 220, 241].

Avant d'affirmer qu'un patient est non répondeur à un traitement, il convient d'une part de réévaluer le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé et de s'assurer de l'observance, et d'autre part d'avoir un recul de 6 à 8 semaines de traitement. Toutefois, en pratique, on peut être amené à raccourcir ce délai dans certaines situations particulières (patient très symptomatique par exemple).

Lorsque la réalité de la non-réponse est établie, plusieurs stratégies peuvent être envisagées :

- L'augmentation de posologie est probablement la stratégie la plus simple [316]. C'est avec les imipraminiques et la venlafaxine qu'elle a le plus de chances de conduire à des résultats positifs [316]. Elle doit être réalisée sous stricte surveillance de la tolérance clinique et paraclinique (ECG, bilan hépatique et concentrations sériques). Avec les imipraminiques, le contrôle des taux sériques permet d'adapter la posologie à l'individu dans des conditions satisfaisantes.
- Le changement d'antidépresseur constitue aussi une stratégie adaptée et simple [317, 318]. Le changement de classe thérapeutique semble le plus logique, mais il n'existe pas de données claires à ce jour pour recommander un changement de classe [319-326] plutôt qu'une prescription dans la même classe thérapeutique [323, 327-329].

En cas de non-réponse à un ISRS, près de la moitié des psychiatres changeraient d'antidépresseur pour un antidépresseur d'une autre classe thérapeutique [330].

- L'association d'une psychothérapie, si tel n'était pas déjà le cas, est une stratégie pertinente, relativement bien évaluée, notamment pour la Thérapie Cognitivo-Comportementale, et plus efficace que l'un des deux traitements administrés isolément [331-333].
- Les associations d'antidépresseurs ne devraient être choisies qu'après avoir envisagé les stratégies précédentes, simples et bien évaluées, tout en tenant compte des interactions, des contre-indications et des précautions d'emploi.
- L'ECT peut être utilisée dans cette indication dans les épisodes dépressifs d'intensité sévère, notamment s'il existe des symptômes psychotiques.
- Cas particulier du trouble bipolaire : l'Annexe 10 résume les différentes stratégies possibles.

#### 2.4.5. Dépression résistante

La dépression résistante nécessite un avis spécialisé. Le spécialiste ré-évalue le diagnostic, les traitements déjà conduits (molécules, posologies, durées et observance) pour confirmer le diagnostic de dépression résistante et éliminer les « fausses résistances ». Il recherche ensuite des causes organiques ou psychologiques de résistance [221].

Les stratégies suivantes sont recommandées :

- L'augmentation de posologie, tout en respectant la fourchette posologique recommandée par l'AMM. Plusieurs méta-analyses d'études randomisées en double-aveugle versus placebo ont en effet montré l'existence d'une relation dose-efficacité chez les patients traités par imipraminiques et dans une moindre mesure par venlafaxine [316].
- Le changement d'antidépresseur, notamment en cas d'intolérance au traitement initial. Il s'agit d'une stratégie simple [317]. Il n'existe pas de données suffisantes à ce jour pour savoir s'il est préférable de changer ou non de classe d'antidépresseur. Dans ce cas, les antidépresseurs les plus efficaces, imipraminiques, venlafaxine et IMAO sont préférés [334].
- La potentialisation par l'adjonction de sels de lithium ou de triiodothyronine (T3) évite de perdre le gain du premier traitement et peut avoir un effet plus rapide [317].

L'effet « starter » de l'adjonction de lithium dans les dépressions résistantes est une stratégie bien documentée (hors AMM), avec les imipraminiques, les IMAOs et les ISRS [335-338]. Cinquante pour cent des patients seraient répondeurs à cette association [339]. Le délai moyen de réponse se situerait entre 2 à 21 jours [169, 317, 340, 341], voire au-delà de 6 semaines [342, 343]. Plus d'un tiers des patients répondrait dans les 48 heures ; plus d'un tiers répondrait dans un délai de 2 jours à 2 semaines ; et moins d'un tiers répondrait dans un délai supérieur à 2 semaines [340]. La lithiémie efficace ne semble pas spécifique à cette indication. On notera que l'intérêt de l'association des autres thymorégulateurs avec un antidépresseur n'a pas été clairement démontré dans les dépressions résistantes [339].

L'adjonction de triiodothyronine est également une stratégie bien documentée dans le traitement des dépressions résistantes (hors AMM) [169, 317, 339, 344]. Dans cette indication, l'association imipramine-triiodothyronine (25-50 µg/j) est plus efficace que l'association imipramine-placebo [345, 346] et que l'association imipramine-thyroxine (T4) (150 µg/j) [347].

Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre l'adjonction de lithium et l'adjonction de triiodothyronine dans cette indication [346].

Des questions restent à éclaircir concernant ces stratégies d'adjonction : la durée du traitement, les effets à long terme, l'éventuelle relation effet-dose et les mécanismes d'action.

- L'adjonction d'une psychothérapie est efficace dans le cadre d'une dépression résistante [152, 331].
- L'ECT est également efficace dans la dépression résistante. Plus de la moitié des patients résistants au traitement antidépresseur, en particulier les sujets âgés, répondent au traitement par électroconvulsivothérapie [273, 348-350].
- Les associations d'antidépresseurs ne devraient être choisies qu'après avoir envisagé les stratégies précédentes, simples et bien évaluées, tout en tenant compte des interactions, des contre-indications et des précautions d'emploi.

Concernant le cas particulier du traitement d'un épisode dépressif bipolaire résistant à un traitement par thymorégulateur et antidépresseurs, il n'existe pas d'études spécifiques. Les Annexes 10 et 11 (troubles bipolaires à cycles rapides) proposent des éléments de réponse issus de consensus d'experts.

## **2.5. DUREE DU TRAITEMENT**

### **2.5.1. Dans les troubles dépressifs majeurs unipolaires**

Le traitement d'un EDM isolé comporte deux phases clairement définies :

- La phase aiguë (traitement d'attaque), dont l'objectif est la rémission des symptômes, est de 2 mois en moyenne (de 6 à 12 semaines) [11].
- La phase de consolidation, dont l'objectif est de prévenir les rechutes, est comprise entre 16 à 20 semaines après la rémission symptomatique [11].

La durée totale de traitement doit donc être de 4 à 9 mois, en incluant la période de diminution des posologies.

Par ailleurs, l'existence de symptômes résiduels serait un facteur prédictif de médiocre réponse au traitement médicamenteux [230, 351]. La psychothérapie est un traitement complémentaire pertinent chez les patients présentant des symptômes résiduels [352].

Le traitement antidépresseur doit être poursuivi au-delà de la période de consolidation lorsqu'existent des symptômes résiduels [224]. Moins de 50% des patients ont une guérison totale de leurs symptômes [353]. Les symptômes résiduels les plus fréquents sont l'anxiété et l'irritabilité [353].

La persistance d'au moins 2 symptômes dépressifs constitue un facteur de risque de rechute indépendant qui justifie la poursuite du traitement tant que la rémission complète n'a pas été obtenue [129, 354, 355].

Par conséquent, en cas de trouble dépressif récurrent, s'ajoute une phase de maintenance, dont l'objectif est la prévention des récives.

En pratique, la décision de maintien d'un traitement antidépresseur au long cours doit prendre en considération le risque de récive propre à chaque patient, le critère principal de jugement étant le nombre d'épisodes antérieurs (cf. 2.2.4.) [11, 12, 298].

On dispose à ce jour d'études à long terme qui montrent l'intérêt du maintien du traitement après la phase de consolidation pendant une durée de 12 mois [305, 307], 18 mois [304, 356], et même jusqu'à 5 ans [301].

Pour certains patients qui récidivent régulièrement lorsqu'ils interrompent ou diminuent le traitement de maintenance, même après des années, un traitement de très longue durée, sinon « à vie », peut être nécessaire [11, 357].

En conclusion, la durée du traitement est d'autant plus prolongée que les épisodes antérieurs ont été nombreux, sévères, qu'il existe des pathologies associées et des antécédents familiaux de troubles dépressifs.

### **2.5.2. Dans les épisodes dépressifs majeurs du trouble bipolaire**

La durée de traitement d'un EDM dans le cadre d'un trouble bipolaire est insuffisamment documentée à ce jour. Un traitement de consolidation permet de diminuer le risque de rechute mais expose au risque de virage maniaque et d'accélération des cycles thymiques. La prévention des récives repose sur un traitement thymorégulateur.

## **2.6. SPECIFICITE LIEE A CERTAINS TERRAINS PARTICULIERS**

### **2.6.1. Différents âges de la vie**

#### **2.6.1.1. Grossesse et post-partum**

- *Grossesse*

De nombreux travaux démontrent qu'une dépression chez la mère a des conséquences, non seulement sur la mère, mais aussi sur le développement de l'enfant dans différents domaines (altération du QI, du développement du langage, troubles émotionnels...) [358-361].

En revanche, l'impact pour un enfant d'une exposition *in utero* aux antidépresseurs, tant en termes de tératogenèse morphologique que de toxicité neuro-développementale et comportementale, demeure insuffisamment documenté [359, 362].

Le taux de passage des antidépresseurs à travers le placenta s'avère mal connu, en particulier si les médicaments sont pris tardivement lors de la grossesse. Les facteurs favorisant le passage placentaire des antidépresseurs sont leur faible poids moléculaire, leur lipophilie et leur faible liaison protéique. La sertraline et la paroxétine semblent traverser moins facilement la barrière placentaire que le citalopram et la fluoxétine.

Plusieurs études ont montré une absence de majoration du risque pour les enfants (fausses-couches, malformations, prématurité, altération du QI notamment) dont les mères ont été traitées par antidépresseurs au cours de la grossesse [363-368]. D'autres études ont pu conduire à des résultats différents [365]. Quelques études épidémiologiques non publiées suggèrent une légère augmentation du risque de malformation cardiovasculaire chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse.

Au cours de la grossesse, sauf cas particuliers, la psychothérapie est recommandée en première intention pour traiter l'épisode dépressif de la femme enceinte. Si son efficacité est insuffisante, un traitement antidépresseur ou l'ECT seront envisagés en seconde intention.

Pendant le premier trimestre de la grossesse, dans les cas où un traitement antidépresseur est indispensable, le choix de l'antidépresseur est guidé par le risque tératogène. Le nombre élevé de grossesses documentées en pharmacovigilance permet d'affirmer le caractère peu ou pas tératogène des antidépresseurs ISRS et des antidépresseurs imipraminiques [359, 362, 364, 369, 370]. Les IMAO sont contre-indiqués pendant la grossesse du fait du risque de crises hypertensives et de toxémie gravidique [359].

Quel que soit le terme de la grossesse, on préférera en raison de leur meilleure tolérance, un des antidépresseurs ISRS les mieux connus en cours de grossesse : fluoxétine, sertraline, ou citalopram. Le recul est encore insuffisant concernant l'escitalopram et il est préférable d'éviter la paroxétine au premier trimestre de la grossesse. Si les antidépresseurs imipraminiques présentent un avantage thérapeutique, on choisira si possible la clomipramine, l'amitriptyline ou l'imipramine [371, 372].

En fin de grossesse, la conduite du traitement antidépresseur est guidée par les risques pour la mère dans les jours qui précèdent l'accouchement (risque de rechute ou récurrence, risque suicidaire), lors de l'accouchement (éventuel risque anesthésique) et pour l'enfant en période néo-natale.

Certains auteurs ont proposé une augmentation de la posologie de 1,5 fois la posologie initiale, afin d'obtenir une concentration plasmatique suffisante pour la mère [373, 374]. Même s'il peut paraître souhaitable pour l'enfant de diminuer les posologies afin de limiter le risque chez le nouveau-né d'effets anticholinergiques (cognitifs, cardiaques et digestifs) des antidépresseurs imipraminiques à fortes doses et/ou de syndrome d'arrêt des antidépresseurs, ceci est à mettre balance avec les risques de rechute ou récurrence chez la mère [371]. Une surveillance néo-natale est instaurée dans les jours qui suivent l'accouchement [177, 365, 371, 375-378].

- *Allaitement*

La littérature est insuffisante concernant l'allaitement [379]. C'est toutefois pour la classe des ISRS qu'elle est la plus conséquente. Ses résultats sont parfois contradictoires [359, 362, 375, 380, 381].

Les antidépresseurs passent pour la plupart dans le lait maternel [370, 375, 380]. L'enfant allaité est donc exposé aux effets des antidépresseurs. Chez l'enfant, le risque est plus important au cours des 15 premiers jours, du fait de sa faible capacité hépatique à métaboliser les médicaments. Le risque diminue pour les enfants âgés de plus de 10 semaines. La quantité d'imipraminiques détectée chez l'enfant se situe entre 1 et 10 ng/ml [382].

Weissman *et al.* ont étudié pour plusieurs antidépresseurs le ratio « concentration plasmatique chez l'enfant / concentration plasmatique chez la mère » [362]. Ils montrent que la nortriptyline, la paroxétine et la sertraline conduisent à des concentrations plasmatiques indétectables chez l'enfant et recommandent donc l'utilisation de ces molécules chez la femme allaitante. A l'inverse, la fluoxétine et le citalopram conduisent à des concentrations plasmatiques chez l'enfant d'au moins 10% des concentrations plasmatiques chez la mère, chez 22% des enfants avec la fluoxétine et 17% des enfants avec le citalopram. Les auteurs conseillent donc d'éviter la fluoxétine et de prescrire la dose minimale efficace de citalopram chez la femme allaitante. Enfin, la mesure des concentrations d'antidépresseurs dans le lait maternel ne semble pas une stratégie pertinente [362].

En conclusion, les antidépresseurs passent pour la plupart dans le lait maternel, excepté la sertraline et la paroxétine parmi les ISRS. Par conséquent, si la patiente envisage d'allaiter, on préférera la sertraline [371].

- *Post-partum*

Le risque de dépression est trois fois plus important les 5 premières semaines après l'accouchement. Outre le « baby-blues », qui n'est pas un trouble mental, la dépression concerne 12 à 15% des femmes les 3 premiers mois du post-partum [381, 383, 384].

Les études sont insuffisantes dans ce domaine [379, 385].

Dans une étude Cochrane [383], une seule étude a été sélectionnée : le traitement utilisé était la fluoxétine. La réponse à la fluoxétine était supérieure au placebo [386]. De même, dans une étude d'une durée de 12 semaines, Misri *et al.* ont mis en évidence l'efficacité de la paroxétine dans cette indication [387].

Dans une étude pilote de la prévention de la dépression post-partum, Wisner *et al.* suggèrent l'intérêt de la sertraline (50-200 mg/j) prescrite pendant la grossesse à des femmes enceintes à risque de dépression [388]. Ces résultats mériteraient toutefois confirmation.

La psychothérapie est efficace dans les dépressions post-partum [359, 389]. Son efficacité ne semble pas différente de celle des traitements antidépresseurs [386, 387].

Ainsi, pour le traitement de la dépression post-partum, deux cas sont distingués, selon que la femme allaite ou non.

Dans le cas du traitement de la dépression post-partum chez une femme qui allaite, sauf cas particulier (sévérité notamment), une psychothérapie ou un traitement par paroxétine ou sertraline seront proposés en première intention. En cas d'échec, ces deux traitements seront associés. L'ECT sera une alternative intéressante. Concernant le traitement antidépresseur, la posologie minimale efficace d'antidépresseur est alors administrée à la mère [375]. Sont également réalisés un monitoring de la mère et des dosages plasmatiques du médicament chez l'enfant [390].

Chez une femme qui n'allait pas, la stratégie thérapeutique est sans particularité.

Dans certains cas, une décision d'interruption d'allaitement peut être indiquée, de façon à pouvoir utiliser chez la mère les modalités thérapeutiques que l'allaitement contre-indique.

### **2.6.1.2. Sujet âgé**

- *Efficacité*

Des méta-analyses d'ECR comparant des antidépresseurs à un placebo ont montré que les antidépresseurs étaient efficaces dans le traitement de la dépression de la personne âgée [391-394] ; des revues de la littérature confirment cette efficacité [395, 396].

Cependant la différence d'efficacité entre certains antidépresseurs et le placebo apparaît bien faible dans certaines études voire non significative au plan statistique [397, 398]. Ceci est d'autant plus vrai dans les ECR dont les patients ont des moyennes d'âge de 75 à 80 ans, pour lesquels les antidépresseurs ne sont pas supérieurs au placebo [399-401]. D'autre part, les données sont insuffisantes chez les patients les plus âgés, présentant souvent des comorbidités cérébrovasculaires [395, 398, 402].

Les données provenant des méta-analyses montrent par ailleurs qu'il n'y a pas de différences significatives en termes d'efficacité entre les différentes classes d'antidépresseurs [392-394, 403]. L'interprétation des ces méta-analyses doit être prudente en raison de l'hétérogénéité des données et de la faible taille des effectifs [393, 394, 403].

Il existe donc des arguments en faveur de l'efficacité des antidépresseurs chez la personne âgée, mais des études supplémentaires doivent être réalisées avant de pouvoir apporter des conclusions définitives.

- *Tolérance*

L'analyse de l'imputabilité des effets indésirables aux médicaments est difficile chez des patients où les symptômes somatiques de la dépression sont extrêmement fréquents. Cependant, les antidépresseurs imipraminiques provoquent davantage d'arrêts de traitement que les IRSR, que l'arrêt soit lié ou non aux effets indésirables du traitement [404].

Pour les sujets âgés de plus de 70 ans, il importe de tenir compte des pathologies somatiques associées et de leurs traitements, de la plus grande fréquence des effets indésirables des médicaments, ainsi que des risques d'interactions médicamenteuses [132, 405, 406].

Une surveillance clinique régulière sous antidépresseur imipraminique est indispensable en raison d'une sensibilité accrue à l'hypotension orthostatique et à la sédation, ainsi qu'aux effets anti-cholinergiques périphériques et centraux (constipation, iléus paralytique, rétention urinaire, glaucome aigu, confusion mentale). De plus, les propriétés anticholinergiques des imipraminiques sont susceptibles d'aggraver les fonctions cognitives chez le patient présentant un trouble démentiel.

L'hypotension orthostatique et les troubles de l'équilibre sont les complications les plus fréquentes chez la personne âgée. D'autre part, un risque d'hyponatrémie existe avec les ISRS et se trouve majoré en cas de co-prescription avec un diurétique [116, 117]. Un syndrome confusionnel, des convulsions et des chutes peuvent donc survenir. Chez toute personne âgée traitée par antidépresseur, il est donc recommandé d'évaluer d'éventuels troubles de l'équilibre avant et après traitement, et de surveiller le ionogramme sanguin et la pression artérielle.

Comme chez le sujet adulte, le risque de saignements, gastro-intestinaux par exemple, peut être augmenté lors d'un traitement par ISRS ou venlafaxine [118]. D'autre part, le risque d'interactions médicamenteuses est accru chez le sujet âgé, avec notamment une augmentation de l'effet des anticoagulants oraux (AVK) et du risque hémorragique. Il est nécessaire de contrôler plus fréquemment l'INR et d'adapter éventuellement la posologie de l'anticoagulant oral.

La tianeptine a un profil de tolérance satisfaisant dans cette population [407].

Sauf cas particuliers, les ISRS, les IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » sont préférentiellement prescrits en première intention en raison de leur meilleure tolérance, et de leur faible risque d'interactions médicamenteuses. Un traitement par imipraminique ne doit pas être utilisé en première intention et n'est indiqué qu'exceptionnellement après 75 ans.

- *Modalités de traitement*

Chez le sujet âgé de plus de 70 ans, la posologie initiale recommandée pour la plupart des antidépresseurs, en particulier imipraminiques, est en général la moitié de celle préconisée chez l'adulte. En effet, une méta-analyse montre que des posologies entre 75 et 100 mg/j d'antidépresseurs tricycliques sont plus efficaces que le placebo dans le traitement de la dépression [408]. La réponse thérapeutique peut être plus lente [391].

A ce jour, la durée de traitement de la phase d'attaque et la conduite à tenir en cas de non-réponse ou de résistance au traitement ne présente pas de particularités chez le sujet âgé [395]. En cas de premier épisode dépressif, des ECR ont montré l'intérêt de maintenir le traitement chez les patients pendant 1 à 2 ans après la rémission [302, 409-411]. Les rares données concernant les patients ayant déjà présenté au moins un ou plusieurs épisodes dépressifs antérieurs proviennent de sous-groupes d'ECR [409, 412] et ne sont pas en faveur de l'efficacité d'un traitement antidépresseur.

Au total, la phase d'attaque du traitement doit être d'au moins 6 semaines et la phase de continuation d'au moins 12 mois. La question de l'intérêt d'une phase de maintenance est de première importance chez la personne âgée tant la dépression à cet âge s'accompagne d'un taux élevé de récurrences et se complique de handicap fonctionnel et de suicide.

Enfin, des données relativement récentes plaident en faveur de l'association d'une intervention psychologique au traitement antidépresseur dans les stratégies thérapeutiques de la dépression de la personne âgée. Ceci consiste en des techniques de psycho-éducation, des séances de thérapie de résolution de problèmes et "care management" [395, 413].

## **2.6.2. Comorbidités psychiatriques**

### **2.6.2.1. Conduites addictives**

Chez un sujet traité par antidépresseurs, toute prise de toxique est susceptible de potentialiser les effets indésirables des antidépresseurs et les effets, recherchés ou indésirables, des toxiques concernés [12].

- *Alcool*

Chez le patient alcoolique non déprimé, le sevrage s'accompagne pendant 2 à 4 semaines de symptômes dépressifs dans plus de 80% des cas [414].

Chez les sujets alcoolo-dépendants déprimés, le sevrage doit précéder le traitement de la dépression [415]. Dans une majorité de cas, le sevrage permet une amélioration voire une normalisation de l'humeur dans un délai de 3 à 6 semaines. Si des symptômes dépressifs persistent et satisfont aux critères de l'épisode dépressif majeur, alors un traitement antidépresseur est indiqué.

Bien que les antidépresseurs de type ISRS et imipraminiques aient fait l'objet d'études ouvertes ou en double-aveugle [416-421], leur efficacité paraît modeste et aucun antidépresseur ne se distingue dans cette indication. Le choix de l'antidépresseur se fera donc sur des critères de tolérance.

Les situations pour lesquelles l'introduction précoce d'un traitement antidépresseur est recommandée sont : l'existence d'antécédents familiaux de dépression, l'existence d'un épisode dépressif précédant la prise d'alcool et des antécédents de phases dépressives pendant les périodes d'abstinence [11].

Les benzodiazépines doivent être utilisés avec précaution chez les patients alcooliques déprimés en raison d'une part du risque d'abus et de dépendance comme chez tous les sujets présentant une addiction, et d'autre part du risque de troubles hépatiques et d'induction enzymatique hépatique qu'ils induisent [11].

L'évaluation à long terme du bénéfice des antidépresseurs chez les patients alcooliques déprimés nécessite des études complémentaires.

- *Tabac*

Chez le sujet tabaco-dépendant, un épisode dépressif majeur doit être traité avant d'envisager un sevrage tabagique [422, 423].

Chez le sujet tabaco-dépendant, le risque d'apparition d'un épisode dépressif majeur est augmenté dans les 6 mois qui suivent le sevrage tabagique. Les troubles dépressifs induits par le sevrage diminuent les chances de succès du sevrage tabagique et doivent impérativement être pris en charge. Ils durent en général quelques semaines. Un soutien psychothérapique est nécessaire. Si les troubles persistent, un traitement antidépresseur peut être indiqué [422, 423].

- *Autres substances*

Les antidépresseurs améliorent la dépression des patients présentant une addiction [424, 425]. L'association de drogue et d'alcool est un facteur prédictif de non-réponse au traitement antidépresseur chez les patients déprimés [426]. Il existe cependant peu d'études randomisées dans ce domaine.

