

LE CONCOURS MEDICAL

Supplément au n° 42 du 14 décembre 1996

Recommandations et références médicales



Agence **N**ationale
pour le **D**éveloppement
de l'**É**valuation **M**édicale

N°5

AVANT-PROPOS

L'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) a pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies médicales ; elle contribue à ce titre à mieux faire comprendre les mécanismes qui relient évaluation, amélioration de la qualité et régulation du système de santé.

Dans un souci de diffusion la plus large de ses travaux, l'ANDEM a, au terme d'un appel d'offres, décidé de diffuser les Recommandations et Références élaborées en 1995 dans le cadre de suppléments d'une revue de médecine générale, en complément d'autres modes de diffusion. *Le Concours médical*, retenu pour la diffusion de ces textes, est rédigé de façon totalement indépendante de l'ANDEM et ne saurait par conséquent refléter en aucune façon l'opinion de celle-ci.

Les textes contenus dans ce supplément ont été élaborés par les membres de groupes de travail réunis au sein de l'ANDEM, avec l'aide de groupes de lecture, puis validés par le conseil scientifique de l'ANDEM. Ils n'engagent pas la responsabilité individuelle des membres des groupes de travail et de lecture.

L'équipe de l'ANDEM et particulièrement le Dr H. Maisonneuve et le Pr A. Durocher, coordonnateurs du programme, se joignent à moi pour adresser nos plus vifs remerciements aux présidents, chargés de projet et membres des groupes de travail qui ont élaboré ces textes, et au conseil scientifique de l'ANDEM, qui, dans cette démarche, dont il a soutenu le principe, a apporté tous les conseils méthodologiques nécessaires à une véritable contribution scientifique et professionnelle de l'agence dans ce processus.

C'est aussi grâce à la confiance que nous ont accordée les partenaires institutionnels et professionnels, à leur compétence et à leur contribution active dans cette démarche que ce travail a pu être réalisé.

Je souhaite vivement qu'il puisse être utile à tous les professionnels de santé. C'est pour cela aussi qu'il nous a paru indispensable de le mettre à leur disposition. Ces informations validées, obtenues selon une méthodologie explicite, peuvent également être le support de l'enseignement et de la formation médicale continue. Chaque médecin peut y puiser l'aide nécessaire à sa pratique quotidienne et les éléments objectifs pour dispenser des soins appropriés à une situation clinique donnée.

Pr Y. MATILLON
Directeur de l'agence

Nous tenons particulièrement à remercier :

- Tous les membres des groupes de travail ; les sociétés scientifiques et professionnelles ; toutes les personnes qui ont accepté de relire, d'améliorer la rédaction des textes dans le cadre de la procédure de lecture.

- L'équipe de l'ANDEM et spécialement le Pr A. Durocher, les Drs F. Fourquet et H. Maisonneuve, qui ont assuré la coordination scientifique et technique du programme ; tous les collaborateurs du service documentation, en particulier H. Cordier, E. Blondet, L. Dindaine ; tous les représentants de l'ANDEM auprès des groupes, en particulier le Pr C. Blum-Boisgard, Mme S. Charvet-Protat, le Dr P. Dosquet, le Pr M. Doumenc, les Drs F. Fleurette, J. Goldberg, M. Lafont, L. Pazard ; l'équipe logistique du secrétariat, V. Combe, D. Goron, V. Gourdon, le service communication, en particulier C. Cochet, et les services administratifs.

- Le conseil scientifique de l'ANDEM, dont les membres

en 1995 étaient : le Dr P. Loirat (président), les Prs R. Mornex, J. Marescaux, M. Fardeau, D. Laurent, M. P. Peronneau, les Prs J. Faivre, F. Steudler, les Drs P. Gallois, A. Liberati, N. Klazinga, M. L. Omnes, le Pr B. Varet, M. G. de Pourville.

- L'ensemble de partenaires conventionnels, institutionnels et professionnels qui ont apporté leurs compétences et leur contribution active à cette démarche, en particulier la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole (CCMSA), et la Caisse d'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM), la Confédération syndicale des médecins français (CSMF), le Syndicat de la médecine libérale (SML), le syndicat MG France, la Direction générale de la santé, la Direction de la Sécurité sociale et l'Agence du médicament.

Ce travail a pu être réalisé grâce aux financements accordés à l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), de la Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole (CCMSA), et la Caisse d'assurance maladie des professions indépendantes (CANAM), à la demande des parties signataires de la convention médicale : la CNAMTS, la CANAM, la CCMSA, la Confédération des syndicats médicaux