Le bénéfice des antidépresseurs sur la diminution de la consommation des drogues chez les patients déprimés addictifs n'a pas été démontré à ce jour [424, 427].

### **2.6.2.2. Troubles de la personnalité**

Chez les patients déprimés, la comorbidité avec certains troubles de la personnalité constitue un facteur de non-observance, de risque de non-réponse, voire de résistance aux antidépresseurs [238, 428]. En effet, l'existence d'un trouble de la personnalité conduit à une perte de chances en termes de traitement de l'épisode dépressif majeur : les patients présentant un trouble de la personnalité reçoivent moins souvent que les autres un traitement antidépresseur à posologie efficace pendant une durée adaptée [238, 429]. Ceci concerne essentiellement les imipraminiques [430, 431] et, dans une moindre mesure, les ISRS [432-434]. Aucun antidépresseur n'a fait la preuve d'une efficacité supérieure chez les sujets



présentant un trouble de la personnalité. Le choix de l'antidépresseur reposera notamment sur des critères non spécifiques, en particulier les propriétés anxiolytiques ou stimulantes, et sur le risque lié au surdosage en cas d'ingestion volontaire.

### **2.6.2.3. Troubles anxieux**

La comorbidité anxio-dépressive est fréquente. Chez un sujet qui présente un épisode dépressif caractérisé et un trouble anxieux caractérisé, le choix de l'antidépresseur doit privilégier une molécule ayant obtenu l'AMM dans ces deux indications.

Le traitement des troubles anxieux sera spécifiquement abordé dans le chapitre suivant.

### **2.6.2.4. Schizophrénie**

Au sein de la population des patients schizophrènes, 25 à 50% de patients souffrent au cours de leur vie d'un épisode dépressif associé [435, 436]. Il est important de différencier les signes négatifs de la schizophrénie, de ceux d'un épisode dépressif (apathie, abasement des affects et retrait social) et de ceux d'un syndrome d'imprégnation chez le patient traité par neuroleptique ou antipsychotique [437] ; ce diagnostic difficile relève d'un spécialiste.

Dans une méta-analyse Cochrane de 11 études d'antidépresseurs (imipraminiques, IMAOs, ISRS et autres types) prescrits pendant une durée inférieure ou égale à 12 semaines à des patients schizophrènes pour traiter un épisode dépressif [438], les antidépresseurs sont plus efficaces que le placebo. Par ailleurs, aucune aggravation des symptômes psychotiques n'a été observée chez ces patients. D'autres études réalisées dans la même indication conduisent également à des résultats positifs [439]. Quelques études, dont certaines sont particulièrement anciennes et de qualité inégale, conduisent à des résultats négatifs [440]. Des études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt des antidépresseurs dans cette indication.

Par ailleurs, l'association ISRS-antipsychotique pourrait présenter un intérêt dans le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie, mais les études demeurent insuffisantes dans ce domaine [441-443].

En termes de tolérance des antidépresseurs, il ne semble pas à ce jour que le fait de traiter la dépression en phase aiguë par antidépresseurs aggrave la symptomatologie positive schizophrénique [443].

En termes pharmacocinétiques, il est important de savoir que les ISRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline) associés à la clozapine augmentent le taux plasmatique de la clozapine et de la norclozapine d'environ un facteur 10 [444].

### **2.6.2.5. Troubles du comportement alimentaire**

80% des jeunes femmes présentant des troubles du comportement alimentaire (boulimie ou anorexie) ont une comorbidité psychiatrique associée (troubles de l'humeur, troubles anxieux, toxicomanie) [445-447].

- *L'anorexie mentale*

L'anorexie est associée dans 4 cas sur 5 à un trouble de l'humeur sur 10 ans (de suivi ou d'évolution) [448, 449]. Quelques études réalisées sur de petits effectifs ont mis en évidence des effets modérés des tricycliques et des ISRS sur la symptomatologie anorectique [449]. Aucun antidépresseur n'est indiqué (AMM) dans le traitement de l'anorexie mentale.

- *La boulimie nerveuse*

La boulimie est un trouble fréquent. Une synthèse de 19 ECR ayant comparé les antidépresseurs (imipraminiques, IMAO, ISRS, et « autres antidépresseurs ») à un placebo dans le traitement de la boulimie nerveuse pour une durée moyenne de 9 semaines de traitement, conclut à l'efficacité des antidépresseurs sur les symptômes boulimiques [450]. Seule la fluoxétine est indiquée (AMM), en

complément d'une psychothérapie, dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.

### **2.6.3. Comorbidités somatiques**

Dans une méta-analyse Cochrane de 18 études, Gill et Hatcher [451] mettent en évidence l'intérêt des antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs associés à diverses pathologies médicales. Ces auteurs considèrent que, par rapport au placebo, le nombre de patients à traiter est de 4 pour obtenir un bénéfice en termes de rémission de la pathologie dépressive, et de 10 pour conduire à une sortie d'étude pour médiocre tolérance.

Il n'y a pas d'étude démontrant la supériorité d'un antidépresseur par rapport à un autre en termes d'efficacité dans les épisodes dépressifs majeurs associés aux pathologies somatiques, notamment en cas de dépression au cours d'un cancer, d'une maladie cardio-vasculaire, de troubles neurologiques (épilepsie, maladie de Parkinson, démence) ou de maladies infectieuses (infection à VIH, hépatite virale chronique). Compte tenu des variations métaboliques et des interactions médicamenteuses liées à la maladie et au traitement, la pharmacologie spécifique de chaque antidépresseur doit être prise en compte. Actuellement, sauf cas particuliers, il est recommandé de prescrire en première intention les antidépresseurs les mieux tolérés, notamment les ISRS ou les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » [451]. Il faut être également vigilant sur les risques d'interactions médicamenteuses.

#### **2.6.3.1. Maladies cardio-vasculaires**

Les pathologies cardio-vasculaires constituent la première cause de mortalité dans les pays occidentaux, et sont associées à des épisodes dépressifs majeurs dans 20% des cas [452, 453]. Les médicaments cardio-vasculaires pouvant induire des épisodes dépressifs sont : le propranolol, la clonidine, les diurétiques thiazidiques, les digitaliques, et la procainamide.

Les épisodes dépressifs majorent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Par exemple, l'existence d'une dépression dans les suites d'un infarctus du myocarde multiplie par 5 le risque léthal dans les 6 mois qui suivent l'infarctus du myocarde [453, 454]. Il paraît donc utile de traiter l'épisode dépressif afin d'améliorer le pronostic du trouble thymique, mais aussi le pronostic médical et la qualité de vie du patient. Cependant, à ce jour, l'efficacité du traitement antidépresseur pour diminuer la mortalité en post-infarctus reste à démontrer [453].

La sertraline a été évaluée et s'est avérée efficace dans le traitement de la dépression récurrente chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine instable [455].

La tolérance cardio-vasculaire des antidépresseurs doit être spécifiquement prise en compte chez ces patients. Les imipraminiques doivent être utilisés avec prudence chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires ; ils peuvent induire des effets quinidine-like et antagonistes  $\alpha_1$ -adrénergiques : hypotension, troubles de la conduction, symptômes angineux, tachycardie ventriculaire. Ils sont contre-indiqués en cas d'infarctus du myocarde récent [12].

Les ISRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline) ont moins d'effets indésirables cardio-vasculaires que les imipraminiques [456-458]. Toutefois, une certaine prudence est nécessaire en cas de co-prescription d'ISRS avec un bêta-bloquant ou certains antiarythmiques de type IC (flécaïnide et propafénone) [457, 459].

La venlafaxine peut induire une élévation de la pression artérielle dose-dépendante.

Les IMAO peuvent induire des hypertensions artérielles majorées en cas d'alimentation riche en tyramine (cf. Annexe 5).

En cas de dépression associée à une pathologie cardiovasculaire, et sauf cas particuliers, les ISRS sont recommandés en première intention. Les IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » sont recommandés en deuxième intention.

Les imipraminiques ne sont pas contre-indiqués dans cette indication. Mais, ils nécessitent un bilan pré-thérapeutique et une surveillance particulière. Si le patient présente des antécédents cardiaques, un ECG (avec mesure de l'intervalle QTc) et une surveillance de la pression artérielle sont recommandés, ainsi

qu'une consultation avec un cardiologue avant la mise sous traitement imipraminique. Les antidépresseurs seront utilisés sous stricte surveillance de l'ECG et des dosages plasmatiques de l'imipraminique [457, 460].

### **2.6.3.2. Cancers**

25% à 45% des patients cancéreux présentent des épisodes dépressifs, cette prévalence variant en fonction du type de cancer : de 1% pour le lymphome, à 50% pour le cancer du pancréas [461]. La comorbidité est plus fréquente chez les patients ayant un syndrome douloureux associé [462].

Il existe peu d'études contrôlées consacrées au traitement des épisodes dépressifs chez les patients atteints de cancer. Toutefois, des études contrôlées versus placebo ont mis en évidence l'efficacité sur la symptomatologie dépressive de la miansérine [463] et de la fluoxétine [464]. Des études ouvertes ont des résultats qui vont dans le même sens avec la mirtazapine [465] et les imipraminiques [466]. Une ECR comparant paroxétine et amitriptyline, sans groupe placebo, n'a pas mis en évidence de différence significative d'efficacité et de qualité de vie entre ces deux molécules chez 179 femmes présentant une dépression associée à un cancer du sein [467].

En pratique, les ISRS ou les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs » sont recommandés en première intention [468]. Les IRSN sont recommandés en seconde intention.

### **2.6.3.3. Diabète**

Le diabète, qu'il soit de type 1 insulino-dépendant ou de type 2 lié à une surcharge pondérale, est une maladie chronique fréquente dans la population française.

Le risque relatif de dépression est multiplié par trois chez le diabétique comparativement à la population générale [469, 470]. Mais, le diagnostic de dépression n'est porté que chez un patient sur trois. Et les récurrences et/ou la chronicité des épisodes dépressifs sont particulièrement fréquentes chez ces patients [471, 472].

Il existe peu d'études randomisées consacrées au traitement de l'épisode dépressif du patient diabétique. Dans une ECR d'une durée de 8 semaines, la nortriptyline s'est révélée plus efficace que le placebo. Toutefois, un déséquilibre glycémique a été constaté dans cette étude, indépendamment du surpoids induit par l'antidépresseur [472]. Dans une ECR d'une durée de 8 semaines, la fluoxétine s'est également révélée plus efficace que le placebo, avec une réduction associée du taux d'hémoglobine glycosylée [473].

En termes de tolérance, les inconvénients spécifiques des différentes classes d'antidépresseurs doivent être connus chez les patients diabétiques, en particulier : l'action inhibitrice des IMAOs susceptible d'interférer avec le métabolisme de l'insuline, et le risque d'hypoglycémie, voire d'hyperglycémie, sous ISRS.

### **2.6.3.4. Troubles neurologiques**

- *Epilepsie*

La dépression est associée à l'épilepsie dans 11 à 22% des cas [474]. Les patients épileptiques à risque d'épisodes dépressifs ont les caractéristiques suivantes : antécédents familiaux de troubles de l'humeur, épisodes antérieurs, épilepsie de type temporelle, épilepsie résistante [475]. Certains antiépileptiques peuvent également induire des épisodes dépressifs iatrogènes.

L'efficacité des antidépresseurs dans les épisodes dépressifs des patients épileptiques a fait l'objet de quelques études contrôlées avec les imipraminiques [476, 477], mais pas avec les antidépresseurs plus récents.

Chez un patient épileptique, la prescription d'un antidépresseur pour traiter un épisode dépressif peut entraîner deux types de difficultés : des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques avec le

traitement anti-épileptique ; avec les imipraminiques, un abaissement du seuil épileptogène, associé à un risque relativement faible d'augmentation du nombre de crises d'épilepsie [475].

Il est recommandé de prescrire en première intention un ISRS ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». En seconde intention, il est recommandé de prescrire soit la venlafaxine, soit les IMAO. Les imipraminiques et les ECT (bien qu'il n'y ait pas d'étude spécifique) ne sont pas contre-indiqués chez ces patients [478].

- *Maladie de Parkinson*

L'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la dépression du patient parkinsonien, présente dans environ 40% des cas, a fait l'objet de quelques études. Sur six études en double-aveugle avec les imipraminiques (imipramine, amitriptyline, clomipramine, désipramine, nortriptyline) [479], deux ont montré une efficacité de la nortriptyline et de la désipramine pour une dose de 100 mg/j [127, 480]. La venlafaxine est efficace chez les patients parkinsoniens déprimés [481]. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité des ISRS dans cette indication [482-484].

L'ECT est indiquée dans les épisodes dépressifs sévères. Elle améliore le classique effet « on-off » [485].

Il est contre-indiqué d'associer les IMAO avec la L-Dopa (si elle est utilisée seule) en raison d'un risque de surdosage en L-Dopa. Cependant, l'association de la L-Dopa avec un inhibiteur de la dopadécarboxylase rend cette interaction peu probable.

En termes de tolérance, les ISRS, du fait de leur interaction avec le CYP450, risquent d'augmenter le risque de toxicité des anti-parkinsoniens. Des signes d'akathisie (action antagoniste dopaminergique), des tremblements, une bradykinésie et des dystonies ont été répertoriés sous ISRS [484, 486].

La venlafaxine n'a pas de contre-indication connue dans cette indication [487]. Il est nécessaire de diminuer les doses de mirtazapine, car les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez le parkinsonien [488].

- *Démences*

La dépression est une des complications les plus fréquentes des démences : 5% à 30% des démences d'Alzheimer, 20 à 25% des démences vasculaires [489-492].

L'étiopathogénie de la dépression dans la démence demeure mal connue [493-495].

Des données sont en faveur de l'intérêt des antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs chez les patients atteints de démence : clomipramine (100 mg/j) [493], imipramine (80 mg/j) [496] paroxétine (jusqu'à 20 mg/j) [497], miansérine (30 à 60 mg/j) [498], citalopram (20 à 40 mg/j) [498, 499] et sertraline [500]. Mais ces études demeurent insuffisantes et leurs effectifs sont faibles [501]. Chez le patient dément déprimé, l'ECT est aussi efficace voire plus efficace que les traitements antidépresseurs [502].

Chez les patients déments non déprimés, un seul antidépresseur a montré une efficacité versus placebo : citalopram [503, 504], alors que des études avec d'autres antidépresseurs sont révélées négatives [505]. Le traitement par antidépresseur semble jouer un rôle stabilisateur sur les symptômes suivants : agitation, impulsivité, irritabilité, agressivité, labilité de l'humeur, troubles du sommeil et anxiété vespérale [503, 506]. Par ailleurs, la prescription d'antidépresseurs type ISRS pourrait entraîner une amélioration des performances de mémoire [507]. Toutefois, les antidépresseurs n'ont pas d'AMM dans la démence.

En termes de tolérance, l'impact cognitif des antidépresseurs doit être pris en compte [81-83].

L'American Psychiatric Association (APA), l'American Academy of Neurology (AAN) et une conférence de consensus canadienne ont recommandé, malgré la pauvreté de la littérature, une stratégie thérapeutique en cas d'EDM chez le patient dément [508-510]. Les ISRS sont indiqués en première intention [499, 504, 511]. En seconde intention, la venlafaxine est recommandée. Le traitement initial durera 2 à 3 mois. Il sera poursuivi si la réponse clinique est satisfaisante. L'utilisation des imipraminiques est limitée en raison de leurs effets indésirables, notamment anticholinergiques. L'ECT est une alternative efficace aux traitements médicamenteux.

### **2.6.3.5. VIH**

La prévalence « vie entière » de la dépression chez les patients infectés par le VIH varie de 25 à 45% selon les études [512]. La iatrogénie médicamenteuse des antirétroviraux, des antimitotiques, de l'interféron bêta, et des antiparasitaires doit également être prise en considération.

Dans les épisodes dépressifs majeurs d'intensité modérée à sévère, le taux de réponse globale avec les antidépresseurs, toutes classes thérapeutiques confondues, varie de 45 à 80% selon les études [513]. Une ECR a montré l'efficacité de l'imipramine versus placebo [514, 515]. Concernant les ISRS, une ECR versus placebo a montré une efficacité relativement modeste de la fluoxétine [513]. Une autre ECR versus placebo montre l'efficacité de la fluoxétine chez des patients aidés par une psychothérapie de groupe [516]. Par ailleurs, une ECR a montré l'efficacité de la paroxétine versus placebo [515]. Enfin, seule une petite étude ouverte a été menée avec la sertraline [517]. Les taux de CD4 ne semblent influencés ni par la durée ni par le type de traitement [513, 518].

Ainsi, dans les épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère, les antidépresseurs type ISRS et imipraminiques sont efficaces. Les ISRS, mieux tolérés, sont recommandés en première intention.

Dans les épisodes dépressifs majeurs d'intensité légère à modérée, la psychothérapie (comportementale, de groupe ou de soutien) peut être proposée seule ou en association avec un traitement antidépresseur [519].

## **3. ANTIDEPRESSEURS ET TROUBLES ANXIEUX**

Ce chapitre a fait l'objet d'un nombre moins important de travaux que le chapitre consacré aux troubles dépressifs.

Seront abordés successivement le trouble obsessionnel compulsif (TOC), le trouble panique (TP), le trouble anxieux généralisé (TAG), la phobie sociale (PS) et l'état de stress post-traumatique (ESPT).

Dans ces quatre troubles anxieux, la psychothérapie cognitivo-comportementale (TCC) peut être envisagée soit comme alternative de première intention aux traitements antidépresseurs, soit comme traitement associé aux antidépresseurs chez les patients qui ont insuffisamment répondu aux TCC en première intention [520, 521].

Les troubles anxieux caractérisés doivent être distingués de l'anxiété normale et des symptômes anxieux normaux ou pathologiques.

Les limites sont parfois tenues entre anxiété normale, anxiété pathologique et troubles anxieux caractérisés. Ainsi, certains patients présentent des symptômes anxieux significatifs, qui sont au-delà de l'anxiété normale, mais qui n'atteignent pas les seuils requis en termes d'intensité, de durée ou de retentissement pour parler de trouble anxieux caractérisé. Ces symptômes peuvent toutefois être source de souffrance et de dysfonctionnement, et nécessiter une prise en charge thérapeutique.

Les troubles anxieux caractérisés sont définis par la présence d'une constellation de plusieurs symptômes suffisamment intenses, nombreux et durables pour justifier ce diagnostic, et d'une souffrance cliniquement significative associée à une altération du fonctionnement social ou professionnel marquées.

Les catégories « trouble anxieux induit par une substance » ou « trouble anxieux dû à une affection médicale générale » doivent être systématiquement éliminées devant tout tableau de trouble anxieux. Elles nécessitent un traitement étiologique spécifique.

Les autres troubles anxieux caractérisés décrits dans le DSM-IV-TR sont les suivants : le trouble obsessionnel compulsif, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, l'agoraphobie sans antécédent de trouble panique (peur des grands espaces, de la foule et des lieux clos), les phobies simples ou spécifiques (peur des araignées ou du sang par exemple), la phobie sociale, le trouble anxieux généralisé, l'état de stress aigu (ESA) et l'état de stress post-traumatique.

Les troubles anxieux se compliquent souvent de conduites addictives et de troubles dépressifs qui devront être systématiquement recherchés lors de l'examen clinique.

L'évaluation du risque suicidaire devra également être systématique devant des symptômes anxieux ou un trouble anxieux caractérisé.

### **3.1. LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC)**

#### **3.1.1. Définition**

La prévalence sur la vie entière du trouble obsessionnel compulsif est de 2 à 3%, sa prévalence sur une période de 6 mois est de 1% à 2% [522]. La prévalence est de 1,8% à l'âge de 25 ans et diminue ensuite : elle n'est que de 0,8% au-delà de 65 ans. Le TOC est aussi fréquent chez les hommes que chez les femmes [522].

Le TOC est un trouble chronique qui débute en général à l'adolescence et peut persister tout au long de la vie [523, 524]. Il est caractérisé par la survenue d'obsessions ou de compulsions récurrentes, suffisamment sévères pour entraîner une perte de temps, un sentiment marqué de souffrance ou un dysfonctionnement significatif.

Les obsessions correspondent à l'irruption dans la pensée d'un sentiment ou d'une idée. Les compulsions sont des actes que le sujet ne peut s'empêcher d'accomplir de façon à diminuer transitoirement l'anxiété liée aux obsessions. Les obsessions et compulsions ont quatre caractéristiques communes : elles sont désagréables ou pénibles, elles sont à l'origine d'une lutte anxieuse, elles sont impossibles à différer, elles sont identifiées par le sujet comme venant de lui-même et pathologiques.

Les critères diagnostiques du TOC figurent en Annexe 12.

Il existe une comorbidité fréquente entre le TOC et les troubles dépressifs [525, 526].

#### **3.1.2. Efficacité des antidépresseurs dans les TOC**

L'Annexe 7 résume les indications et posologies des antidépresseurs dans le TOC.

L'efficacité de certains antidépresseurs, associés ou non à une psychothérapie, est une donnée établie par des études dont la plupart ont une durée de 12 semaines, et quelques-unes une durée de 6 mois.

Le pourcentage de répondeurs au traitement antidépresseur est compris entre 30 à 60%.

- *Imipraminiques*

La clomipramine est l'antidépresseur le mieux étudié dans cette indication. Elle a montré une efficacité significativement supérieure au placebo dans plusieurs études contrôlées en double-aveugle [527-529]. D'autres antidépresseurs imipraminiques n'ont pas démontré leur efficacité dans les TOCs : nortriptyline [528], amitriptyline [530], imipramine [531]. Toutefois, les doses utilisées pourraient être en cause ; les doses efficaces sont en fait généralement plus élevées que dans les troubles dépressifs. La clomipramine semble significativement plus efficace que la désipramine dans cette indication [532-534].

Dans une étude d'une durée de 12 semaines comparant clomipramine (jusqu'à 250 mg/j) seule, placebo, et chacune de ces deux modalités associées à une TCC, Foa *et al.* [21] mettent en évidence que les 3 modalités actives sont plus efficaces que le placebo, avec une supériorité pour l'association clomipramine-TCC et pour la TCC seule par rapport à la clomipramine seule.

- *ISRS*

Plusieurs ECR ont montré l'efficacité des ISRS dans les TOC par rapport au placebo : fluoxétine (40 à 60 mg/j) [535], fluvoxamine (100 à 300 mg/j) [533, 536-538], sertraline, (50 à 200 mg/j) [539], paroxétine (20 à 60 mg/j) [540, 541].

Le citalopram serait efficace (20 à 60 mg/j) [542] ; toutefois il n'est pas indiqué (AMM) dans les TOC.

Plusieurs études multicentriques ont comparé les ISRS à la clomipramine : fluvoxamine [543, 544], paroxétine [540], fluoxétine [545]. Ces études ainsi que deux méta-analyses et deux revues de la

littérature [546-549] concluent pour la plupart à l'absence de différence significative entre ces deux classes d'antidépresseurs et à une meilleure tolérance des ISRS.

Une étude d'une durée de 6 mois a comparé deux ISRS, la sertraline et la fluoxétine, ne mettant pas en évidence de différence d'efficacité entre les deux molécules [550].

Après plusieurs mois de traitement (3 à 6 mois), la diminution de moitié de la posologie initiale ne semble pas moins efficace que le maintien de la posologie initiale [551, 552]. En revanche, l'arrêt du traitement entraîne significativement plus de rechutes que la poursuite de ce traitement [552].

- *Autres classes d'antidépresseurs*

Dans une étude contrôlée randomisée en simple aveugle de 12 semaines [553], l'efficacité de la venlafaxine (225 à 350 mg/j) n'était pas significativement différente de celle de la clomipramine (150 à 225 mg/j). En revanche, elle a induit moins d'effets indésirables que la clomipramine.

Une étude en double-aveugle de 12 semaines a montré que la venlafaxine (jusqu'à 300 mg/j) aurait une efficacité comparable à la paroxétine (60 mg/j) [554] ; toutefois elle n'est pas indiquée (AMM) dans les TOC.

Des études complémentaires sont nécessaires.

- *Psychothérapies*

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est efficace dans cette indication, soit seule, soit en association avec les antidépresseurs, soit en relais des antidépresseurs à l'arrêt de ceux-ci [21, 555].

Dans une méta-analyse de 77 études regroupant 4 641 patients, l'efficacité de la TCC a été comparée à celle des ISRS : dans ce travail, la TCC s'est révélée d'une efficacité non différente de celle des ISRS [549].

### **3.1.3. Modalités de traitement**

- *Critères de choix de la molécule*

Les ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline) sont recommandés en première intention [556, 557]. La clomipramine (100 à 250 mg/j) est recommandée en seconde intention [557].

- *Posologies et dosages plasmatiques*

Les posologies efficaces dans le traitement du TOC sont plus élevées que les posologies recommandées dans le traitement de l'épisode dépressif majeur (Annexe 7).

- *Evaluation de l'efficacité*

Le délai d'action est plus prolongé dans les TOC que dans les épisodes dépressifs majeurs, de l'ordre de 4 à 8 semaines. La durée nécessaire à l'obtention de l'efficacité thérapeutique maximale est de 10 à 12 semaines. Le traitement doit être poursuivi au moins 10 à 12 semaines avant de pouvoir conclure à une inefficacité [557].

Les antidépresseurs, globalement actifs sur l'ensemble de la symptomatologie obsessionnelle seraient plus efficaces sur les pensées obsédantes que sur les compulsions.

- *Stratégies thérapeutiques en cas de non réponse ou de résistance*

Le traitement doit être continué au moins 3 mois avant de pouvoir conclure à une réponse insuffisante.

En cas de non réponse à un ISRS, les doses d'ISRS peuvent être augmentées ou la clomipramine peut être proposée en remplacement de l'ISRS. Les associations ISRS-clomipramine nécessitent des précautions d'emploi [558].

Une étude en double-aveugle a observé chez des patients initialement non-répondeurs à la venlafaxine et à la paroxétine 42% de répondeurs au bout de 3 mois de traitement après avoir inversé les traitements, soit respectivement 56% avec la paroxétine et 19% avec la venlafaxine [559] .

En cas de résistance, les associations antidépresseur-antipsychotique (halopéridol, rispéridone, pimozide, olanzapine, quétiapine) [560-562] ou pindolol-ISRS ont été proposées mais ces stratégies restent mal évaluées [560, 561].

- *Durée du traitement*

La durée de traitement doit être d'au moins 1 à 2 ans. Les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement, ce qui peut justifier des durées de traitement supérieures à un ou deux ans. De plus, la chronicité du trouble laisse supposer qu'une poursuite d'un traitement antidépresseur efficace pendant plusieurs mois ou années serait justifiée.

- *Spécificités liées à certains terrains particuliers*

La comorbidité avec un épisode dépressif caractérisé (s'intégrant dans le cadre d'un trouble unipolaire ou bipolaire), un autre trouble anxieux caractérisé ou un trouble de la personnalité est un facteur de péjoration de la réponse au traitement antidépresseur dans le TOC [563, 564].

### **3.2. LE TROUBLE PANIQUE (TP)**

#### **3.2.1. Définition**

Aux USA, la prévalence sur la vie entière du trouble panique est de 1 à 5% [234], tandis qu'elle est de 3,0% en France, avec une prévalence sur une période de 1 an à 1,2% [184]. Ce trouble est plus fréquent chez la femme (2/1) et chez les sujets ayant un faible niveau socio-éducatif.

Il est essentiel de savoir distinguer une attaque de panique isolée (ou crise d'angoisse isolée), d'un authentique trouble panique. Le TP est caractérisé par 1) la survenue d'attaques de panique récurrentes et inattendues et 2) pendant au moins un mois après les attaques de panique, par une anxiété anticipatoire (crainte d'avoir une autre attaque de panique ou préoccupations à propos des conséquences possibles de ces attaques).

Les critères diagnostiques du TP figurent en Annexe 13.

Sept pour cent des patients souffrant de trouble panique font des tentatives de suicide, l'existence d'une comorbidité dépressive conduisant à un pourcentage de 42% [182, 565]. Des troubles dépressifs sont en effet associés au TP dans 40% à 50% des cas au cours de la vie entière [566-568]. D'autres troubles anxieux sont associés au TP dans 40% à 85% des cas [569, 570]. Il s'agit le plus souvent d'agoraphobie, de trouble anxiété généralisée, de phobies sociales et de phobies simples. Des troubles de la personnalité sont associés au TP dans 30% à 50% des cas [570-574].

#### **3.2.2. Efficacité des antidépresseurs dans le TP**

On rappelle qu'une attaque de panique isolée n'est pas une indication à un traitement antidépresseur.

Les antidépresseurs sont efficaces dans le traitement du trouble panique. Ils permettent de prévenir la survenue de nouvelles attaques de panique, mais sont sans effet thérapeutique sur la crise elle-même, une fois qu'elle est déclenchée. Cette action est indépendante de l'action antidépressive. Les antidépresseurs ne semblent avoir d'effet direct ni sur l'anxiété anticipatoire, qui est un critère nécessaire au diagnostic de trouble panique, ni sur l'évitement et l'agoraphobie, qui sont des complications du trouble panique.

L'Annexe 7 résume les indications et posologies des antidépresseurs dans le TP.



- *Imipraminiques*

Une méta-analyse évaluant l'efficacité de l'imipramine dans le TP a conclu à l'efficacité de cette molécule par rapport au placebo [575].

Huit ECR publiées sont en faveur de l'efficacité de la clomipramine dans le TP [576]. La dose efficace de clomipramine est plus faible dans le TP que dans l'épisode dépressif [576]. La clomipramine est indiquée (AMM) dans le TP.

- *ISRS*

La paroxétine et le citalopram sont les molécules qui ont été les mieux testées à court terme (8 à 12 semaines) et long terme (un an) [24, 25, 570, 577-581]. Elles ont fait la preuve de leur efficacité versus placebo dans cette indication. La posologie efficace de paroxétine semble être la posologie de 40 mg/j. En effet, une étude d'une durée de 10 semaines comparant 3 doses fixes de paroxétine (10, 20 et 40 mg/j) chez 278 patients a montré que seule la dose de 40 mg/j était efficace [582]. De même, une revue de la littérature regroupant quatre ECR a montré que la posologie efficace de paroxétine était de 40 mg/j [583].

L'escitalopram s'est avéré plus efficace que le placebo dans une étude à court terme [24].

La fluvoxamine a été évaluée au cours de plusieurs ECR à court terme [584-588]. Elle serait plus efficace que le placebo et aurait une efficacité non différente de celle de la clomipramine, de l'imipramine, et de la maprotiline et de la TCC. Mais la fluvoxamine n'est pas indiquée (AMM) dans le TP.

La paroxétine semble aussi efficace que la clomipramine mais mieux tolérée [580].

L'efficacité de la paroxétine et de la sertraline s'avèrent non différentes [589] ; mais cette dernière n'est pas indiquée (AMM) dans le TP.

L'existence d'un trouble de la personnalité associé au trouble panique induirait une réponse différée à la paroxétine [570].

- *IMAO*

Dans une ECR, la brofaromine, IMAO sélectif (*non commercialisé en France*), s'est révélée significativement plus efficace que le placebo [590].

En termes d'efficacité, la brofaromine et le moclobémide (400 mg/j) ne se sont pas révélés significativement différents respectivement de la fluvoxamine [591] et de la fluoxétine [592].

En termes d'efficacité à court terme (8 semaines), le moclobémide (450 mg/j) ne s'est pas révélé significativement différent de l'imipramine (150 mg/j) et la brofaromine ne s'est pas révélée significativement différente de la clomipramine [593].

- *Benzodiazépines*

Les benzodiazépines ont un effet thérapeutique curatif en aigu sur l'attaque de panique. L'effet de l'alprazolam, du clonazépam, du diazépam est rapide mais à des doses relativement élevées et avec un risque de dépendance [594, 595].

- *Psychothérapies*

Dans une ECR d'une durée de 12 semaines comparant l'efficacité de la paroxétine (20 à 60 mg/j), de la clomipramine (50 à 150 mg/j) et d'une TCC (10 séances) chez 131 patients, le pourcentage de patients répondeurs était de 34% pour le placebo, 40% pour la TCC, 53% pour la clomipramine et 65% pour la paroxétine. La paroxétine était significativement supérieure au placebo et à la TCC. La TCC n'était pas plus efficace que le placebo [596]. Dans une autre étude [570], l'efficacité de la TCC ne s'avère pas différente de celle de la paroxétine.

Selon le NICE (National Institute for Clinical Excellence), la TCC constitue un traitement de première intention du TP [521].

### 3.2.3. Modalités de traitement

- *Critères de choix de la molécule*

Les ISRS sont recommandés en première intention du fait de leur rapport bénéfices/risques satisfaisant. La clomipramine est recommandée en seconde intention [521, 597].

Une étude montre qu'en cas de non réponse à la TCC, l'adjonction de paroxétine est une stratégie efficace [598].

- *Posologies et dosages plasmatiques*

Les posologies d'antidépresseurs recommandées sont généralement identiques à celles qui le sont dans le traitement de la dépression ; parfois des posologies plus faibles sont efficaces (cf. Annexe 7). Toutefois, de façon à éviter une aggravation de la symptomatologie anxieuse en début de traitement, l'instauration des posologies sera plus progressive que dans le traitement des épisodes dépressifs. Le traitement sera débuté à une posologie de 50% voire de 25% de la posologie efficace [599].

- *Evaluation de l'efficacité*

La réponse clinique survient après 4 à 6 semaines de traitement, comme dans les épisodes dépressifs. Elle est évaluée après 2, 4, 6 et 12 semaines de traitement [521]. Les antidépresseurs ont une action préventive de la survenue de nouvelles attaques de panique. Ils ne semblent pas avoir d'effet direct sur l'anxiété anticipatoire, sur l'évitement et sur l'agoraphobie. Les antidépresseurs sont sans effet thérapeutique sur la crise elle-même, une fois qu'elle est déclenchée.

Le traitement antidépresseur doit être poursuivi au moins 12 semaines avant de pouvoir conclure à une inefficacité [521].

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées au long cours du fait de leurs effets indésirables [521].

- *Associations médicamenteuses*

Le traitement curatif en aigu de l'attaque de panique repose sur une benzodiazépine. Cette co-prescription peut être utile en début de traitement pour attendre que l'effet des antidépresseurs ne se manifeste, mais elle n'est pas recommandée au long cours du fait de ses effets indésirables [521]. En effet, Pollack *et al.* [23] ont comparé l'efficacité de la paroxétine seule et de l'association paroxétine-benzodiazépine. Ils mettent en évidence l'efficacité plus rapide de l'association, mais l'absence de différence d'efficacité après quelques semaines de traitement. Ainsi, l'action des benzodiazépines (alprazolam, clonazépam, diazépam) est rapide mais à des doses relativement élevées exposant à un risque de dépendance [594, 595].

L'association de deux traitements antidépresseurs n'a pas fait l'objet d'évaluations.

- *Durée de traitement*

Le traitement sera poursuivi plusieurs semaines après la disparition des attaques de panique. La durée du traitement est d'au moins 6 mois, parfois comprise entre 12 et 18 mois. Le traitement sera diminué très progressivement. La durée de traitement pourra être supérieure à 12 ou 18 mois en cas de rechute [600].

### 3.3. LE TROUBLE ANXIETE GENERALISEE (TAG)

#### 3.3.1. Définition

Dans les pays occidentaux, le taux de prévalence annuelle du TAG est estimé à 4% dans la population générale (3% chez l'homme et 6% chez la femme) [601, 602]. En France, la prévalence « vie entière » est estimée à 6% [184].

Le TAG est un trouble le plus souvent chronique, apparaissant chez l'adulte jeune.

Le TAG est défini par la présence pendant plus de 6 mois consécutifs, d'un état d'alerte, d'appréhension, d'inquiétude, d'hypervigilance quasi-permanent, diffus, désagréable, non contrôlable, associé à des signes psychiques et physiques de tension anxieuse : fatigabilité, irritabilité, difficultés de concentration, tension musculaire, difficultés d'endormissement ou sommeil léger non réparateur.

Les critères diagnostiques du TAG figurent en Annexe 14.

Le TAG est très souvent associé, simultanément ou à une autre période de la vie, à d'autres troubles qui devront être recherchés systématiquement : troubles dépressifs, autres troubles anxieux, abus-dépendance à des substances, trouble de la personnalité [601, 602].

### 3.3.2. Efficacité des antidépresseurs dans le TAG

L'Annexe 7 résume les indications et posologies des antidépresseurs dans le TAG.

- *Imipraminiques*

Une méta-analyse Cochrane a établi l'efficacité de l'imipramine versus placebo [603]. Toutefois, les antidépresseurs imipraminiques ne sont pas indiqués (AMM) en France.

- *Venlafaxine*

Une méta-analyse Cochrane a établi l'efficacité de la venlafaxine versus placebo [603]. Trois études randomisées (dont deux d'une durée de 8 semaines et une d'une durée de 6 mois) ont établi l'efficacité de la venlafaxine LP par comparaison au placebo chez des patients suivis et traités en ambulatoire et présentant un TAG sans comorbidité associée [604-606]. A court terme, l'efficacité de la venlafaxine LP sur les signes psychiques varie en fonction de la dose. A long terme (28 semaines), l'efficacité de la venlafaxine dans le TAG a été démontrée sur les signes psychiques et l'amélioration globale [152]. La venlafaxine n'a pas d'action sur les signes somatiques de l'anxiété. Au vu de ces études, la posologie de venlafaxine LP recommandée dans le TAG est de 75 à 225 mg/j.

- *Paroxétine*

Une méta-analyse Cochrane a établi l'efficacité de la paroxétine versus placebo [603]. Deux études randomisées d'une durée de 8 semaines ont établi l'efficacité de la paroxétine (20 mg et 40 mg dans la première étude, 20 à 50 mg/j dans la seconde étude) versus placebo chez des patients suivis et traités en ambulatoire pour un TAG sans comorbidité associée [607, 608]. La posologie de 40 mg/j ne s'est pas avérée plus efficace que la posologie de 20 mg/j [608].

A court terme (8 semaines), l'efficacité de la paroxétine (20 mg/j) ne semble pas significativement différente de celle de l'imipramine ( $75 \pm 16$  mg/j) [609].

Dans une ECR versus placebo d'une durée de 32 semaines, le maintien de l'efficacité à long terme (8 mois) de la paroxétine (20 à 50 mg/j) a été démontré chez les patients initialement répondeurs [610]. La proportion de patients en rechute était significativement inférieure dans le groupe paroxétine (10,9%) par rapport au groupe placebo (39,9%). De même, la proportion de patients en rémission en fin d'étude était plus élevée sous paroxétine (73%) que sous placebo (34%).

- *Escitalopram*

Trois études randomisées, de même schéma méthodologique, ont montré l'efficacité de l'escitalopram (10 à 20 mg/j) versus placebo à court terme (8 semaines) [611].

Une étude randomisée comparant l'escitalopram (10 à 20 mg/j) à la paroxétine (20 à 50 mg/j) réalisée sur 24 semaines, n'a pas montré de différence d'efficacité statistiquement significative entre les deux groupes. L'escitalopram n'a pas démontré sa supériorité versus paroxétine [612].

Dans une étude randomisée, le maintien de l'efficacité de l'escitalopram (20 mg/j) sur 6 mois à plus de 1 an, a été démontré versus placebo chez des patients initialement répondeurs [613]. Le délai de rechute était significativement plus long dans le groupe escitalopram par rapport au groupe placebo. La

proportion de patients en rechute était significativement inférieure dans le groupe escitalopram (19%) par rapport au groupe placebo (56%).

- *Autres ISRS*

Une étude versus placebo est en faveur de l'efficacité de la sertraline dans cette indication [614].

- *Traitements médicamenteux non antidépresseurs*

Les antidépresseurs ont une action préférentielle sur la symptomatologie psychique de l'anxiété, tandis que les benzodiazépines ont une action précoce préférentiellement sur la symptomatologie somatique de l'anxiété [609, 615].

Les benzodiazépines ont un effet anxiolytique rapide sur les signes somatiques d'anxiété [602, 609, 615, 616]. Dans une ECR d'une durée de 6 semaines portant sur 60 patients [616], Hoehn-Saric a comparé les effets de l'imipramine (25 à 200 mg/j, dose moyenne de 90 mg/j) à l'alprazolam (0,5 à 6 mg/j, dose moyenne de 2,2 mg/j). De même, Rickels a comparé dans une ECR de 8 semaines sur 230 patients [615], l'imipramine (dose moyenne de 143 mg/j), la trazodone (dose moyenne de 255 mg/j), le diazépam (dose moyenne de 26 mg/j) et un placebo. L'imipramine s'est révélée plus efficace que les benzodiazépines sur les signes psychiques de l'anxiété dans ces deux études.

La buspirone (agoniste partiel 5-HT<sub>1A</sub>) a est indiqué (AMM) dans le TAG. Elle a une action anxiolytique qui se manifeste dans un délai de 4 à 8 semaines. Cet effet débute à partir de la deuxième semaine de traitement et concerne les signes psychiques de l'anxiété [602].

L'hydroxyzine n'est pas indiqué (AMM) dans le TAG. Toutefois, cette molécule a une efficacité supérieure au placebo dans deux ECR d'une durée respective de 4 et 12 semaines [617, 618]. Mais, il n'existe pas d'études en faveur de l'efficacité au long cours de cette molécule.

Les neuroleptiques n'ont pas d'AMM dans cette indication. Bien que la trifluorophénazine à la dose de 2 à 6 mg/j administrée pendant 4 semaines chez 208 patients, ait montré une action anxiolytique significative comparée au placebo, elle n'est pas recommandée en raison des effets indésirables des neuroleptiques, en particulier des risques de somnolence à court terme et des risques de dyskinésies tardives [619].

- *Terrains particuliers*

Dans le TAG de la personne âgée, il n'existe d'études ni avec la venlafaxine ni avec la paroxétine. Une ECR contre placebo met en évidence l'efficacité du citalopram, le principal effet indésirable dans cette population étant la sédation [620]. Il existe peu d'études évaluant les benzodiazépines (oxazépam, kétazolam) et la buspirone [621, 622]. Les risques de chutes, confusion et de réactions paradoxales limitent la prescription des benzodiazépines dans cette population, même à demi-dose.

### **3.3.3. Modalités de prescription**

En première intention, il est recommandé de privilégier une information sur la maladie et les règles hygiéno-diététiques indispensables (arrêt de l'alcool, diminution de la consommation de café et de tabac, pratique régulière d'un exercice physique) [521, 602].

- *Choix de la molécule*

Les antidépresseurs (cf. Annexe 7) sont préférés aux benzodiazépines et autres molécules anxiolytiques/sédatives dans le traitement au long cours du TAG [521].

En effet, les benzodiazépines ont un effet anxiolytique rapide sur les signes somatiques d'anxiété. Mais elles exposent au risque de dépendance et de somnolence. Leur utilisation ne peut être justifiée qu'à court terme [602]. La buspirone (agoniste partiel 5-HT<sub>1A</sub>) a une action anxiolytique qui se manifeste dans un délai de 4 à 8 semaines. Cet effet débute à partir de la deuxième semaine de traitement [602]. Son efficacité est démontrée sur les signes psychiques de l'anxiété. Les anti-histaminiques sédatifs ne sont pas indiqués (AMM) dans le TAG.

- *Posologies et dosages plasmatiques*

Il est recommandé d'instaurer le traitement de façon progressive. Les posologies recommandées figurent dans l'Annexe 7.

- *Evaluation de l'efficacité*

Le délai d'action est de 1 à 3 semaines. La réponse clinique survient après 4 à 6 semaines de traitement. Elle est évaluée après 2, 4, 6 et 12 semaines de traitement [521]. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi au moins 12 semaines avant de pouvoir conclure à une inefficacité [521].

- *Evaluation de la tolérance*

Les effets indésirables les plus fréquents s'observent le plus souvent la première semaine de traitement : nausées, insomnie, sécheresse de la bouche, vertiges et asthénie sont responsables d'un arrêt précoce du traitement dans 22 à 50% des cas selon les études.

- *Durée de traitement*

La durée optimale du traitement est d'au moins 6 mois.

- *Spécificité liée à certains terrains particuliers*

Chez la personne âgée, le traitement par psychothérapie, en particulier cognitivo-comportementale est recommandé en première intention dans le TAG. Il est éventuellement associé à un traitement médicamenteux. Dans le TAG de la personne âgée, il n'existe pas d'étude avec la venlafaxine LP.

Chez le sujet alcoololo-dépendant, l'abstinence est recommandée avant de traiter le TAG de façon spécifique.

### **3.4. LES TROUBLES PHOBQUES, ET EN PARTICULIER LA PHOBIE SOCIALE (PS) OU TROUBLE ANXIETE SOCIALE**

#### **3.4.1. Définition**

Leur prévalence en population générale est comprise entre 8% et 20%. Ces troubles sont plus fréquents chez la femme (3/1). Ils débutent le plus souvent chez l'adulte jeune.

Les phobies sont des craintes angoissantes spécifiques déclenchées par un objet ou une situation, reconnues comme pathologiques par le sujet et au-delà de son contrôle volontaire, et entraînant des conduites d'évitement caractéristiques.

On distingue deux types de comportements phobiques : les conduites d'évitement du stimulus et les conduites de réassurance contra-phobiques, qui permettent au sujet d'affronter le stimulus (par exemple présence d'un proche).

Il existe différents types de phobies :

- La phobie simple ou spécifique, dans laquelle l'objet phobogène est soit un animal (araignée, serpent, souris ...), soit un environnement naturel (hauteurs, eau, orages...), soit la vue du sang. Elle reste souvent circonscrite et peu invalidante, ne justifiant que rarement des modalités thérapeutiques spécifiques.
- L'agoraphobie est liée au fait de se retrouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile de s'échapper ou dans lesquelles on ne pourrait pas être secouru si cela était nécessaire. L'agoraphobie est souvent associée au trouble panique.
- La phobie sociale, ou trouble anxiété sociale, a une prévalence « vie entière » supérieure à 13% aux USA [623], proche de 7% en Europe [624], tandis qu'elle est égale à 4,7% en France, avec une prévalence sur une période de un an à 1,7% [184]. Il correspond à une peur marquée et persistante du regard d'autrui. Il est sous-tendu par l'impression d'être jugé ou évalué de façon

négative. L'élément phobogène est représenté par les situations sociales ou de performance. Les conduites d'évitement sont fréquentes et parfois très invalidantes. Limitée à deux ou trois situations courantes, la phobie sociale est dite généralisée lorsqu'elle concerne la plupart des situations sociales habituelles. Elle constitue un véritable handicap s'accompagnant d'un sentiment important de souffrance [625]. Ses critères diagnostiques figurent en Annexe 15. Elle est fréquemment associée à d'autres troubles anxieux, à des troubles dépressifs et addictifs [625].

### 3.4.2. Efficacité des antidépresseurs dans la PS

L'Annexe 7 résume les indications et posologies des antidépresseurs chez l'adulte, dans la phobie sociale.

- *Imipraminiques*

Les imipraminiques n'ont pas démontré leur efficacité dans cette indication [626].

- *IMAOs*

L'efficacité de la phénelzine, IMAO non sélectif, a été mise en évidence dans quatre essais en double-aveugle [627]. La phénelzine est plus efficace que le moclobémide (IMAO réversible), les benzodiazépines (alprazolam), et les bêta-bloquants (aténolol) [628-631]. L'efficacité de la phénelzine a été mise en évidence au long cours dans une étude d'une durée de 6 mois [632].

Trois ECR ont mis en évidence l'efficacité de la brofaromine, IMAO sélectif (*non commercialisé en France*), par rapport au placebo dans cette indication [633-635].

Les ECR évaluant le moclobémide versus placebo conduisent à des résultats variables. Une étude à court terme comparant moclobémide (300 à 600 mg/j) et placebo est positive [629], alors que deux études à court terme sont négatives, aux posologies de 900 mg/j [636] et 728 mg/j [637]. Une étude d'une durée de 9 mois comparant moclobémide (600 mg/j, posologie flexible) et placebo est en faveur de l'efficacité du moclobémide dans cette indication [638]. Cependant le moclobémide n'est pas indiqué (AMM) dans la phobie sociale.

- *ISRS*

La paroxétine a été le premier médicament approuvé par la FDA pour la phobie sociale ; elle est également indiquée (AMM) en France. La paroxétine a fait l'objet de trois études à court terme contrôlées versus placebo positives à la posologie moyenne de 37,5 mg/j [639] et de 20 mg/j [640]. Stein *et al.* [641] ont montré que le meilleur facteur prédictif de réponse à la paroxétine dans cette indication est une durée de traitement supérieure à 8 semaines.

L'escitalopram a été évalué par trois études randomisées contre placebo. La première étude comparait des posologies de 5, 10 et 20 mg/j d'escitalopram à un placebo et comportait aussi un groupe paroxétine (20 mg/j) [642]. L'escitalopram s'est montré efficace à 5 et 20 mg/j, ainsi que la paroxétine, à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement.

Dans la deuxième étude, l'escitalopram, à la posologie moyenne de 17,6 mg/j (10 à 20 mg/j), a été supérieur au placebo à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement [643].

Enfin, dans la troisième étude, le maintien de l'efficacité de l'escitalopram (10 à 20 mg/j) sur 6 mois, a été démontré versus placebo chez des patients initialement répondeurs [644]. Le délai de rechute était significativement plus long dans le groupe escitalopram par rapport au groupe placebo. La proportion de patients en rechute était significativement inférieure dans le groupe escitalopram (22%) par rapport au groupe placebo (50%).

La fluvoxamine a été évaluée au cours de quatre études contrôlées versus placebo d'une durée de 12 semaines [645-648], qui ont mis en évidence l'efficacité de cette molécule pour des posologies comprises entre 100 mg/j et 300 mg/j.

La sertraline a fait l'objet de trois études contre placebo d'une durée maximale de 3 mois qui sont en faveur de son efficacité dans cette indication pour des posologies comprises entre 50 et 200 mg/j [623, 649, 650]. La sertraline semble également efficace dans la phase de maintenance du traitement [651].

La fluoxétine a fait l'objet de deux études ouvertes et d'une ECR contre placebo d'une durée de 3 mois qui s'est avérée négative (posologies de 20 à 60 mg/j) [652]. Une autre ECR, d'une durée de 14 semaines, a mis en évidence une différence statistiquement significative entre la fluoxétine (posologies de 10 à 60 mg/j) et le placebo, mais de nombreux patients restaient symptomatiques en fin d'étude [653].

- *Venlafaxine*

Il existe deux études ouvertes évaluant la venlafaxine [654, 655]. Par ailleurs, Allgulander *et al.* [656] et Leibowitz *et al.* [657] ont comparé dans deux études d'une durée de 3 mois les effets de la venlafaxine (doses flexibles 75-225 mg/j), de la paroxétine (doses flexibles 20-50 mg/j), et d'un placebo. Ils mettent en évidence l'efficacité de la venlafaxine et de la paroxétine par rapport au placebo ainsi que l'absence de différence entre les deux molécules actives. L'effet clinique semble débiter plus précocement avec la venlafaxine (1 semaine) qu'avec la paroxétine (3 semaines).

- *Psychothérapie*

Les psychothérapies cognitivo-comportementales sont également efficaces dans les phobies sociales, mais dans un délai plus long que celui des antidépresseurs [628, 658].

### **3.4.3. Modalités de prescription**

- *Choix de la molécule*

Le traitement recommandé en première intention dans la phobie sociale est soit la psychothérapie cognitivo-comportementale soit les antidépresseurs. L'action des antidépresseurs est plus rapide que celle des TCC.

Parmi les antidépresseurs, les ISRS et la venlafaxine sont les médicaments de première intention du fait de leur facilité d'emploi et de leur faible risque d'effets indésirables [626, 659].

- *Posologies et dosages plasmatiques*

Les posologies recommandées figurent en Annexe 7.

- *Evaluation de l'efficacité*

L'amélioration symptomatique débute après 2 à 4 semaines de traitement. Une réévaluation régulière du traitement est recommandée. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi au moins 12 semaines avant de pouvoir conclure à une inefficacité.

- *Durée de traitement*

Le traitement doit être poursuivi 6-12 mois, après rémission. Mais les données concernant la durée de traitement sont limitées. Il existe un risque de rechute à l'arrêt du traitement, dont il faut prévenir le patient et qui peut justifier un traitement à plus long terme. Cependant, ce traitement prolongé n'a pas été évalué systématiquement.

- *Stratégies thérapeutiques en cas de non réponse ou de résistance*

En cas d'échec des traitements proposés en première et deuxième intention, d'autres possibilités thérapeutiques médicamenteuses ont été proposées : gabapentine, changement pour un autre ISRS, association avec la buspirone, les bêta-bloquants, ou le clonazépam, mais ces stratégies sont insuffisamment évaluées [626].

### 3.5. L'ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (ESPT)

#### 3.5.1. Définition

La prévalence sur la vie entière de l'état de stress post-traumatique est de 3 à 6% [660], et notamment 3,9% en France, avec une prévalence annuelle de 2,2% [184]. Elle est deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme [661].

L'ESPT est également déclenché par l'exposition à un facteur de stress traumatique extrême et brutal, confrontant le sujet avec l'expérience de la mort. Mais, sa survenue est différée par rapport au traumatisme.

L'ESPT est caractérisé par la présence d'un syndrome de répétition (fait de revivre de manière persistante l'événement traumatique, dans des rêves angoissants, des ruminations, des « flash-back »), un évitement actif et persistant des stimuli associés au traumatisme, des symptômes persistants d'activation neuro-végétative (hypervigilance, réactions de sursaut exagérées), et une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement.

#### 3.5.2. Efficacité des antidépresseurs dans l'ESPT

Quelques études sont disponibles dans le traitement de l'ESPT. Seule la paroxétine est indiquée (AMM) dans l'ESPT.

- Trois ECR contre placebo d'une durée de 12 semaines sont statistiquement en faveur de l'efficacité de la paroxétine : 20 à 40 mg/j à doses fixes dans une étude [662], 20 à 50 mg/j à doses flexibles dans deux études dans cette indication [663, 664]. Cependant le bénéfice clinique de la paroxétine par rapport au placebo est discutable [665]. De plus, son efficacité à long terme est mal étayée dans cette pathologie et son utilisation prolongée nécessite une réévaluation régulière.
- Dans trois ECR d'une durée de 5 semaines [666] et d'une durée de 3 mois [667, 668], la fluoxétine (40 mg/j, 30 mg/j et 57 mg/j respectivement) s'est révélée plus efficace que le placebo. L'étude de Martenyi *et al.* [668] a été prolongée 6 mois pour les patients répondeurs. Elle est en faveur de l'efficacité de cette molécule à long terme, dans la prévention des rechutes [669].
- Deux ECR de 12 semaines sont également en faveur de l'efficacité de la sertraline (200 mg/j) versus placebo [670, 671]. Une étude ouverte d'une durée d'un an est en faveur du maintien de l'efficacité à long terme [672].
- Avec les imipraminiques, l'amitriptyline (50 à 300 mg/j) et l'imipramine se sont révélées plus efficaces que le placebo dans deux ECR d'une durée de 8 semaines [673-677]. La désipramine à faibles doses (30 à 75 mg/j) ne s'est pas révélée plus efficace que le placebo [674].
- L'efficacité des IMAO est non démontrée dans cette indication. La phénelzine (*non commercialisée en France*) a fait l'objet de deux ECR, une positive [677] et une négative versus placebo [676]. La durée brève de l'étude et la posologie faible peuvent expliquer ce résultat négatif.
- Dans une ECR d'une durée de 8 semaines, la phénelzine (*non commercialisée en France*) a été plus efficace que l'imipramine sur les symptômes de l'ESPT [677].
- Une méta-analyse Cochrane regroupant neuf études d'une durée de 12 semaines au maximum, randomisées en double-aveugle versus placebo a mis en évidence l'efficacité des antidépresseurs dans l'ESPT [678]. Les traitements étudiés étaient : les imipraminiques (n=3), les IMAOs (n=2), la brofaromine (n=2), les ISRS (n=6), la lamotrigine (n=1), l'alprazolam (n=1) et l'inositol (n=1). Il n'a pas été démontré qu'un type d'antidépresseur était plus efficace ou mieux toléré qu'un autre dans l'ESPT.
- Concernant les psychothérapies, des données sont également en faveur de l'efficacité de la TCC dans l'ESPT [679-681]. L'efficacité du debriefing reste à prouver [682].

Il est nécessaire de mettre en place de nouvelles études contrôlées pour étudier la posologie et la durée les plus adaptées pour le traitement des patients atteints d'ESPT.



### **3.6. AUTRES TROUBLES ANXIEUX**

En France, actuellement, certains troubles anxieux ne constituent pas une indication à un traitement antidépresseur : phobie simple spécifique isolée (peur des araignées ou du sang par exemple) et agoraphobie simple (peur des grands espaces, de la foule et des lieux clos), état de stress aigu.

L'état de stress aigu est déclenché par l'exposition à un facteur de stress traumatique extrême et brutal, confrontant le sujet avec l'expérience de la mort. Il débute dans le mois suivant l'exposition, parfois immédiatement. Il est caractérisé par la présence d'une anxiété caractéristique, d'une réaction de peur intense, d'un sentiment d'impuissance ou même d'horreur et de symptômes dissociatifs de survenue précoce.

Des symptômes anxieux (par exemple, simple timidité) n'atteignant pas le seuil d'un trouble anxieux caractérisé ne sont pas une indication à un traitement antidépresseur.

## **ANNEXES**

**ANNEXE 1 - MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS INDICQUÉS DANS LES TROUBLES DÉPRESSIFS ET LES TROUBLES ANXIEUX**

**ANNEXE 2 - CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES DES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS**

**ANNEXE 3 - ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUÉES**

**ANNEXE 4 - MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'UNE ÉLEVATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE EN CAS D'ASSOCIATION AVEC UN ANTIDÉPRESSEUR**

**ANNEXE 5 – FICHE DE RAPPEL DES PRÉCAUTIONS À PRENDRE EN CAS DE TRAITEMENT PAR IMAO**

**ANNEXE 6 - ANTIDÉPRESSEURS DANS LES TROUBLES DÉPRESSIFS**

**ANNEXE 7 - ANTIDÉPRESSEURS DANS LES TROUBLES ANXIEUX**

**ANNEXE 8 - CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR, C'EST-À-DIRE CARACTÉRISÉ (DSM-IV-TR)**

**ANNEXE 9 - CRITÈRES DE SPÉCIFICATION DES CARACTÉRISTIQUES MÉLANCOLIQUES (DSM-IV-TR)**

**ANNEXE 10 - STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE D'UN ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR DANS LE CADRE D'UN TROUBLE BIPOLAIRE**

**ANNEXE 11 - STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE D'UNE DÉPRESSION BIPOLAIRE AVEC CYCLES RAPIDES**

**ANNEXE 12 - CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UN TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (DSM-IV-TR)**

**ANNEXE 13 - CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UN TROUBLE PANIQUE (DSM-IV-TR)**

**ANNEXE 14 - CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UN TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ (DSM-IV-TR)**

**ANNEXE 15 - CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UNE PHOBIE SOCIALE (DSM-IV-TR)**

**ANNEXE 1 - MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS INDIQUÉS DANS LES TROUBLES DÉPRESSIFS ET LES TROUBLES ANXIEUX\***

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM
<b>Imipraminiques</b>	<b>Clomipramine</b> Anafranil <sup>®</sup>	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs. - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour la forme comprimé). - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique (uniquement pour la forme comprimé).
	<b>Amoxapine</b> Défanyl <sup>®</sup>	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	<b>Amitriptyline</b> Elavil <sup>®</sup> Laroxyl <sup>®</sup>	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	<b>Maprotiline</b> Ludiomil <sup>®</sup>	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	<b>Dosulépine</b> Prothiaden <sup>®</sup>	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	<b>Doxépine</b> Quitaxon <sup>®</sup>	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	<b>Trimipramine</b> Surmontil <sup>®</sup>	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	<b>Imipramine</b> Tofranil <sup>®</sup>	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
<b>ISRS</b> (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	<b>Citalopram</b> Séropam <sup>®</sup>	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour les formes comprimé et solution buvable).
	<b>Escitalopram</b> Seroplex <sup>®</sup>	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Traitement des attaques de panique avec ou sans agoraphobie. - Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale). - Traitement du trouble anxiété généralisée.
	<b>Fluoxétine</b> Prozac <sup>®</sup>	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs.
	<b>Fluvoxamine</b> Floxyfral <sup>®</sup>	- Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé). - Troubles obsessionnels compulsifs.

\* Les spécialités listées ici sont les spécialités princeps ; celles-ci sont citées à titre didactique et ne doivent pas occulter la possibilité et l'intérêt économique de prescrire un médicament générique.

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM
<b>ISRS</b> (suite)	<b>Paroxétine</b> Deroxat® Divarius®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).</li> <li>- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.</li> <li>- Troubles obsessionnels compulsifs.</li> <li>- Trouble anxiété sociale (phobie sociale).</li> <li>- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.</li> <li>- Etat de stress post-traumatique.</li> </ul>
	<b>Sertraline</b> Zoloft®	<p>Chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).</li> <li>- Prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire.</li> <li>- Troubles obsessionnels compulsifs.</li> </ul> <p>Chez l'enfant de 6 à 17 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles obsessionnels compulsifs.</li> </ul>
<b>IRSN</b> (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	<b>Milnacipran</b> Ixel®	Traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte.
	<b>Venlafaxine</b> Effexor®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).</li> </ul> <p>Remarque : La venlafaxine a prouvé son efficacité dans le traitement de formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs au cours d'études cliniques comparatives, randomisées et conduites en double aveugle.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.</li> </ul>
	<b>Venlafaxine</b> Effexor LP®	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).</li> <li>- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.</li> <li>- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.</li> <li>- Trouble anxiété sociale (phobie sociale).</li> </ul>
	<b>Duloxétine</b> Cymbalta® / Xeristar® (non commercialisé en France)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).</li> </ul>
<b>IMAO</b> non sélectif ----- sélectif A	<b>Iproniazide</b> Marsilid®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention.
	<b>Moclobémide</b> Moclamine®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
« <b>Autres antidépresseurs</b> »	<b>Miansérine</b> Athymil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	<b>Mirtazapine</b> Norset®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
	<b>Tianeptine</b> Stablon®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

\* Les spécialités listées ici sont les spécialités princeps ; celles-ci sont citées à titre didactique et ne doivent pas occulter la possibilité et l'intérêt économique de prescrire un médicament générique.

## ANNEXE 2 - CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES PRINCIPAUX MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS

FAMILLE	DCI	Voies d'administration	Biodisponibilité	Pic plasmatique	Fixation protéines plasmatiques	Premier passage hépatique	Métabolites actifs	Élimination rénale	1/2 vie élimination (h)	Nombre de prises/j	Précaution Foie	Précaution Rein
Imipraminiques	Clomipramine	PO IM, IVL	35-65% x 2	2 à 8 h	98%	oui	oui	70%	21	1	oui	oui
	Amoxapine	PO		2 à 8 h	90%	oui	oui	70%	8-30	3	oui	oui
	Amitriptyline	PO IM, IVL	25-50% x 2	2 à 8 h	90%	oui	oui	80%	22-40	1	oui	oui
	Maprotiline	PO	45-95%	2 à 8 h	90%	oui	oui	70%	45	1	oui	oui
	Dosulépine	PO		2 à 8 h	90%	oui	oui	oui	30	1	oui	oui
	Doxépine	PO IM, IVL		2 à 8 h	90%	oui	non	60%	10	2	oui	oui
	Trimipramine	PO	30-50%	2 à 8 h	95%	oui	oui	oui	24	1	oui	oui
	Imipramine	PO	25-50%	2 à 8 h	85%	oui	oui	80%	9-20	1	oui	oui
ISRS	Citalopram	PO IVL	80% 100%	2 à 4 h	< 80%	non	oui	15%	33	1	oui	oui
	Escitalopram	PO	80%	4 h	80%	non	oui	majoritaire	30	1	oui	oui
	Fluoxétine	PO		6 à 8 h	95%	oui	oui	60%	4 à 6 j	1	oui	oui
	Fluvoxamine	PO	53%	3 à 8 h	80%	oui	non	90%	17-22	1 à 3	oui	oui
	Paroxétine	PO		2 à 8 h	95%	oui	non	70%	24	1	oui	oui
	Sertraline	PO		5 à 8 h	98%	oui	non	50%	26	1	oui	non
IRSN	Milnacipran	PO	85%	2 h	13%	non	non	90%	8	2	non	oui
	Venlafaxine	PO		2,4 h	30%	oui	oui	95%	5	2 à 3	oui	oui
	Venlafaxine LP	PO		6 h	30%	oui	oui	95%	15	1	oui	oui
	Duloxétine	PO	32-80%	6 à 10 h	96%	oui	non	oui	8-17	1	oui	oui
IMAO	Moclobémide	PO	80%	1 h	50%	oui	oui	95%	2-4	2-3	oui	non
« Autres antidépresseurs »	Miansérine	PO	30%	2-3 h	90%	non	non	70%	17	1-3	non	non
	Mirtazapine	PO	50%	2 h	85%	non	oui	oui	20 à 40	1-2	oui	oui
	Tianeptine	PO	95%	1 h	94%	oui	non	95%	2 h 30	3	non	oui

**ANNEXE 3 - ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES**

<b>ANTIDEPRESSEURS</b>	<b>ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUEES</b>
<b>IMAOs</b>	
IMAOs non sélectifs	Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline* Antidépresseurs sérotoninergiques mixtes : clomipramine, imipramine, amitriptyline* Antidépresseurs noradrénergiques-sérotoninergiques : milnacipran, venlafaxine* Dextrométhorphan Guanéthidine (voie IV) Péthidine, tramadol* Réserpine Sibutramine* <u>Sympathomimétiques alpha</u> : fénoxazoline, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, prednazoline, syncéphrine, tétryzoline, tymazoline (voies orale et locale) <u>Sympathomimétiques indirects</u> : amphétamines et dérivés : anorexigènes, psychostimulants (méthylphénidate), éphédrine et apparentés (phénylpropanolamine, phényléphrine, pseudoéphédrine) <u>Triptans</u> : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
IMAOs sélectifs	Bupropion Dextrométhorphan* Péthidine, tramadol* <u>Triptans</u> : almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
<b>IMIPRAMINIQUES</b>	
Imipraminiques noradrénergiques	Sultopride (neuroleptique benzamide)
Imipraminiques mixtes	IMAOs non sélectif*
<b>INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE</b>	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	IMAO non sélectif (iproniazide)*
Fluoxétine/paroxétine	Métoprolol (dans l'insuffisance cardiaque)
<b>AUTRES</b>	
Tianeptine	IMAO non sélectif (iproniazide)*

\* risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique

**ANNEXE 4 - MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'UNE ÉLEVATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE EN CAS D'ASSOCIATION AVEC UN ANTIDÉPRESSEUR**  
(D'après Kennedy *et al.* [28])

Antidépresseur	Isoenzyme inhibé	Médicaments				
Citalopram	1A2, 2D6, 2C19 (faiblement)	Aucun médicament connu ou supposé à risque				
Fluoxétine	2D6 2C9	Alprazolam <sup>b</sup> Amitriptyline <sup>b</sup> Astémizole <sup>a</sup>	Désipramine <sup>b,d</sup>	Flecainide <sup>a</sup>  Haloperidol	Midazolam <sup>b</sup>  Nortriptyline <sup>b,d</sup>	Terfénadine <sup>a</sup> Thioridazine <sup>c</sup> Timolol <sup>c</sup>
(Norfluoxétine)	(2D6) (3A3/4)	Carbamazépine <sup>d</sup> Cisapride <sup>a</sup>	Diazépan <sup>c</sup> Doxépin <sup>b</sup>	Imipramine <sup>b</sup> Labétalol <sup>c</sup> Métoprolol <sup>c</sup> Mexiletine <sup>a</sup>	Perphénazine <sup>c</sup> Phénytoïne <sup>d</sup> Pindolol <sup>c</sup> Propafenone <sup>a</sup> Propranolol <sup>c</sup> Risperidone <sup>c</sup>	Trazadone <sup>b</sup> Triazolam <sup>b</sup> S-warfarine <sup>d</sup> (active)
Fluvoxamine	1A2 3A3/4	Alprazolam <sup>b</sup> Amitriptyline <sup>c</sup> Carbamazépine <sup>d</sup> Cisapride <sup>a</sup> Clomipramine <sup>c</sup> Clozapine <sup>c</sup>	Désipramine <sup>c</sup>	Halopéridol <sup>c</sup> Imipramine <sup>c</sup> Midazolam <sup>b</sup>		Theophylline <sup>d</sup> Triazolam <sup>b</sup> Warfarine <sup>d</sup> (active)
Mirtazapine	1A2	Aucun médicament connu ou supposé à risque				
Moclobemide	Aucun	Aucun médicament connu ou supposé à risque				
Néfazodone	3A3/4	Alprazolam <sup>b</sup> Astémizole <sup>a</sup> Carbamazépine <sup>d</sup> Cisapride <sup>a</sup>			Midazolam <sup>b</sup>	
Paroxétine	2D6	Amitriptyline <sup>b</sup> Désipramine <sup>b</sup>	Doxépine <sup>b</sup> Flécainide <sup>a</sup>	Halopéridol <sup>c</sup> Imipramine <sup>b</sup> Labétalol <sup>c</sup> Métoprolol <sup>c</sup> Mexiletine <sup>a</sup>	Nortriptyline <sup>a</sup> Perphénazine <sup>c</sup> Pindolol <sup>c</sup> Propafénone <sup>a</sup> Propranolol <sup>c</sup>	Thioridazine <sup>c</sup> Timolol <sup>c</sup> Trazodone <sup>b</sup>
Sertraline	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4					
Venlafaxine	2D6 (faiblement)	Aucun médicament connu ou supposé à risque				

a : éviter ; b : réduire la dose ; c : surveiller les effets ; d : mesurer les concentrations plasmatiques.

**ANNEXE 5 – FICHE DE RAPPEL DES PRECAUTIONS A PRENDRE EN CAS DE TRAITEMENT PAR IMAO**

**I.M.A.O.**

Monsieur ou Madame

est traité(e) par

<p><b><i>Précautions à prendre durant un traitement par IMAO :</i></b></p>
--

**ALIMENTS INTERDITS :**

- Tous les fromages et les aliments contenant du fromage (pizza, fondue, etc...). Les fromages frais de campagne, les fromages blancs et les petits suisses ne présentent aucun danger s'ils sont consommés en quantité modérée ;
- Tous les aliments fermentés ou vieillis (corned-beef, salami, saucisses fermentées ou pimentées, harengs en saumure) ;
- Viande fumée ;
- Foie (poulet, bœuf ou porc) ;
- Gros haricots en cosse ; fèves ;
- Extraits de viande, de levure (le pain est sans danger) ;
- Fruits gâtés ou trop mûrs (banane, ananas, avocats) ; les fruits frais sont sans danger.
- Poissons macérés dans du vinaigre ;
- Framboises.

**BOISSONS A EVITER :**

- Vins rouges, liqueurs, vermouth, cognac, toutes les bières ;
- Autres boissons alcoolisées en quantité modérée (gin, vodka, whisky).

**AVEC PRUDENCE :**

Chocolat, anchois, caviar, coca-cola, figues, raisin, dattes, choucroute, champignons, betteraves, rhubarbe, curry, lait caillé, worcester sauce, sauce soja, réglisse, escargots et yaourts.

**MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES :**

Sympathomimétiques et amines vasopressives (attention aux gouttes nasales), anesthésiques locaux et généraux (dérivés de la procaine et de la lidocaïne), analgésiques centraux naturels ou de synthèse, hypotenseurs (réserpiniques, bêta-bloquants), amphétamines et anorexigènes, barbituriques.

**En règle générale, ne prendre AUCUN AUTRE MEDICAMENT que ceux prescrits. Informez votre médecin traitant (et éventuellement votre dentiste) et montrez-lui cette fiche.**



## ANNEXE 6 - ANTIDEPRESSEURS DANS LES TROUBLES DEPRESSIFS

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
<b>Imipraminiques</b>	<b>Clomipramine</b> Anafranil®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique (uniquement pour la forme comprimé).	75	75-150
	<b>Amoxapine</b> Défanyl®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	100	100-400
	<b>Amitriptyline</b> Elavil® Laroxyl®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	<b>Maprotiline</b> Ludiomil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	<b>Dosulépine</b> Prothiaden®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	<b>Doxépine</b> Quitaxon®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).		10-300 IVL : 100-150
	<b>Trimipramine</b> Surmontil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
	<b>Imipramine</b> Tofranil®	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	75	75-150
<b>ISRS</b> (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	<b>Citalopram</b> Séropram®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	20	20-60
	<b>Escitalopram</b> Seroplex®	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	10	10-20
	<b>Fluoxétine</b> Prozac®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	20	20-60
	<b>Fluvoxamine</b> Floxyfral®	- Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé).	50-100	100-300
	<b>Paroxétine</b> Deroxat® Divarius®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	20	20-50
	<b>Sertraline</b>	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	50	50-200

FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
	Zoloft®	- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.		Prévention des récurrences : 50
<b>IRSN</b> (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	<b>Milnacipran</b> Ixel®	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte.		100
	<b>Venlafaxine</b> Effexor® Effexor LP®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.	75	75-150 EDM sévère : 150-225 ; jusqu'à 375 mg/j à l'hôpital. Prévention des récurrences : même posologie qu'en phase aiguë
<b>IMAO</b> non sélectif	<b>Iproniazide</b> Marsilid®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). En raison de l'intervalle à observer en cas d'échec avant de passer à un autre antidépresseur, les IMAO ne sont habituellement pas prescrits en première intention.	Posologie progressive jusqu'à une dose d'attaque de 50-100-150 mg/j	25-50 mg/jour ou tous les deux jours
sélectif A	<b>Moclobémide</b> Moclamine®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés).	300-450	300-600
« <b>Autres antidépresseurs</b> »	<b>Miansérine</b> Athymil®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	30	30-90
	<b>Mirtazapine</b> Norset®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	15 ou 30	15-45
	<b>Tianeptine</b> Stablon®	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).		37,5

## ANNEXE 7 - ANTIDEPRESSEURS DANS LES TROUBLES ANXIEUX

TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC)					
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)	Posologie maximale (mg/j)
Imipraminiques	<b>Clomipramine</b> Anafranil®	- Troubles obsessionnels compulsifs.	25	75-150	250
ISRS	<b>Fluoxétine</b> Prozac®	- Troubles obsessionnels compulsifs.	20	20-60	
	<b>Fluvoxamine</b> Floxyfral®	- Troubles obsessionnels compulsifs.	50	100-300	300
	<b>Paroxétine</b> Deroxat® Divarius®	- Troubles obsessionnels compulsifs.	20	20-40	60
	<b>Sertraline</b> Zoloft®	- Troubles obsessionnels compulsifs.	50	50-200	
TROUBLE PANIQUE (TP)					
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)	Posologie maximale (mg/j)
Imipraminiques	<b>Clomipramine</b> Anafranil®	- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour la forme comprimé).	25	25-150	
ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	<b>Citalopram</b> Séropram®	- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie (uniquement pour les formes comprimé et solution buvable).	10	20-30	60
	<b>Escitalopram</b> Seroplex®	- Traitement des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.	5	10	20
	<b>Paroxétine</b> Deroxat® Divarius®	- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.	10	20-40	60

TROUBLE ANXIEUX GENERALISE(TAG)				
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
<b>ISRS</b> (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	<b>Escitalopram</b> Seroplex®	- Traitement du trouble anxiété généralisée	10	5-20
	<b>Paroxétine</b> Deroxat® Divarius®	- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.	20	20-50
<b>IRSN</b> (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	<b>Venlafaxine</b> Effexor LP®	- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.	75	75-150
PHOBIE SOCIALE (PS)				
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
<b>ISRS</b> (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	<b>Paroxétine</b> Deroxat® Divarius®	- Trouble anxiété sociale / phobie sociale	20	20-50
	<b>Escitalopram</b> Seroplex®	- Trouble anxiété sociale « phobie sociale »	10	5-20
<b>IRSN</b> (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)	<b>Venlafaxine</b> Effexor LP®	- Trouble anxiété sociale « phobie sociale »	75	75
ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (ESPT)				
FAMILLE	DCI	INDICATIONS de l'AMM	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
<b>ISRS</b> (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)	<b>Paroxétine</b> Deroxat® Divarius®	- Etat de stress post-traumatique.	20	20-50

## ANNEXE 8

### CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR, C'EST-A-DIRE CARACTERISE (DSM-IV-TR)

- A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.
- 1- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (par exemple : se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple : pleure).
  - 2- Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observé par les autres)
  - 3- Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (par exemple : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
  - 4- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  - 5- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
  - 6- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
  - 7- Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire prier ou se sentir coupable d'être malade).
  - 8- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalées par le sujet ou observées par les autres).
  - 9- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
- C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).
- E. Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

## ANNEXE 9

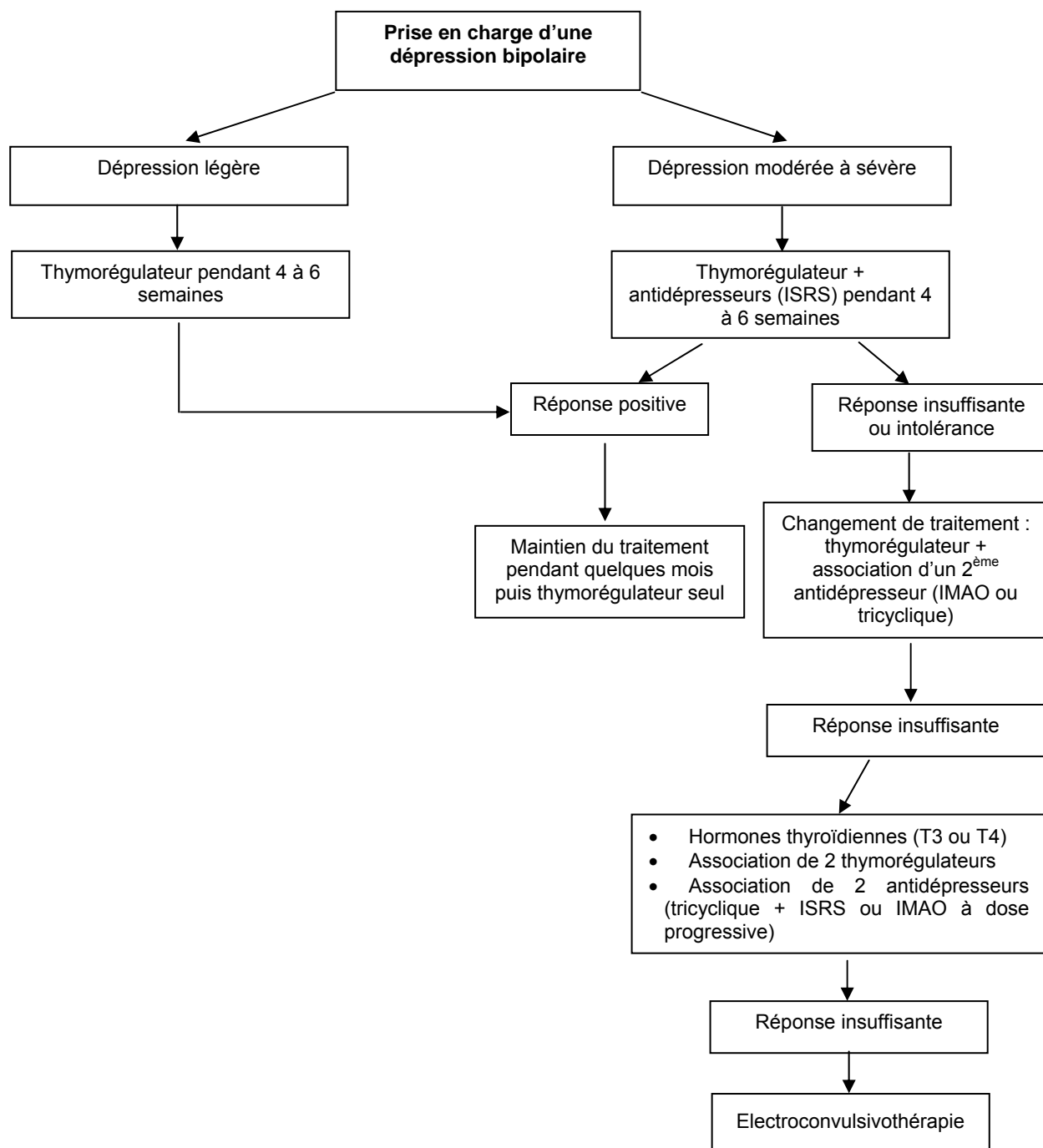
### CRITERES DE SPECIFICATION DES CARACTERISTIQUES MELANCOLIQUES (DSM-IV-TR)

- A. L'un des éléments suivants a été présent au cours de la période la plus grave de l'épisode actuel :
1. Perte de plaisir pour toutes ou presque les activités
  2. Absence de réactivité aux stimuli habituellement agréables (ne se sent pas beaucoup mieux, même temporairement, lorsqu'un événement agréable survient).
- B. 3 éléments (ou plus) parmi les suivants :
1. Qualité particulière de l'humeur dépressive (c'est-à-dire l'humeur dépressive est ressentie comme qualitativement différente du sentiment éprouvé après la mort d'un être cher)
  2. Dépression régulièrement plus marquée le matin
  3. Réveil matinal précoce (au moins 2 heures avant l'heure habituelle du réveil)
  4. Agitation ou ralentissement psychomoteur marqué
  5. Anorexie ou perte de poids significative
  6. Culpabilité excessive ou inappropriée

## ANNEXE 10

### STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR DANS LE CADRE D'UN TROUBLE BIPOLAIRE

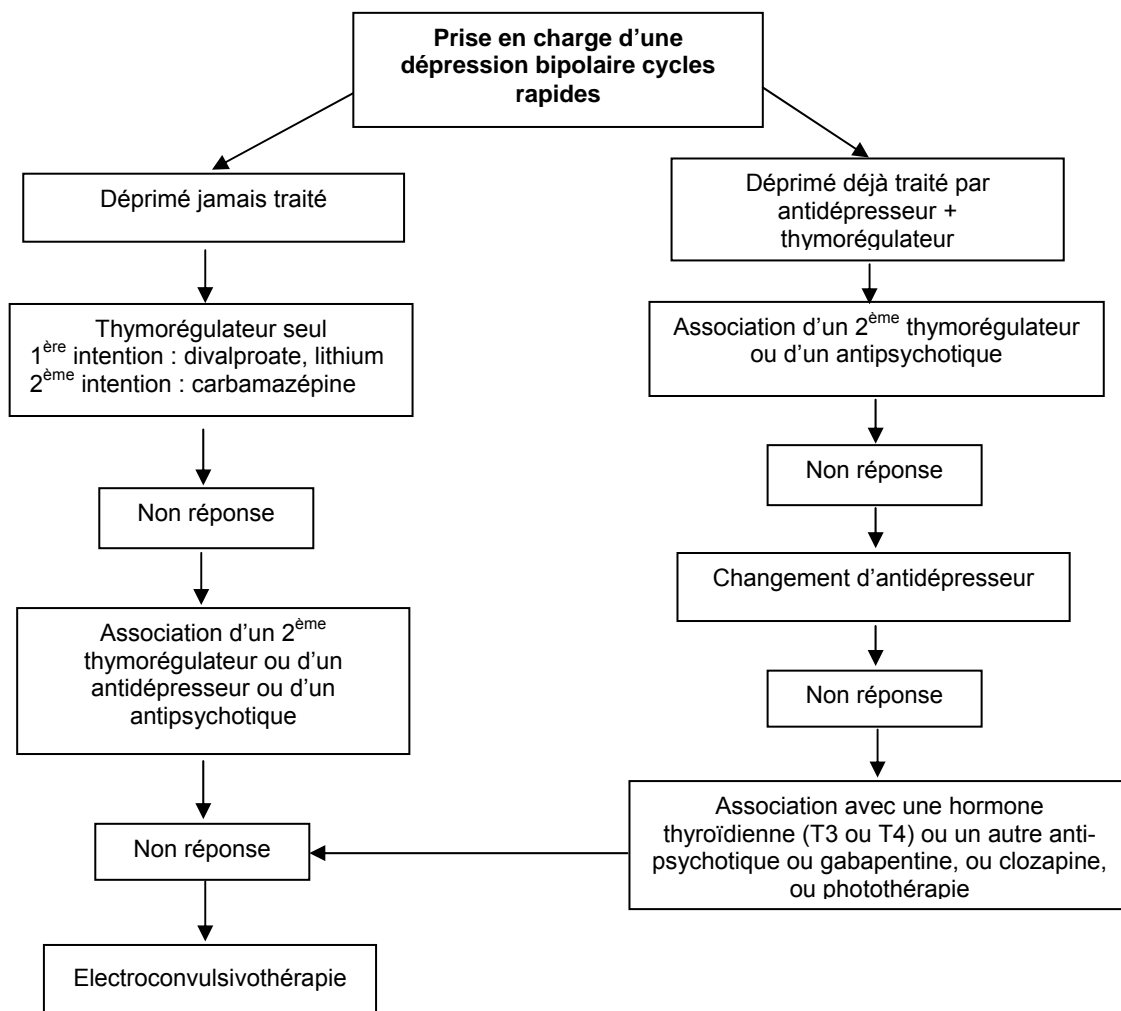
(D'après l'American Psychiatric Association [283]).



## ANNEXE 11

### STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE D'UNE DEPRESSION BIPOLAIRE AVEC CYCLES RAPIDES

(D'après Sachs *et al.* [89])





## ANNEXE 12

### CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UN TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (DSM-IV-TR)

A. Existence soit d'obsessions soit de compulsions :

Obsessions définies par (1), (2), (3) et (4) :

(1) pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées et qui entraînent une anxiété ou une détresse importante.

(2) les pensées, impulsions ou représentations ne sont pas simplement des préoccupations excessives concernant les problèmes de la vie réelle.

(3) le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions.

(4) le sujet reconnaît que les pensées, impulsions ou représentations obsédantes proviennent de sa propre activité mentale, (elles ne sont pas imposées de l'extérieur comme dans le cas des pensées imposées).

Compulsions définies par (1) et (2) :

(1) comportements répétitifs (p. ex., lavage des mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (p. ex., prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible.

(2) les comportements ou les actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutés ; cependant, ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.

- B. A un moment durant l'évolution du trouble, le sujet a reconnu que les obsessions ou les compulsions étaient excessives ou irraisonnées. N.B. : Ceci ne s'applique pas aux enfants.
- C. Les obsessions ou compulsions sont à l'origine de sentiments marqués de détresse, d'une perte de temps considérable (prenant plus d'une heure par jour) ou interfèrent de façon significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel (ou scolaire) ou ses activités ou relations sociales habituelles.
- D. Si un autre trouble de l'axe 1 est aussi présent, le thème des obsessions ou des compulsions n'est pas limité à ce dernier (p. ex., préoccupation liée à la nourriture quand il s'agit d'un trouble des conduites alimentaires ; au fait de s'arracher les cheveux en cas de trichotillomanie ; inquiétude concernant l'apparence en cas de peur d'une dysmorphie corporelle ; préoccupation à propos de drogues quand il s'agit d'un trouble lié à l'utilisation d'une substance ; crainte d'avoir une maladie sévère en cas d'hypocondrie ; préoccupation à propos de besoins sexuels impulsifs ou de fantasmes en cas de paraphilie ; ou ruminations de culpabilité quand il s'agit d'un trouble dépressif majeur).
- E. La perturbation ne résulte pas des effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. : une substance donnant lieu à un abus, ou un médicament) ni d'une affection médicale générale.

## ANNEXE 13

### CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UN TROUBLE PANIQUE (DSM-IV-TR)

#### **Trouble panique sans Agoraphobie**

A. A la fois (1) et (2) :

(1) attaques de panique récurrentes et inattendues

(2) au moins une des attaques s'est accompagnée pendant un mois (ou plus) de l'un (ou plus) des symptômes suivants :

- a) crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique,
- b) préoccupations à propos des implications possibles de l'attaque ou bien de ses conséquences (p.ex. : perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, « devenir fou »),
- c) changement de comportement important en relation avec les attaques.

B. Absence d'Agoraphobie.

C. Les attaques de panique ne sont pas dues aux effets physiologiques directs d'une substance (exemple : une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (exemple : hyperthyroïdie).

D. Les attaques de panique ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental, tel une phobie sociale (p.ex. : survenant lors de l'exposition aux situations sociales redoutées), une phobie spécifique (p.ex. : lors de l'exposition à une situation phobogène spécifique), un trouble obsessionnel compulsif (p.ex. : lors de l'exposition à la saleté chez quelqu'un ayant une obsession de la contamination), un état de stress post-traumatique (p.ex. : en réponse à des stimulus associés à un facteur de stress sévère) ou à un trouble anxiété de séparation (p.ex. : en réponse au fait d'être éloigné du domicile ou des proches).

#### **Trouble panique avec Agoraphobie**

Identique à supra ; un seul critère est différent : B. Présence d'Agoraphobie.

## ANNEXE 14

### CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UN TROUBLE ANXIEUX GENERALISE (DSM-IV-TR)

- A. Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires).
- B. La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation.
- C. L'anxiété et les soucis sont associés à 3 (ou plus) des 6 symptômes suivants (dont au moins certains symptômes présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois). N.B. : Un seul item est requis chez l'enfant.
  - (1) agitation ou sensation d'être survolté ou à bout
  - (2) fatigabilité
  - (3) difficulté de concentration ou de mémoire
  - (4) irritabilité
  - (5) tension musculaire
  - (6) perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant).
- D. L'objet de l'anxiété et des soucis n'est pas limité aux manifestations d'un trouble de l'axe 1, p. ex., l'anxiété ou la préoccupation n'est pas celle d'avoir une attaque de panique (comme dans le trouble panique), d'être gêné en public (comme dans la phobie sociale), d'être contaminé (comme dans le trouble obsessionnel-compulsif), d'être loin de son domicile ou de ses proches (comme dans le trouble anxiété de séparation), de prendre du poids (comme dans l'anorexie mentale), d'avoir de multiples plaintes somatiques (comme dans le trouble somatisation) ou d'avoir une maladie grave (comme dans l'hypocondrie), et l'anxiété et les préoccupations ne surviennent pas exclusivement au cours d'un état de stress post-traumatique.
- E. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- F. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie) et ne survient pas exclusivement au cours d'un trouble de l'humeur, d'un trouble psychotique ou d'un trouble envahissant du développement.

## ANNEXE 15

### CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UNE PHOBIE SOCIALE (DSM-IV-TR)

- A. Une peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance durant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante. N.B. : Chez les enfants, on doit retrouver des éléments montrant la capacité d'avoir des relations sociales avec des gens familiers en rapport avec l'âge et l'anxiété doit survenir en présence d'autres enfants et pas uniquement dans les relations avec les adultes.
- B. L'exposition à la situation sociale redoutée provoque de façon quasi systématique une anxiété qui peut prendre la forme d'une attaque de panique liée à la situation ou bien facilitée par la situation. N.B. : Chez les enfants, l'anxiété peut s'exprimer par des pleurs, des accès de colère, des réactions de figement ou de retrait dans les situations sociales impliquant des gens non familiers.
- C. Le sujet reconnaît le caractère excessif ou irraisonné de la peur. N.B. : Chez l'enfant, ce caractère peut être absent.
- D. Les situations sociales ou de performance sont évitées ou vécues avec une anxiété et une détresse intenses.
- E. L'évitement, l'anticipation anxieuse ou la souffrance dans la (les) situations(s) redoutée(s) sociale(s) ou de performance perturbent, de façon importante, les habitudes de l'individu, ses activités professionnelles (ou scolaires), ou bien ses activités sociales ou ses relations avec autrui, ou bien le fait d'avoir cette phobie s'accompagne d'un sentiment de souffrance important.
- F. Chez les individus de moins de 18 ans, la durée est d'au moins 6 mois.
- G. La peur ou le comportement d'évitement n'est pas lié aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, ou un médicament) ni à une affection médicale générale et n'est pas mieux expliqué par un autre trouble mental (p. ex. trouble panique avec ou sans agoraphobie, trouble anxiété de séparation, peur d'une dysmorphie corporelle, trouble envahissant du développement ou personnalité schizoïde).
- H. Si une affection médicale générale ou un autre trouble mental est présent, la peur décrite en A est indépendante de ces troubles ; par exemple, le sujet ne redoute pas de bégayer, de trembler dans le cas d'une maladie de Parkinson ou de révéler un comportement alimentaire anormal dans l'anorexie mentale ou la boulimie.

*Spécifier si :*

**Type généralisé** si les peurs concernent la plupart des situations sociales.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Olié JP, Elomari F, Spadone C, Lépine JP. Résultats d'une enquête sur l'usage des antidépresseurs en population générale française. *Encéphale* 2002; 28: 411-7.
- 2- Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments. Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. Saint-Denis: Afssaps 1998. Disponible sur [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), dans " Documentation et publications ".
- 3- Kovess V, Gysens S, Chanoit PF. Une enquête de santé mentale : l'enquête de santé des Franciliens. *Ann Méd Psychol* 1993; 151: 624-28.
- 4- Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Kirmayer LJ, Lepine JP, Lin KM, Tajima O, Ono Y. Consensus statement on transcultural issues in depression and anxiety from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 13: 47-55.
- 5- Hirschfeld RM. Long-term drug treatment of unipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 211-7.
- 6- Simon GE, VonKorff M. Recognition, management, and outcomes of depression in primary care. *Arch Fam Med* 1995; 4: 99-105.
- 7- Ronalds C, Creed F, Stone K, Webb S, Tomenson B. Outcome of anxiety and depressive disorders in primary care. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 427-33.
- 8- Angst J. Treated versus untreated major depressive episodes. *Psychopathology* 1998; 31: 37-44.
- 9- Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 19-29.
- 10- Lecrubier Y, Hergueta T. Differences between prescription and consumption of antidepressants and anxiolytics. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 Suppl 2: S7-11.
- 11- Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1-45.
- 12- Stahl SM. *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- 13- Gilmore ML, Owens MJ, Nemeroff CB. Inhibition of norepinephrine uptake in patients with major depression treated with paroxetine. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1702-10.
- 14- Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2004: p. 207-30.
- 15- Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 170-5.
- 16- Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, DeBattista C, Nelson JC, Nierenberg AA, Sackeim HA, Thase ME. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 142-56.
- 17- Stassen HH, Delini-Stula A, Angst J. Time course of improvement under antidepressant treatment: a survival-analytical approach. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993; 3: 127-35.
- 18- Katz MM, Koslow SH, Frazer A. Onset of antidepressant activity: reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depress Anxiety* 1996; 4: 257-67.
- 19- Gelenberg AJ, Chesen CL. How fast are antidepressants? *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 712-21.
- 20- Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Taylor BP, Klein DF. Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 390-4.
- 21- Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, Huppert JD, Kjernisted K, Rowan V, Schmidt AB, Simpson HB, Tu X. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention,

- clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 151-61.
- 22- Bandelow B, Rüther E. Treatment-resistant panic disorder. *CNS Spectrums* 2004; 9: 725-8.
- 23- Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Doyle AL, Peters P, Toshkov F, Otto MW. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 276-82.
- 24- Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the Treatment of Panic Disorder: A Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1322-7.
- 25- Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 34-40.
- 26- Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Asnis G. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 238-47.
- 27- Boland R, Keller MB. Treatment of depression. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2004: p. 847-64.
- 28- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001; 46 Suppl 1: 38S-58S.
- 29- Preskorn SH, Alderman J, Chung M, Harrison W, Messig M, Harris S. Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 90-8.
- 30- De Battista C, Sofuoglu M, Schatzberg AF. Serotonergic synergism: the risks and benefits of combining the selective serotonin reuptake inhibitors with other serotonergic drugs. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 341-7.
- 31- Ciraulo DA, Shader RI. Fluoxetine drug-drug interactions: I. Antidepressants and antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 48-50.
- 32- Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL, Neborsky RJ. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 222-5.
- 33- Zajecka JM, Jeffries H, Fawcett J. The efficacy of fluoxetine combined with a heterocyclic antidepressant in treatment-resistant depression: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 338-43.
- 34- Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, Sachs GS, Pollack MH, Kelly K. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 447-9.
- 35- Seth R, Jennings AL, Bindman J, Phillips J, Bergmann K. Combination treatment with noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 562-5.
- 36- Eiber R, Escande M. Associations et interactions: les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine. *Encéphale* 1999; 25: 584-9.
- 37- Bouhassira M, Allicar MP, Blachier C, Nouveau A, Rouillon F. Which patients receive antidepressants? A 'real world' telephone study. *J Affect Disord* 1998; 49: 19-26.
- 38- Rascati K. Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine with antianxiety/sleep medications. *Clin Ther* 1995; 17: 786-90.
- 39- Taiminen TJ. Effect of psychopharmacotherapy on suicide risk in psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 45-7.
- 40- Edwards RA, Medicott RW. Advantages and disadvantages of benzodiazepine prescription. *N Z Med J* 1980; 92: 357-9.
- 41- Hardwicke C, Holt L, James R, Smith AJ. Trends in self-poisoning with drugs in Newcastle, New South Wales, 1980-1982. *Med J Aust* 1986; 144: 453-4.
- 42- Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2001; 65: 173-7.

- 43- Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001026.
- 44- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés. Mise au point. Saint-Denis: Afssaps; septembre 2001. Disponible sur [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), dans " Sécurité sanitaire et vigilances ".
- 45- Reimherr FW, Strong RE, Marchant BK, Hedges DW, Wender PH. Factors affecting return of symptoms 1 year after treatment in a 62-week controlled study of fluoxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 22: 16-23.
- 46- Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Médicaments antidépresseurs. Recommandations et références médicales. Concours Méd 1996; 42 Suppl: 1-15.
- 47- Miller MD, Pollock BG, Rifai AH, Paradis CF, Perel JM, George C, Stack JA, Reynolds CF, 3rd. Longitudinal analysis of nortriptyline side effects in elderly depressed patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4: 226-30.
- 48- Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I, Clare A, Nutt D. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 47-53.
- 49- Montgomery SA, Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 9 Suppl 4: 33-40.
- 50- Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 120-7.
- 51- Anderson IM. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998; 7 Suppl 1: 11-7.
- 52- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58: 19-36.
- 53- Mulrow CD, Williams JW, Jr, Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S, Cornell J, Stamm K. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000; 108: 54-64.
- 54- Ohberg A, Vuori E, Klaukka T, Lonnqvist J. Antidepressants and suicide mortality. *J Affect Disord* 1998; 50: 225-33.
- 55- Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 978-82.
- 56- Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus P. Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 2003; 326: 1008.
- 57- Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ* 2004; 329: 34-8.
- 58- Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 165-72.
- 59- Geddes JR, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors. *BMJ* 2004; 329: 809-10.
- 60- Isacson G, Bergman U, Rich CL. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *J Affect Disord* 1996; 41: 1-8.
- 61- Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *BMJ* 1995; 310: 215-8.
- 62- Beasley CM, Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rampey AH, Jr, Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, Masica DN. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991; 303: 685-92.
- 63- Montgomery SA. Suicide prevention and serotonergic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8 Suppl 2: 83-5.
- 64- Verkes RJ, Van der Mast RC, Hengeveld MW, Tuyl JP, Zwinderman AH, Van Kempen GM. Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 543-7.

- 65- Tollefson GD, Fawcett J, Winokur G, Beasley CM, Jr, Potvin JH, Faries DE, Rampey AH, Jr, Sayler ME. Evaluation of suicidality during pharmacologic treatment of mood and nonmood disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5: 209-24.
- 66- Hirschfeld RM. Suicide and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 325-6.
- 67- Szanto K, Mulsant BH, Houck P, Dew MA, Reynolds CF, 3rd. Occurrence and course of suicidality during short-term treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 610-7.
- 68- Bruce ML, Ten HTR, Reynolds CF, 3rd, Katz II, Schulberg HC, Mulsant BH, Brown GK, McAvay GJ, Pearson JL, Alexopoulos GS. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1081-91.
- 69- Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 311-7.
- 70- Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1271-5.
- 71- Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *Bmj* 2005; 330: 385.
- 72- Rothschild AJ, Locke CA. Reexposure to fluoxetine after serious suicide attempts by three patients: the role of akathisia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 491-3.
- 73- Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 207-10.
- 74- Mann JJ, Kapur S. The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1027-33.
- 75- Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396.
- 76- Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 790-2.
- 77- Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330: 389-93.
- 78- Donovan S, Clayton A, Beeharry M, Jones S, Kirk C, Waters K, Gardner D, Faulding J, Madeley R. Deliberate self-harm and antidepressant drugs. Investigation of a possible link. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 551-6.
- 79- Culpepper L, Davidson JR, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 742-9.
- 80- Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 396-402.
- 81- Thompson PJ. Antidepressants and memory. *Hum Psychopharmacol* 1991; 6: 79-90.
- 82- Hindmarch I, Kerr J. Behavioural toxicity of antidepressants with particular reference to moclobemide. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106 Suppl: S49-55.
- 83- Amado-Boccaro I, Danion JM. Incidence cognitive des antidépresseurs. *Encéphale* 1994; 20 Spec No 1: 215-22.
- 84- Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier Litre MF, Galinowski A, Loo H. Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19: 479-93.
- 85- Ridout F, Hindmarch I. Effects of tianeptine and mianserin on car driving skills. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 356-61.



- 86- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549-50.
- 87- Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-47.
- 88- Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910-6.
- 89- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000; Spec No: 1-104.
- 90- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1096-104.
- 91- Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar 1 patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 902-7.
- 92- Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 539-44.
- 93- Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403-11.
- 94- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130-8.
- 95- Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woyshville MJ. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993; 38: S57-61.
- 96- Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-90.
- 97- Peck AW, Stern WC, Watkinson C. Incidence of seizures during treatment with tricyclic antidepressant drugs and bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 197-201.
- 98- Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, Henry DA. Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *Lancet* 1994; 343: 159-62.
- 99- Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100-5.
- 100- Hirschfeld RM. Sexual dysfunction in depression: disease- or drug-related? *Depress Anxiety* 1998; 7 Suppl 1: 21-3.
- 101- Ferguson JM. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 3: 22-34.
- 102- Mathew RJ, Weinman ML. Sexual dysfunctions in depression. *Arch Sex Behav* 1982; 11: 323-8.
- 103- Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, Lelliott PT. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 107-12.
- 104- Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J, Daniel E, De la Gandara J, Derecho J, Franco M, Gomez MJ, Macias JA, Martin T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 176-94.
- 105- Segraves RT. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 4: 48-54.
- 106- Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK, Wisselink PG, Wilcox CS. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Suppl 2: 53-62.

- 107- Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 Suppl 4: 37-45.
- 108- Koutouvidis N, Pratikakis M, Fotiadou A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 253-5.
- 109- Croft H, Settle E, Jr, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21: 643-58.
- 110- Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 532-7.
- 111- Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewart JW, McGrath PJ, Ross D, Quitkin FM. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 144-9.
- 112- Philipp M, Tiller JW, Baier D, Kohnen R. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Groups. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 305-14.
- 113- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. 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.
- 114- Loo H, Saiz-Ruiz J, Costa e Silva J, Ansseau M, Herrington R, Vaz-Serra A, Dilling H, de Risio S. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Disord* 1999; 56: 109-18.
- 115- Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass KI, Donahue RM, Jamerson BD, Metz A. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 357-66.
- 116- Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996; 155: 519-27.
- 117- Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 211-7.
- 118- De Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1106-9.
- 119- Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001; 57: 161-78.
- 120- Lin EH, Von Korff M, Katon W, Bush T, Simon GE, Walker E, Robinson P. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995; 33: 67-74.
- 121- Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 991.
- 122- Rost K, Zhang M, Fortney J, Smith J, Coyne J, Smith GR, Jr. Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 20: 12-20.
- 123- Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 7: 4-9.
- 124- Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P, Sedgwick P. Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 1988; 14: 83-95.
- 125- Blashki TG, Mowbray R, Davies B. Controlled trial of amitriptyline in general practice. *Br Med J* 1971; 1: 133-8.
- 126- Reynolds CF, 3rd, Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Perel JM, Mazumdar S, Houck PR. Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly ("young old") and midlife patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1288-92.

- 127- Lakshmanan M, Mion LC, Frenley JD. Effective low dose tricyclic antidepressant treatment for depressed geriatric rehabilitation patients. A double-blind study. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 421-6.
- 128- Tan RS, Barlow RJ, Abel C, Reddy S, Palmer AJ, Fletcher AE, Nicholl CG, Pitt BM, Bulpitt CJ. The effect of low dose lofepramine in depressed elderly patients in general medical wards. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 321-4.
- 129- Faravelli C, Ambonetti A, Pallanti S, Pazzagli A. Depressive relapses and incomplete recovery from index episode. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 888-91.
- 130- Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 229-32.
- 131- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1993; 27: 139-45.
- 132- Schneider LS, Olin JT. Efficacy of acute treatment for geriatric depression. *Int Psychogeriatr* 1995; 7 Suppl: 7-25.
- 133- Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol* 2000; 14: 3-20.
- 134- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. Compliance in health care. Baltimore: John Hopkins University Press; 1979.
- 135- Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants. *J Affect Disord* 1997; 43: 27-39.
- 136- Cramer JA. Relationship between medication compliance and medical outcomes. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: S27-9.
- 137- Dunbar-Jacob J. Contributions to patient adherence: is it time to share the blame? *Health Psychol* 1993; 12: 91-2.
- 138- Hylan TR, Dunn RL, Tepner RG, Meurgey F. Gaps in antidepressant prescribing in primary care in the United Kingdom. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 235-43.
- 139- Norell SE. Accuracy of patient interviews and estimates by clinical staff in determining medication compliance. *Soc Sci Med [E]* 1981; 15: 57-61.
- 140- Myers ED, Branthwaite A. Out-patient compliance with antidepressant medication. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 83-6.
- 141- Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 104-9.
- 142- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101-7.
- 143- Spadone C. Observance thérapeutique dans les troubles dépressifs récurrents. *Encéphale* 2002; 28: 255-9.
- 144- Culpepper L. Early onset of antidepressant action: impact on primary care. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 4: 4-6.
- 145- Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512-7.
- 146- Andrejak M, Genes N, Vaur L, Poncelet P, Clerson P, Carre A. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000; 13: 184-90.
- 147- Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE, Fireman B. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* 2002; 288: 1403-9.

- 148- Yildiz A, Pauler DK, Sachs GS. Rates of study completion with single versus split daily dosing of antidepressants: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2004; 78: 157-62.
- 149- Maddox J. The compliance with antidepressants in general practice. *J Psychopharmacol* 1994; 8 Suppl 1: 48-53.
- 150- Van Os TW, Van Den Brink RH, Tiemens BG, Jenner JA, Van Der Meer K, Ormel J. Are effects of depression management training for General Practitioners on patient outcomes mediated by improvements in the process of care? *J Affect Disord* 2004; 80: 173-9.
- 151- Demyttenaere K. Risk factors and predictors of compliance in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: S69-S75.
- 152- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Paris: ANAES 2002.
- 153- Bower P, Rowland N, Mellor C, Heywood P, Godfrey C, Hardy R. Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001025.
- 154- Peveler R, George C, Kinmonth AL, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319: 612-5.
- 155- Katon W, Robinson P, Von Korff M, Lin E, Bush T, Ludman E, Simon G, Walker E. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 924-32.
- 156- Bruce M, Scott N, Shine P, Lader M. Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 867-9.
- 157- Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2349-56.
- 158- Mather AS, Rodriguez C, Guthrie MF, McHarg AM, Reid IC, McMurdo MET. Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 411-5.
- 159- Kubesch S, Bretschneider V, Freudenmann R, Weidenhammer N, Lehmann M, Spitzer M, Gron G. Aerobic endurance exercise improves executive functions in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1005-12.
- 160- Ströhle A, Feller C, Onken M, Godemann F, Heinz A, Dimeo F. The acute antipanic activity of aerobic exercise. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2376-8.
- 161- Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A, Meyer T, Bartmann U, Hillmer-Vogel U, Ruther E. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 603-9.
- 162- Borkovec TD, Costello E. Efficacy of applied relaxation and cognitive-behavioral therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 611-9.
- 163- Bowers WA. Treatment of depressed in-patients. Cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 73-8.
- 164- Kabat-Zinn J, Massion AO, Kristeller J, Peterson LG, Fletcher KE, Pbert L, Lenderking WR, Santorelli SF. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 936-43.
- 165- Ma SH, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72: 31-40.
- 166- Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 5: 293-306.
- 167- Shelton CI. Long-term management of major depressive disorder : are differences among antidepressant treatments meaningful? *J Clin Psychiatry* 2005; 65 Suppl 17: 29-33.
- 168- Withdrawing patients from antidepressants. *Drug Ther Bull* 1999; 37: 49-52.

- 169- Janicak PG, Martis B. Strategies for treatment-resistant depression. *Clin Cornerstone* 1999; 1: 58-71.
- 170- Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Lundborg P, Tamura R, Tepner RG. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 363-8.
- 171- Price JS, Waller PC, Wood SM, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 757-63.
- 172- Demyttenaere K, Haddad P. Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation symptoms. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 403: 50-6.
- 173- Harvey BH, McEwen BS, Stein DJ. Neurobiology of antidepressant withdrawal: Implications for the longitudinal outcome of depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1105-17.
- 174- Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 305-13.
- 175- Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 291-7.
- 176- Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 2001; 24: 183-97.
- 177- Sanz EJ, De las Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482-7.
- 178- Lejoyeux M, Ades J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 7: 11-5.
- 179- Trenque T, Piednoir D, Frances C, Millart H, Germain ML. Reports of withdrawal syndrome with the use of SSRIs: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 281-3.
- 180- Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur la Santé dans le Monde. Vaincre la souffrance Enrichir l'humanité. Genève: OMS 1997. Disponible sur [www.who.int/fr](http://www.who.int/fr) ([http://www.who.int/entity/whr/1997/en/whr97\\_fr.pdf](http://www.who.int/entity/whr/1997/en/whr97_fr.pdf)).
- 181- Le Pape A, Lecomte T. Prévalence et prise en charge médicale de la dépression en 1996-1997. Paris: CREDES 1999.
- 182- Lépine JP. Etude épidémiologique des troubles dépressifs et anxieux dans la population générale. *Ann Méd Psychol* 1993; 151: 618-23.
- 183- Lecrubier Y, Boyer P, Lépine JP, Weiller E. Results from the Paris Centre. In: Üstün TB, Sartorius N, eds. *Mental illness in General Health Care: an international study*. Chichester: John Wiley; 1995: p. 210-25.
- 184- Lépine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Negre-Pages L, Nachbaur G, Gaudin AF. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française: résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *Encéphale* 2005; 31: 182-94.
- 185- Lamboy B. Les troubles dépressifs et leur prise en charge. In: Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, ed. *Baromètre santé 2005. Premiers résultats*. Saint-Denis; 2006: p. 69-76.
- 186- Hedayati SS, Grambow SC, Szczech LA, Stechuchak KM, Allen AS, Bosworth HB. Physician-diagnosed depression as a correlate of hospitalizations in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 642-9.
- 187- Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, Blazing MA, Davenport C, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1849-56.
- 188- Koenig HG, Meador KG, Shelp F, Goli V, Cohen HJ, Blazer DG. Major depressive disorder in hospitalized medically ill patients: an examination of young and elderly male veterans. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 881-90.
- 189- Kukull WA, Koepsell TD, Inui TS, Borson S, Okimoto J, Raskind MA, Gale JL. Depression and physical illness among elderly general medical clinic patients. *J Affect Disord* 1986; 10: 153-62.

- 190- Agency for Health Care Policy and Research. Depression in primary care. Volume 1. Detection and diagnosis? Clinical practice guideline. Rockville (MD): AHCPR 1993.
- 191- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276: 293-9.
- 192- Bebbington PE, Dunn G, Jenkins R, Lewis G, Brugha T, Farrell M, Meltzer H. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Psychol Med* 1998; 28: 9-19.
- 193- Desai HD, Jann MW. Major depression in women: a review of the literature. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40: 525-37.
- 194- Lépine JP, Bouchez S. Epidemiology of depression in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 Suppl 5: S7-12.
- 195- Roberts RE, Kaplan GA, Shema SJ, Strawbridge WJ. Does growing old increase the risk for depression? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1384-90.
- 196- Saunders PA, Copeland JR, Dewey ME, Gilmore C, Larkin BA, Phaterpekar H, Scott A. The prevalence of dementia, depression and neurosis in later life: the Liverpool MRC-ALPHA Study. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 838-47.
- 197- Blazer D, Burchett B, Service C, George LK. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontol* 1991; 46: M210-5.
- 198- Debout M. Le suicide. Paris: Direction des journaux officiels 1993.
- 199- Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2: 57-62.
- 200- Greden JF. Recurrent depression. Its overwhelming burden. In: Greden JF, ed. *Treatment of Recurrent Depression*. 1st ed. Washington: The American Psychiatric Publishing; 2001: p. 1-18.
- 201- Asarnow JR, Jaycox LH, Duan N, LaBorde AP, Rea MM, Murray P, Anderson M, Landon C, Tang L, Wells KB. Effectiveness of a quality improvement intervention for adolescent depression in primary care clinics: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 311-9.
- 202- Bourgeois ML, Verdoux H. Le risque suicidaire dans les troubles bipolaires. *Encéphale* 1997; 23 Spec No 1: 35-41.
- 203- Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Goldberg D, Magruder KM, Schulberg HC, Tylee A, Wittchen HU. Consensus statement on the primary care management of depression from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 7: 54-61.
- 204- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990.
- 205- Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A. Antidepressants and suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2: 94-9.
- 206- Thase ME. Long-term treatments of recurrent depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 Suppl: 32-44.
- 207- Roose SP, Devanand D, Suthers K. Depression: treating the patient with comorbid cardiac disease. *Geriatrics* 1999; 54: 20-35.
- 208- Keller MB. Depression: a long term illness. *Br J Psychiatry* 1994; 165 Suppl 26: 9-15.
- 209- Angst J, Kupfer DJ, Rosenbaum JF. Recovery from depression: risk or reality? *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 413-9.
- 210- Davidson IA, Dewey ME, Copeland JRM. The relationship between mortality and mental disorder: evidence from Liverpool longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1988; 3: 95-8.
- 211- Barrett B, Byford S, Knapp M. Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2005; 84: 1-13.

- 212- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
- 213- Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Harrison W, Markowitz J, Wager S, Leibowitz MR. Relevance of DMS-III depressive subtype and chronicity of antidepressant efficacy in atypical depression. Differential response to phenelzine, imipramine, and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1080-7.
- 214- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1501-4.
- 215- Storosum JG, van Zwieten BJ, Vermeulen HD, Wohlfarth T, van den Brink W. Relapse and recurrence prevention in major depression: a critical review of placebo-controlled efficacy studies with special emphasis on methodological issues. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 327-35.
- 216- Belsher G, Costello CG. Relapse after recovery from unipolar depression: a critical review. *Psychol Bull* 1988; 104: 84-96.
- 217- Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1128-32.
- 218- Mueller TI, Keller MB, Leon AC, Solomon DA, Shea MT, Coryell W, Endicott J. Recovery after 5 years of unremitting major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 794-9.
- 219- Hale AS. ABC of mental health. Depression. *BMJ* 1997; 315: 43-6.
- 220- Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 2: 10-2.
- 221- Nierenberg AA, White K. What next? A review of pharmacologic strategies for treatment resistant depression. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 429-60.
- 222- Angst J, Baastrup P, Grof P, Hippus H, Poldinger W, Weis P. The course of monopolar depression and bipolar psychoses. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1973; 76: 489-500.
- 223- Katz MM, Klerman GL. Introduction: overview of the clinical studies program. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 49-51.
- 224- Judd LL, Paulus MP, Wells KB, Rapaport MH. Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1411-7.
- 225- Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 23-8.
- 226- NIMH/NIH Consensus Development Conference statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. Consensus Development Panel. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 469-76.
- 227- Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 Suppl: 28-34.
- 228- Zis AP, Goodwin FK. Major affective disorder as a recurrent illness: a critical review. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 835-9.
- 229- Prien RF, Kupfer DJ. Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry* 1986; 143: 18-23.
- 230- Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Lohr S, Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 795-800.
- 231- Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 6: 5-9.
- 232- Klein DN, Schatzberg AF, McCullough JP, Dowling F, Goodman D, Howland RH, Markowitz JC, Smith C, Thase ME, Rush AJ, LaVange L, Harrison WM, Keller MB. Age of onset in chronic major depression: relation to demographic and clinical variables, family history, and treatment response. *J Affect Disord* 1999; 55: 149-57.
- 233- Weissman MM, Leaf PJ, Bruce ML, Florio L. The epidemiology of dysthymia in five communities: rates, risks, comorbidity, and treatment. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 815-9.

- 234- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
- 235- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Conférence de consensus, 19-20 octobre 2000. Paris: ANAES 2000.
- 236- Fawcett J, Scheftner W, Clark D, Hedeker D, Gibbons R, Coryell W. Clinical predictors of suicide in patients with major affective disorders: a controlled prospective study. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 35-40.
- 237- Pilkonis PA, Frank E. Personality pathology in recurrent depression: nature, prevalence, and relationship to treatment response. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 435-41.
- 238- Mulder RT. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 359-71.
- 239- Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 297-303.
- 240- McCombs JS, Nichol MB, Stimmel GL, Sclar DA, Beasley CM, Jr, Gross LS. The cost of antidepressant drug therapy failure: a study of antidepressant use patterns in a Medicaid population. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl: 60-9.
- 241- Lydiard RB. Tricyclic-resistant depression: treatment resistance or inadequate treatment? *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 412-7.
- 242- Stahl SM, Nierenberg AA, Gorman JM. Evidence of early onset of antidepressant effect in randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 4: 17-23.
- 243- Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 148-58.
- 244- Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, Stewart JW. Identification of true drug response to antidepressants. Use of pattern analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 782-6.
- 245- Wager SG, Klein DF. Drug therapy strategies for treatment-resistant depression. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 69-74.
- 246- Montgomery SA, Bech P, Blier P, Moller HJ, Nierenberg AA, Pinder RM, Quitkin FM, Reimnitz PE, Rosenbaum JF, Rush AJ, Stassen HH, Thase ME. Selecting methodologies for the evaluation of differences in time to response between antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 694-9.
- 247- Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 87-96.
- 248- Bowden CL, Schatzberg AF, Rosenbaum A, Contreras SA, Samson JA, Dessain E, Sayler M. Fluoxetine and desipramine in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 305-11.
- 249- Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Ocepek-Welikson K, Taylor BP, Nunes E, Deliyannides D, Agosti V, Donovan SJ, Petkova E, Klein DF. Chronological milestones to guide drug change. When should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 785-92.
- 250- Schulberg HC, Pilkonis PA, Houck P. The severity of major depression and choice of treatment in primary care practice. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66: 932-8.
- 251- Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 326-35.
- 252- Malt UF, Robak OH, Madsbu HP, Bakke O, Loeb M. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study. *BMJ* 1999; 318: 1180-4.
- 253- Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, van Strik R, Broekmans AW. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 173-80.



- 254- Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001851.
- 255- Steffens DC, Krishnan KR, Helms MJ. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 1997; 6: 10-8.
- 256- Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P. Assessing the comparative effectiveness of antidepressant therapies: a prospective clinical practice study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 117-25.
- 257- Khan A, Kolts RL, Thase ME, Krishnan KRR, Brown W. Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2045-49.
- 258- Schulberg HC, Katon WJ, Simon GE, Rush AJ. Best clinical practice: guidelines for managing major depression in primary medical care. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 7: 19-26.
- 259- Schwenk TL, Coyne JC, Fechner-Bates S. Differences between detected and undetected patients in primary care and depressed psychiatric patients. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18: 407-15.
- 260- Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 971-82.
- 261- Mendlewicz J, Lecrubier Y. Antidepressant selection: proceedings from a TCA/SSRI Consensus Conference. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 403: 5-8.
- 262- Boyce P, Judd F. The place for the tricyclic antidepressants in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 323-7.
- 263- Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 421-8.
- 264- Freemantle N, Anderson IM, Young P. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 292-302.
- 265- Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 396-404.
- 266- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 234-41.
- 267- Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 273-8.
- 268- Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 139-43.
- 269- Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20: 57-71.
- 270- Nierenberg AA, Feighner JP, Rudolph R, Cole JO, Sullivan J. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 419-23.
- 271- Thompson C. Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 17: 18-22.
- 272- MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1014-20.
- 273- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Paris: ANAES 1998.

- 274- Weiner RD. The role of electroconvulsive therapy in the treatment of depression in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 710-2.
- 275- Coryell W. The treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 1: 22-7.
- 276- Kroessler D. Relative Efficacy Rates for Therapies of Delusional Depression. *Convuls Ther* 1985; 1: 173-82.
- 277- Lempérière T, Rouillon F, Lépine JP. Etude de la dépression chez les schizophrènes hospitalisés : implications thérapeutiques. *Psychol Med (Paris)* 1984; 16: 903-6.
- 278- Sotsky SM, Simmens SJ. Pharmacotherapy response and diagnostic validity in atypical depression. *J Affect Disord* 1999; 54: 237-47.
- 279- Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12: 185-219.
- 280- Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
- 281- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 149-73.
- 282- Frances AJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Donovan SL. The Expert Consensus Guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 4: 73-9.
- 283- Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1-36.
- 284- Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 215-36.
- 285- Folkerts HW, Michael N, Tolle R, Schonauer K, Mucke S, Schulze-Monking H. Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression -- a randomized study. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 334-42.
- 286- Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, Markowitz JC, Fawcett JA, Koran LM, Klein DN, Russell JM, Kornstein SG, McCullough JP, Davis SM, Harrison WM. The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 598-607.
- 287- Melartin TK, Rytsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Continuity is the main challenge in treating major depressive disorder in psychiatric care. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 220-7.
- 288- Kupfer DJ, Perel JM, Frank E. Adequate treatment with imipramine in continuation treatment. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 250-5.
- 289- Entsuah AR, Rudolph RL, Hackett D, Miska S. Efficacy of venlafaxine and placebo during long-term treatment of depression: a pooled analysis of relapse rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 137-45.
- 290- Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 249-57.
- 291- Byrne SE, Rothschild AJ. Loss of antidepressant efficacy during maintenance therapy: possible mechanisms and treatments. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 279-88.
- 292- Yatham LN, Kusumakar V, Parikh SV, Haslam DR, Matte R, Sharma V, Kennedy S. Bipolar depression: treatment options. *Can J Psychiatry* 1997; 42 Suppl 2: 87S-91S.
- 293- Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 638-45.
- 294- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG, Jr, Chou JC, Keck PE, Jr, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-9.
- 295- Post RM, Ketter TA, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Leverich GS, Marangell LB, Callahan AM, George MS, Frye MA. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 128: 115-29.

- 296- Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217-22.
- 297- Vanelle JM, Loo H, Galinowski A, de Carvalho W, Bourdel MC, Brochier P, Bouvet O, Brochier T, Olie JP. Maintenance ECT in intractable manic-depressive disorders. *Convuls Ther* 1994; 10: 195-205.
- 298- Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 22: 29-34.
- 299- Gérard A, Pélioso A, Falissard B, Goussiaume G, Millet V. Patients en rémission partielle ou totale d'un Episode Dépressif Majeur dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent: description de la population incluse dans l'étude ECLAIR. *Encéphale* 2005; 31: 174-81.
- 300- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1093-9.
- 301- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 769-73.
- 302- Reynolds CF, 3rd, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999; 281: 39-45.
- 303- Boland R, Keller MB. Chronic and recurrent depression: pharmacotherapy and psychotherapy combinations. In: Greden JF, ed. *Treatment of recurrent depression*. 1st ed. Washington: The American Psychiatric Publishing; 2001: p. 59-80.
- 304- Lépine JP, Caillard V, Bisslerbe JC, Troy S, Hotton JM, Boyer P. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 836-42.
- 305- Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 328-36.
- 306- Thase ME, Sloan DME. Venlafaxine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Text book of Psychopharmacology*. 3rd ed. Arlington: The American Psychiatric Publishing; 2004: p. 349-60.
- 307- Rouillon F, Warner B, Pezous N, Bisslerbe JC. Milnacipran efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12-month placebo-controlled study. Milnacipran recurrence prevention study group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 133-40.
- 308- Gilaberte I, Montejo AL, de la Gandara J, Perez-Sola V, Bernardo M, Massana J, Martin-Santos R, Santiso A, Noguera R, Casais L, Perez-Camo V, Arias M, Judge R. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 417-24.
- 309- Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001130.
- 310- Dunner DL. Treatment of dysthymic disorder. *Depress Anxiety* 1998; 8 Suppl 1: 54-8.
- 311- Zimmerman M, Posternak M, Friedman M, Attiullah N, Baymiller S, Boland R, Berlowitz S, Rahman S, Uy K, Singer S. Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1285-9.
- 312- Walsh JK. Clinical and socioeconomic correlates of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 8: 13-9.
- 313- Armitage R, Yonkers K, Cole D, Rush AJ. A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 161-8.
- 314- Armitage R. The effects of antidepressants on sleep in patients with depression. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 803-9.
- 315- Winokur A, DeMartinis NA, 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1224-9.

- 316- Corruble E, Guelfi JD. Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 343-8.
- 317- Nelson JC. Overcoming treatment resistance in depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 16: 13-9.
- 318- Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, Schatzberg AF, Koran LM, Keller MB, Russell JM, Hirschfeld RM, LaVange LM, Klein DN, Fawcett J, Harrison W. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 233-9.
- 319- McGrath PJ, Stewart JW, Harrison W, Quitkin FM. Treatment of tricyclic refractory depression with a monoamine oxidase inhibitor antidepressant. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 169-72.
- 320- Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 195-8.
- 321- Nolen WA, Haffmans PM, Bouvy PF, Duivenvoorden HJ. Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1993; 28: 189-97.
- 322- Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, Haffmans J. Treatment strategy in depression. II. MAO inhibitors in depression resistant to cyclic antidepressants: two controlled crossover studies with tranylcypromine versus L-5-hydroxytryptophan and nomifensine. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 676-83.
- 323- Reimherr FW, Wood DR, Byerley B, Brainard J, Grosser BI. Characteristics of responders to fluoxetine. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 70-2.
- 324- Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: B. Data from a double-blind crossover study and from a year-long term trial vs. imipramine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 272-6.
- 325- Beasley CM, Jr, Koke SC, Nilsson ME, Gonzales JS. Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Clin Ther* 2000; 22: 1319-30.
- 326- Fava M, Dunner DL, Greist JH, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka J, Cohen M. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 413-20.
- 327- Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16-21.
- 328- Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov ST, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 114-5.
- 329- Charney DS, Price LH, Heninger GR. Desipramine-yohimbine combination treatment of refractory depression. Implications for the beta-adrenergic receptor hypothesis of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1155-61.
- 330- Fredman SJ, Fava M, Kienke AS, White CN, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current "next-step" practices. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 403-8.
- 331- Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, 3rd, Pilkonis PA, Hurley K, Grochocinski V, Kupfer DJ. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1009-15.
- 332- Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 714-9.
- 333- De Jonghe F, Hendricksen M, Van Aalst G, Kool S, Peen V, Van R, Van den Eijnden E, Dekker J. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 37-45.
- 334- Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 12-6.

- 335- Zall H, Therman PG, Myers JM. Lithium carbonate: a clinical study. *Am J Psychiatry* 1968; 125: 549-55.
- 336- De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 252-6.
- 337- Rif S, El-Mallakh MD. *Lithium: Actions and Mechanisms*: American Psychiatric Press; 1996.
- 338- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10: 59-75.
- 339- Nelson JC. Augmentation strategies in depression 2000. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 2: 13-9.
- 340- Rouillon F, Gorwood P. The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 5: 32-9.
- 341- Brochier T, Pascalis JG, Loo H. Le lithium dans le traitement des dépressions résistantes. *Encéphale* 1993; 19: 553-64.
- 342- Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DR, Lock T, Burns RA, Robertson MM. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 80-6.
- 343- Thase ME, Kupfer DJ, Frank E, Jarrett DB. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: II. An open clinical trial of lithium augmentation. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 413-7.
- 344- Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1617-22.
- 345- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 842-8.
- 346- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 387-93.
- 347- Prange AJ, Jr, Wilson IC, Rabon AM, Lipton MA. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *Am J Psychiatry* 1969; 126: 457-69.
- 348- Devanand DP, Sackeim HA, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14: 905-23.
- 349- Paul SM, Extein I, Calil HM, Potter WZ, Chodoff P, Goodwin FK. Use of ECT with treatment-resistant depressed patients at the National Institute of Mental Health. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 486-9.
- 350- Salzman C, Wong E, Wright BC. Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996-2001: a literature review. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 265-84.
- 351- Georgotas A, McCue RE. Relapse of depressed patients after effective continuation therapy. *J Affect Disord* 1989; 17: 159-64.
- 352- Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canestrari R, Morphy MA. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1295-9.
- 353- Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ, 3rd, Rosenbaum JF, Fava M. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 221-5.
- 354- Thase ME, Simons AD, McGeary J, Cahalane JF, Hughes C, Harden T, Friedman E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1046-52.
- 355- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998; 50: 97-108.
- 356- Rush AJ, Koran LM, Keller MB, Markowitz JC, Harrison WM, Miceli RJ, Fawcett JA, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Klein DN, Kocsis JH, McCullough JP, Schatzberg AF, Thase ME. The treatment of chronic depression, part 1:

study design and rationale for evaluating the comparative efficacy of sertraline and imipramine as acute, crossover, continuation, and maintenance phase therapies. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 589-97.

357- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 69-86.

358- Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 726-35.

359- Hendrick V, Altshuler L. Management of major depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1667-73.

360- Weissman MM, Feder A, Pilowsky DJ, Olfson M, Fuentes M, Blanco C, Lantigua R, Gameroff MJ, Shea S. Depressed mothers coming to primary care: maternal reports of problems with their children. *J Affect Disord* 2004; 78: 93-100.

361- Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, Frank E. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1933-40.

362- Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, Wisner KL. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1066-78.

363- Nulman I, Koren G. The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation. *Teratology* 1996; 53: 304-8.

364- Chambers C, Johnson K, Jones K. Pregnancy outcome in women exposed to fluoxetine. *Teratology* 1993; 47: 386.

365- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010-5.

366- Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihm S, Donnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269: 2246-8.

367- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609-10.

368- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336: 258-62.

369- Goldstein DJ, Williams ML, Pearson DK. Fluoxetine-exposed pregnancies. *Clin Res* 1991; 39: 768A.

370- Newport DJ, Wilcox MM, Stowe ZN. Antidepressants during pregnancy and lactation: defining exposure and treatment issues. *Semin Perinatol* 2001; 25: 177-90.

371- Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes. Quel antidépresseur choisir en cours de grossesse ? Paris: CRAT; mai 2006. Disponible sur [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org).

372- Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Treatment of depression in women: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2001; 7: 185-208.

373- Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1541-2.

374- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.

375- Dodd S, Buist A, Norman TR. Antidepressants and breast-feeding: a review of the literature. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 183-92.

376- Spencer CM, Wilde MI. Milnacipran. A review of its use in depression. *Drugs* 1998; 56: 405-27.

- 377- Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 391-2.
- 378- Kent LS, Laidlaw JD. Suspected congenital sertraline dependence. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 412-3.
- 379- Brockington I. Postpartum psychiatric disorders. *Lancet* 2004; 363: 303-10.
- 380- Iqbal MM. Effects of antidepressants during pregnancy and lactation. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 237-56.
- 381- Hendrick V, Smith LM, Hwang S, Altshuler LL, Haynes D. Weight gain in breastfed infants of mothers taking antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 410-2.
- 382- Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1132-7.
- 383- Hoffbrand S, Howard L, Crawley H. Antidepressant drug treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD002018.
- 384- Pitt B. 'Maternity blues'. *Br J Psychiatry* 1973; 122: 431-3.
- 385- Dennis CL, Stewart DE. Treatment of postpartum depression, part 1: a critical review of biological interventions. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1242-51.
- 386- Appleby L, Warner R, Whitton A, Faragher B. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ* 1997; 314: 932-6.
- 387- Misri S, Reebye P, Corral M, Milis L. The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1236-41.
- 388- Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa BH, Piontek CM, Findling RL. Prevention of postpartum depression: a pilot randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1290-2.
- 389- Hendrick V. Treatment of postnatal depression. *BMJ* 2003; 327: 1003-4.
- 390- Hatzopoulos FK, Albrecht LM. Antidepressant use during breastfeeding. *J Hum Lact* 1996; 12: 139-41.
- 391- Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD000561.
- 392- Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 1999; 7: 1-28.
- 393- McCusker J, Cole M, Keller E, Bellavance F, Berard A. Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 705-12.
- 394- Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lanctot KL, Liu BA, Shulman KI, Silver IL, Narango CA, Shear NH. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997; 46: 191-217.
- 395- Baldwin RC, Anderson D, Black S, Evans S, Jones R, Wilson K, Iliffe S. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 829-38.
- 396- Oshima A, Higuchi T. Treatment guidelines for geriatric mood disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53 Suppl: S55-9.
- 397- Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, Newhouse P, Krishnan KRR, Shiovitz T, Weihs K, Sertraline Elderly Depression Study Group. An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo- controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1277-85.
- 398- Taylor WD, Doraiswamy PM. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: Limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2285-99.
- 399- Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 361-70.

- 400- Kasper S, de Swart H, Friis Andersen H. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 884-91.
- 401- Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KRR, Pollock BG, Alexopoulos G, Lavretsky H, Katz IR, Hakkarainen H, Old-Old Depression Study Group. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2050-9.
- 402- Cole mg, Elie LM, McCusker J, Bellavance F, Mansour A. Feasibility and effectiveness of treatments for post-stroke depression in elderly inpatients: systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001; 14: 37-41.
- 403- Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003491.
- 404- Wilson K, Mottram P. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: A meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 754-62.
- 405- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, 3rd, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2001; 7: 361-76.
- 406- Rabbitt P. Baseline changes in cognitive performance with age. In: Levy R, Howard R, Burns A, eds. *Treatment and care in old age psychiatry*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 1993: p. 11-30.
- 407- Brion S, Audrain S, de Bodinat C. Episodes dépressifs majeurs de sujets âgés de plus de 70 ans. Evaluation de l'efficacité et de l'acceptabilité de la tianeptine et de la miansérine. *Presse Méd* 1996; 25: 461-8.
- 408- Furukawa T, McGuire H, Barbui C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003197.
- 409- Reynolds CF, 3rd, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, Houck PR, Mazumdar S, Butters MA, Stack JA, Schlerwitzauer MA, Whyte EM, Gildengers A, Karp J, Lenze E, Szanto K, Bensasi S, Kupfer DJ. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006; 354: 1130-8.
- 410- Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, Andersen M, Petersen HE. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 29-35.
- 411- How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. Old Age Depression Interest Group. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 175-82.
- 412- Wilson KCM, Mottram PG, Ashworth L, Abou SMT. Older community residents with depression: long-term treatment with sertraline Randomised, double-blind, placebo-controlled study. 2003; 182: 492-7.
- 413- Unutzer J, Katon W, Callahan CM, Williams JW, Jr, Hunkeler E, Harpole L, Hofferding M, Della Penna RD, Noel PH, Lin EH, Areal PA, Hegel MT, Tang L, Belin TR, Oishi S, Langston C. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2836-45.
- 414- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Conférence de consensus, 17 mars 1999. Paris: ANAES; mars 1999.
- 415- Brown SA, Inaba RK, Gillin JC, Schuckit MA, Stewart MA, Irwin MR. Alcoholism and affective disorder: clinical course of depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 45-52.
- 416- Polish JM, Armor DJ, Braiker HB. The course of alcoholism: four years after treatment. New York: John Wiley; 1981.
- 417- Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 1996; 275: 761-7.
- 418- McGrath PJ, Nunes EV, Stewart JW, Goldman D, Agosti V, O'Carroll W, Welikson K, Quitkin FM. Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: A placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 232-40.
- 419- Cornelius JR, Salloum IM, Haskett RF, Daley DC, Cornelius MD, Thase ME, Perel JM. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholics: a 1-year follow-up study. *Addict Behav* 2000; 25: 307-10.



- 420- Malka R, Loo H, Ganry H, Souche A, Marey C, Kamoun A. Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. *Br J Psychiatry Suppl* 1992; 66-71.
- 421- Moak DH, Anton RF, Latham PK, Voronin KE, Waid RL, Durazo AR. Sertraline and cognitive behavioral therapy for depressed alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 553-62.
- 422- Murphy JM, Horton NJ, Monson RR, Laird NM, Sobol AM, Leighton AH. Cigarette smoking in relation to depression: historical trends from the Stirling County Study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1663-9.
- 423- Schmitz N, Kruse J, Kugler J. Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1670-6.
- 424- Nunes EV, Quitkin FM, Donovan SJ, Deliyannides D, Ocepek-Welikson K, Koenig T, Brady R, McGrath PJ, Woody G. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 153-60.
- 425- McDowell DM, Levin FR, Seracini AM, Nunes EV. Venlafaxine treatment of cocaine abusers with depressive disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000; 26: 25-31.
- 426- Cornelius JR, Salloum IM, Thase ME, Haskett RF, Daley DC, Jones-Barlock A, Upsher C, Perel JM. Fluoxetine versus placebo in depressed alcoholic cocaine abusers. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 117-21.
- 427- Petrakis I, Carroll KM, Nich C, Gordon L, Kosten T, Rounsaville B. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1998; 50: 221-6.
- 428- Corruble E, Ginestet D, Gueffi JD. Comorbidity of personality disorders and unipolar major depression: a review. *J Affect Disord* 1996; 37: 157-70.
- 429- Kool S, Schoevers R, de Maat S, Van R, Molenaar P, Vink A, Dekker J. Efficacy of pharmacotherapy in depressed patients with and without personality disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2005; 88: 269-78.
- 430- Shea MT, Widiger TA, Klein MH. Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 857-68.
- 431- Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI. Characteristics of desipramine-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 12-9.
- 432- Fava M, Bouffides E, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Rosenbaum JF. Personality disorder comorbidity with major depression and response to fluoxetine treatment. *Psychother Psychosom* 1994; 62: 160-7.
- 433- Ekselius L, von Knorring L. Personality disorder comorbidity with major depression and response to treatment with sertraline or citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 205-11.
- 434- Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 568-76.
- 435- Johnson DA. Studies of depressive symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1981; 139: 89-101.
- 436- Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IR, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001; 47: 185-97.
- 437- Knights A, Hirsch SR. "Revealed" Depression and drug treatment for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 806-11.
- 438- Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002305.
- 439- Kirli S, Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 33: 103-11.
- 440- Addington D, Addington J, Patten S, Remington G, Moamai J, Labelle A, Beauclair L. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 20-5.

- 441- Narendran R, Young CM, Valenti AM, Pristach CA, Pato MT, Grace JJ. Olanzapine therapy in treatment-resistant psychotic mood disorders: a long-term follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 509-16.
- 442- Thase ME. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 95-103.
- 443- Mulholland C, Lynch G, King DJ, Cooper SJ. A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 107-12.
- 444- Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 820-2.
- 445- Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998; 393: 6-11.
- 446- Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 426-8.
- 447- Cantwell DP, Sturzenberger S, Burroughs J, Salkin B, Green JK. Anorexia nervosa. An affective disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 1087-93.
- 448- Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampugnaro V, Apple R, Cohen J. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 712-8.
- 449- Casper RC. Depression and eating disorders. *Depress Anxiety* 1998; 8 Suppl 1: 96-104.
- 450- Bacaltchuk J, Hay P. Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003391.
- 451- Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001312.
- 452- Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1273-5.
- 453- Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N, Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICH). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients ENRICH Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3106-16.
- 454- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-25.
- 455- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McLvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.
- 456- Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EG, Bigger JT, Jr. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 660-5.
- 457- Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Jr, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287-91.
- 458- Shapiro PA, Lesperance F, Frasure-Smith N, O'Connor CM, Baker B, Jiang JW, Dorian P, Harrison W, Glassman AH. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial. *Am Heart J* 1999; 137: 1100-6.
- 459- DeVane CL. Pharmacokinetics of the newer antidepressants: clinical relevance. *Am J Med* 1994; 97: 13S-23S.
- 460- Murray JB. Cardiac disorders and antidepressant medications. *J Psychol* 2000; 134: 162-8.

- 461- McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB. Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 89-99.
- 462- Godding PR, McAnulty RD, Wittrock DA, Britt DM, Khansur T. Predictors of depression among male cancer patients. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183: 95-8.
- 463- Van Heeringen K, Zivkov M. Pharmacological treatment of depression in cancer patients. A placebo-controlled study of mianserin. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 440-3.
- 464- Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, Passik S, Jung SH, Shen J, Arquette MA, Brames MJ, Einhorn LH. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1937-43.
- 465- Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 442-7.
- 466- Evans DL, McCartney CF, Haggerty JJ, Jr, Nemeroff CB, Golden RN, Simon JB, Quade D, Holmes V, Droba M, Mason GA, et al. Treatment of depression in cancer patients is associated with better life adaptation: a pilot study. *Psychosom Med* 1988; 50: 73-6.
- 467- Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70: 1-10.
- 468- Pirl WF, Roth AJ. Diagnosis and treatment of depression in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 1999; 13: 1293-301.
- 469- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069-78.
- 470- Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993; 16: 1167-78.
- 471- Peyrot M, Rubin RR. Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 448-52.
- 472- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, Carney RM, McGill JB. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997; 59: 241-50.
- 473- Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 618-23.
- 474- Salzberg MR, Vajda FJ. Epilepsy, depression and antidepressant drugs. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 209-15.
- 475- Schmitz B. Antidepressant drugs: indications and guidelines for use in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 2: 14-8.
- 476- Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985; 9: 127-36.
- 477- Blumer D, Altshuler LL. Affective disorders. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy : a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: p. 2083-99.
- 478- Curran S, de Pauw K. Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. Safety considerations. *Drug Saf* 1998; 18: 125-33.
- 479- Klaassen T, Verhey FR, Sneijders GH, Rozendaal N, de Vet HC, van Praag HM. Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 281-6.
- 480- Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, Pedersen HE. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 210-9.
- 481- Drevets WC. Geriatric depression: brain imaging correlates and pharmacologic considerations. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl A: 71-81.

- 482- Yamamoto M. Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background. *J Neurol* 2001; 248 Suppl 3: III5-11.
- 483- Tom T, Cummings JL. Depression in Parkinson's disease. Pharmacological characteristics and treatment. *Drugs Aging* 1998; 12: 55-74.
- 484- Silver JM, Yudofsky SC. Drug treatment of depression in Parkinson's disease. In: Huber SJ, Cummings JL, eds. *Parkinson's disease: neurobehavioral aspects*. New York: Oxford University Press; 1992: p. 240-54.
- 485- Ludwig CL, Weinberger DR, Bruno G, Gillespie M, Bakker K, LeWitt PA, Chase TN. Buspirone, Parkinson's disease, and the locus ceruleus. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9: 373-8.
- 486- Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapyrimal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 377-89.
- 487- Cunningham LA. Depression in the medically ill: choosing an antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl A: 90-7.
- 488- Montgomery SA. Efficacy in long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Suppl 2: 24-30.
- 489- Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Marin DB, Laitman LB, Hermann CK, Mohs RC, Davis KL. Dementia with coexistent major depression. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1472-8.
- 490- Tune LE. Depression and Alzheimer's disease. *Depress Anxiety* 1998; 8 Suppl 1: 91-5.
- 491- Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, Finkel SI, Gwyther LP, Khachaturian ZS, Lebowitz BD, McRae TD, Morris JC, Oakley F, Schneider LS, Streim JE, Sunderland T, Teri LA, Tune LE. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997; 278: 1363-71.
- 492- Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, de Glisezinski I, Ousset PJ, Riviere D, Albarede JL, Vellas B. Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 637S-42S.
- 493- Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 270-5.
- 494- Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, Steele C, Cardillo JE, Whitehouse PJ, Folstein MF, Price DL. The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988; 24: 233-42.
- 495- Zubenko GS, Moosy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990; 47: 209-14.
- 496- Reifler BV, Teri L, Raskind M, Veith R, Barnes R, White E, McLean P. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 45-9.
- 497- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol* 2003; 49: 13-9.
- 498- Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, Eglin M. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 295-305.
- 499- Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, Refsum HE, Ofsti E, Eriksson S, Syversen S. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 138-45.
- 500- Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, Brandt J, Rabins PV. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1686-9.
- 501- Bains J, Birks JS, Denning TR. The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003944.

- 502- Stoudemire A, Hill CD, Morris R, Martino-Saltzman D, Lewison B. Long-term affective and cognitive outcome in depressed older adults. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 896-900.
- 503- Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, Marin R, Jacob NJ, Huber KA, Kastango KB, Chew ML. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 460-5.
- 504- Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 894-901.
- 505- Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
- 506- Clément JP, Léger JM. Place des antidépresseurs dans la prise en charge des sujets déments. *Encéphale* 1995; 21 Spec No 4: 43-9.
- 507- Bowen DM, Najlerahim A, Procter AW, Francis PT, Murphy E. Circumscribed changes of the cerebral cortex in neuropsychiatric disorders of later life. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 9504-8.
- 508- DeKosky ST. Managing Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48: S1-41.
- 509- Rabins PV. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1-33.
- 510- Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, Cohen CA, Feightner JW, Feldman H, Hogan DB. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ* 1999; 160: S1-15.
- 511- Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 100-8.
- 512- Maj M, Janssen R, Starace F, Zaudig M, Satz P, Sughondhabirrom B, Luabeya MA, Riedel R, Ndeti D, Calil HM, Bing EG, St. Louis M, Sartorius N. WHO Neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase I. Study design and psychiatric findings. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 39-49.
- 513- Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. Fluoxetine treatment for depression in patients with HIV and AIDS: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 101-7.
- 514- Rabkin JG, Rabkin R, Harrison W, Wagner G. Effect of imipramine on mood and enumerative measures of immune status in depressed patients with HIV illness. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 516-23.
- 515- Elliott AJ, Uldall KK, Bergam K, Russo J, Claypoole K, Roy-Byrne PP. Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 367-72.
- 516- Zisook S, Peterkin J, Goggin KJ, Sledge P, Atkinson JH, Grant I. Treatment of major depression in HIV-seropositive men. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 217-24.
- 517- Rabkin JG, Wagner G, Rabkin R. Effects of sertraline on mood and immune status in patients with major depression and HIV illness: an open trial. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 433-9.
- 518- Wagner GJ, Rabkin JG, Rabkin R. A comparative analysis of standard and alternative antidepressants in the treatment of human immunodeficiency virus patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 402-8.
- 519- Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR, Kalichman SC, Morgan mg, Stevenson LY, Koob JJ, Brasfield TL, Bernstein BM. Outcome of cognitive-behavioral and support group brief therapies for depressed, HIV-infected persons. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1679-86.
- 520- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR, den Boer JA, Fineberg NA, Knapp M, Scott J, Wittchen HU. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 567-96.
- 521- National Collaborating Centre for Primary Care. Anxiety: Management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. Clinical Guidelines. London: National Institute for Clinical Excellence; december 2004. Disponible sur [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).

- 522- Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD, Jr, Regier DA. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 949-58.
- 523- Jenike MA. Geriatric obsessive-compulsive disorder. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4: 34-9.
- 524- Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 324-9.
- 525- Millet B, Kochman F, Gallarda T, Krebs MO, Demonfaucon F, Barrot I, Bourdel MC, Olie JP, Loo H, Hantouche EG. Phenomenological and comorbid features associated in obsessive-compulsive disorder: influence of age of onset. *J Affect Disord* 2004; 79: 241-6.
- 526- Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR, Jr. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 522-32.
- 527- DeVeugh-Geiss J, Landau P, Katz R. Preliminary results from a multicenter trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 36-40.
- 528- Thoren P, Asberg M, Cronholm B, Jornestedt L, Traskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1281-5.
- 529- Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Sceery W, Kilts C, Mellstrom B, Linnoila M. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 977-83.
- 530- Ananth J, Pecknold JC, van den Steen N, Engelsmann F. Double-blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981; 5: 257-62.
- 531- Foa EB, Steketee G, Kozak MJ, Dugger D. Imipramine and placebo in the treatment of obsessive-compulsives: their effect on depression and on obsessional symptoms. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 8-11.
- 532- Leonard H, Swedo S, Rapoport JL, Coffey M, Cheslow D. Treatment of childhood obsessive compulsive disorder with clomipramine and desmethyylimipramine: a double-blind crossover comparison. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 93-5.
- 533- Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 667-87.
- 534- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, et al. Updated overview of the putative role of serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005; 1: 231-43.
- 535- Etain B, Bonnet-Perrin E. Intérêt de la fluoxétine dans les troubles obsessionnels et compulsifs de l'adulte : revue de la littérature. *Encéphale* 2001; 27: 280-9.
- 536- Freeman CP, Trimble MR, Deakin JF, Stokes TM, Ashford JJ. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 301-5.
- 537- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 36-44.
- 538- Hollander E, Koran LM, Goodman WK, Greist JH, Ninan PT, Yang H, Li D, Barbato LM. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 640-7.
- 539- Koran LM, Hackett E, Rubin A, Wolkow R, Robinson D. Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 88-95.
- 540- Zohar J, Judge R. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 468-74.
- 541- Hollander E, Allen A, Steiner M, Wheadon DE, Oakes R, Burnham DB, Paroxetine OCD Study Group. Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1113-21.

- 542- Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 75-86.
- 543- Mundo E, Rouillon F, Figuera ML, Stigler M. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 461-8.
- 544- Mundo E, Maina G, Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 69-76.
- 545- Lopez-Ibor JJ, Jr, Saiz J, Cottraux J, Note I, Vinas R, Bourgeois M, Hernandez M, Gomez-Perez JC. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 111-8.
- 546- Lydiard RB, Brawman-Mintzer O, Ballenger JC. Recent developments in the psychopharmacology of anxiety disorders. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 660-8.
- 547- Greist JH, Jefferson JW. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998: 64-70.
- 548- Abramowitz JS. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 44-52.
- 549- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katelnick DJ, Henk HJ. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 136: 205-16.
- 550- Bergeron R, Ravindran AV, Chaput Y, Goldner E, Swinson R, van Ameringen MA, Austin C, Hadrava V. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a double-blind, 6-month treatment study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 148-54.
- 551- Mundo E, Bareggi SR, Pirola R, Bellodi L, Smeraldi E. Long-term pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: a double-blind controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 4-10.
- 552- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 167-73.
- 553- Albert U, Aguglia E, Maina G, Bogetto F. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1004-9.
- 554- Denys D, van der Wee N, van Megen HJG, Westenberg HG. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 568-75.
- 555- Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I. Exposure therapy, fluvoxamine, or combination treatment in obsessive-compulsive disorder: one-year followup. *Psychiatry Res* 1993; 49: 63-75.
- 556- National Collaborating Centre for Primary Care. Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. London: National Institute for Clinical Excellence; november 2005. Disponible sur [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- 557- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 171-99.
- 558- Figueroa Y, Rosenberg DR, Birmaher B, Keshavan MS. Combination treatment with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998; 8: 61-7.
- 559- Denys D, van Megen HJ, van der Wee N, Westenberg HG. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 37-43.
- 560- Maina G, Albert U, Ziero S, Bogetto F. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued? *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 23-8.

- 561- Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res* 2000; 96: 91-8.
- 562- Sareen J, Kirshner A, Lander M, Kjernisted KD, Eleff MK, Reiss JP. Do antipsychotics ameliorate or exacerbate Obsessive Compulsive Disorder symptoms? A systematic review. *J Affect Disord* 2004; 82: 167-74.
- 563- Overbeek T, Schruers K, Vermetten E, Griez E. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and depression: prevalence, symptom severity, and treatment effect. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1106-12.
- 564- Perugi G, Toni C, Frare F, Traverso MC, Hantouche E, Akiskal HS. Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1129-34.
- 565- Wade AG. Antidepressants in panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14 Suppl 2: S13-7.
- 566- Pélioso A, Lépine JP. Epidemiology of Depression and Anxiety Disorders. In: Montgomery SA, den Boer JA, eds. *SSRIs in Depression and Anxiety*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2001: p. 1-23.
- 567- Slaap BR, den Boer JA. The prediction of nonresponse to pharmacotherapy in panic disorder: a review. *Depress Anxiety* 2001; 14: 112-22.
- 568- Lydiard RB. Coexisting depression and anxiety: special diagnostic and treatment issues. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 Suppl: 48-54.
- 569- Starcevic V, Uhlenhuth EH, Kellner R, Pathak D. Patterns of comorbidity in panic disorder and agoraphobia. *Psychiatry Res* 1992; 42: 171-83.
- 570- Berger P, Sachs G, Amering M, Holzinger A, Bankier B, Katschnig H. Personality disorder and social anxiety predict delayed response in drug and behavioral treatment of panic disorder. *J Affect Disord* 2004; 80: 75-8.
- 571- Zimmerman M, Coryell W. DSM-III personality disorder diagnoses in a nonpatient sample. Demographic correlates and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 682-9.
- 572- Reich J, Yates W, Nduaguba M. Prevalence of DSM-III personality disorders in the community. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1989; 24: 12-6.
- 573- Mavissakalian M, Hamann MS. DSM-III personality disorder in agoraphobia. II. Changes with treatment. *Compr Psychiatry* 1987; 28: 356-61.
- 574- Reich JH. DSM-III personality disorders and the outcome of treated panic disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1149-52.
- 575- Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 45-9.
- 576- Caillard V, Rouillon F, Viel JF, Markabi S. Comparative effects of low and high doses of clomipramine and placebo in panic disorder: a double-blind controlled study. French University Antidepressant Group. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 51-8.
- 577- Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 153-60.
- 578- Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 549-53.
- 579- Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjodin I, Penttinen JT, Pedersen T, Lehto HJ. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 528-34.
- 580- Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 145-52.
- 581- Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, Calberg H, Judge R, Ohrstrom JK, Manniche PM. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 374-9.



- 582- Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 36-42.
- 583- Lydiard RB, Steiner M, Burnham D, Gergel I. Efficacy studies of paroxetine in panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 175-82.
- 584- De Beurs E, Van Balkom AJ, Lange A, Koele P, Van Dyck R. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 683-91.
- 585- Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ, Charbonneau Y, Fraser G, West DL, Thibaudeau C, Raine D. A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 135-41.
- 586- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 321-6.
- 587- Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, Potkin SG, Black D, Jameel M, Desagani K, Woods SW. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res* 2001; 103: 1-14.
- 588- Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 44-50.
- 589- Bandelow B, Behnke K, Lenoir S, Hendriks GJ, Alkin T, Goebel C, Clary CM. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 405-13.
- 590- Van Vliet IM, Westenberg HG, Den Boer JA. MAO inhibitors in panic disorder: clinical effects of treatment with brofaromine. A double blind placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 112: 483-9.
- 591- Van Vliet IM, Den Boer JA, Westenberg HG, Slaap BR. A double-blind comparative study of brofaromine and fluvoxamine in outpatients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 299-306.
- 592- Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 Suppl 1: S7-10.
- 593- Bakish D, Saxena BM, Bowen R, D'Souza J. Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in panic disorder. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16 Suppl 2: S77-82.
- 594- Rickels K, Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 12S-8S.
- 595- Alexander PE, Alexander DD. Alprazolam treatment for panic disorders. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 301-4.
- 596- Bakker A, Van Dyck R, Spinhoven P, Van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 831-8.
- 597- Bakker A, Van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 163-7.
- 598- Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, Hendriks GJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 772-7.
- 599- Lempérière T. Le trouble panique. Paris: Acanthe, Masson; 1998.
- 600- Mavissakalian MR, Perel JM. Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 821-7.
- 601- Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 355-64.
- 602- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. Paris: ANAES 2001.

- 603- Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003592.
- 604- Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 528-35.
- 605- Rickels K, DeMartinis N, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1973-9.
- 606- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 3082-8.
- 607- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, Iyengar MK. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 350-7.
- 608- Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 749-56.
- 609- Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 444-50.
- 610- Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, Iyengar MK. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 250-8.
- 611- Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2005; 87: 161-7.
- 612- Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17: 65-9.
- 613- Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005: 1-11.
- 614- Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PLP, Sogaard JA, Fayyad R, Kutcher SP, Clary CM. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1642-9.
- 615- Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 884-95.
- 616- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 293-301.
- 617- Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 139: 402-6.
- 618- Llorca PM, Spadone C, Sol O, Danniau A, Bougerol T, Corruble E, Faruch M, Macher JP, Sermet E, Servant D. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1020-7.
- 619- Mendels J, Krajewski TF, Huffer V, Taylor RJ, Secunda S, Schless A, Sebastian JA, Semchyshyn G, Durr MJ, Melmed AS, et al. Effective short-term treatment of generalized anxiety disorder with trifluoperazine. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 170-4.
- 620- Lenze EJ, Mulsant BH, Shear MK, Dew MA, Miller MD, Pollock BG, Houck P, Tracey B, Reynolds CF, 3rd. Efficacy and tolerability of citalopram in the treatment of late-life anxiety disorders: results from an 8-week randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 146-50.
- 621- Koepke HH, Gold RL, Linden ME, Lion JR, Rickels K. Multicenter controlled study of oxazepam in anxious elderly outpatients. *Psychosomatics* 1982; 23: 641-5.

- 622- Bresolin N, Monza G, Scarpini E, Scarlato G, Straneo G, Martinazzoli A, Beninca G, Cattoni C, De Candia R, Belloni G, et al. Treatment of anxiety with ketazolam in elderly patients. *Clin Ther* 1988; 10: 536-42.
- 623- Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, Lønborg PD, Smith WT, Chung H, Fayyad R, Clary CM. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 785-92.
- 624- Lecrubier Y, Wittchen HU, Faravelli C, Bobes J, Patel A, Knapp M. A European perspective on social anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 5-16.
- 625- Péliissolo A, Lépine JP. Les traitements pharmacologiques des troubles de la personnalité. Aspects méthodologiques et revue des résultats obtenus. *Encéphale* 1999; 25: 496-507.
- 626- Schneier FR. Treatment of social phobia with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 1: 43-8.
- 627- Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Klein DF. Social phobia. Review of a neglected anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 729-36.
- 628- Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, Juster HR, Campeas R, Bruch MA, Cloitre M, Fallon B, Klein DF. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1133-41.
- 629- Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 353-60.
- 630- Gelernter CS, Uhde TW, Cimbolich P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, Bartko JJ. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 938-45.
- 631- Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, Hatterer J, Fyer A, Gorman J, Papp L, Davies S, Gully R, Klein DF. Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 290-300.
- 632- Liebowitz MR, Heimberg RG, Schneier FR, Hope DA, Davies S, Holt CS, Goetz D, Juster HR, Lin SH, Bruch MA, Marshall RD, Klein DF. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome. *Depress Anxiety* 1999; 10: 89-98.
- 633- Fahlen T, Nilsson HL, Borg K, Humble M, Pauli U. Social phobia: the clinical efficacy and tolerability of the monoamine oxidase -A and serotonin uptake inhibitor brofaromine. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 351-8.
- 634- Lott M, Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Katz RJ, Schaettle SC. Brofaromine for social phobia: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 255-60.
- 635- Van Vliet IM, Den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2: 21-9.
- 636- Noyes R, Jr, Moroz G, Davidson JR, Liebowitz MR, Davidson A, Siegel J, Bell J, Cain JW, Curlik SM, Kent TA, Lydiard RB, Mallinger AG, Pollack MH, Rapaport M, Rasmussen SA, Hedges D, Schweizer E, Uhlenhuth EH. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 247-54.
- 637- Schneier FR, Goetz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R, Liebowitz MR. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 70-7.
- 638- Stein DJ, Cameron A, Amrein R, Montgomery SA. Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 161-70.
- 639- Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *Jama* 1998; 280: 708-13.
- 640- Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 66-74.

- 641- Stein DJ, Stein MB, Pitts CD, Kumar R, Hunter B. Predictors of response to pharmacotherapy in social anxiety disorder: an analysis of 3 placebo-controlled paroxetine trials. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 152-5.
- 642- Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depression and anxiety* 2004; 19: 241-8.
- 643- Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 222-6.
- 644- Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, Loft H, Boulenger JP. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1270-8.
- 645- Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 756-60.
- 646- Van Vliet IM, Den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 115: 128-34.
- 647- Davidson J, Yaryura TJ, DuPont R, Stallings L, Barbato LM, Van Der Hoop RG, Li D. Fluvoxamine-Controlled Release Formulation for the Treatment of Generalized Social Anxiety Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 118-25.
- 648- Westenberg HG, Stein DJ, Yang H, Li D, Barbato LM. A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 49-55.
- 649- Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM, Johnston DG, Lavalley YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Swinson RP. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 275-81.
- 650- Van Ameringen M, Oakman J, Mancini C, Pipe B, Chung H. Predictors of response in generalized social phobia: effect of age of onset. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 42-8.
- 651- Haug TT, Blomhoff S, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, Wold JE. Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 312-8.
- 652- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 257-62.
- 653- Davidson JRT, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, Zhao N, Connor KM, Lynch TR, Gadde KM. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1005-13.
- 654- Kelsey JE. Venlafaxine in social phobia. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 767-71.
- 655- Altamura AC, Pioli R, Vitto M, Mannu P. Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 239-45.
- 656- Allgulander C, Mangano R, Zhang J, Dahl AA, Lepola U, Sjödin I, Emilien G, SAD 388 Study Group. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Human psychopharmacology* 2004; 19: 387-96.
- 657- Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 190-8.
- 658- Oosterbaan DB, Van Dyck R. Non-drug treatment for social anxiety disorder. In: Westenberg HGM, den Boer JA, eds. *Focus on Psychiatry. Social Anxiety Disorder*. Amsterdam: Syn-Thesis Publishers; 1999: p. 191-205.
- 659- Nardi AE. Antidepressants in social anxiety disorder. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 637-42.
- 660- Brunello N, Davidson JR, Deahl M, Kessler RC, Mendlewicz J, Racagni G, Shalev AY, Zohar J. Posttraumatic stress disorder: diagnosis and epidemiology, comorbidity and social consequences, biology and treatment. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 150-62.

- 661- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1048-60.
- 662- Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1982-8.
- 663- Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Marshall RD, Nemeroff CB, Shalev AY, Yehuda R. Consensus statement update on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 1: 55-62.
- 664- Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 860-8.
- 665- National Collaborating Centre for Primary Care. Anxiety: Management of post-traumatic stress disorder in adults in primary, secondary and community care. Clinical Guidelines. London: National Institute for Clinical Excellence; march 2005. Disponible sur [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
- 666- Van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz R, Fisler R, Saxe G. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 517-22.
- 667- Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 17-22.
- 668- Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Prakash A, Koke SC. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 199-206.
- 669- Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Koke SC, Prakash A. Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 315-20.
- 670- Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 485-92.
- 671- Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, Farfel GM. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1837-44.
- 672- Rapaport MH, Endicott J, Clary CM. Posttraumatic stress disorder and quality of life: results across 64 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 59-65.
- 673- Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, Saunders WB, Cavenar JO, Jr. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 259-66.
- 674- Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, Sangdahl C, DeMet EM, Chicx-DeMet A, Nelson JN. A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 513-6.
- 675- Kosten TR, Markou A, Koob GF. Depression and stimulant dependence: neurobiology and pharmacotherapy. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: 737-45.
- 676- Shestatzky M, Greenberg D, Lerer B. A controlled trial of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 1988; 24: 149-55.
- 677- Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougale CJ, Giller EL, Jr. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179: 366-70.
- 678- Stein DJ, Zungu-Dirwayi N, van Der Linden GJ, Seedat S. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD002795.
- 679- Solomon SD, Gerrity ET, Muff AM. Efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. An empirical review. *JAMA* 1992; 268: 633-8.
- 680- Van Etten ML, Taylor S. Comparative efficacy of treatments for post-traumatic stress disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Psychother* 1998; 5: 126-44.
- 681- Glynn SM, Eth S, Randolph ET, Foy DW, Leong GB, Paz GG, Salk JD, Firman G, Katzman JW. Behavioral family therapy for Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Psychother Pract Res* 1995; 4: 214-23.

682- Rose S, Bisson J. Brief early psychological interventions following trauma: a systematic review of the literature. J Trauma Stress 1998; 11: 697-710.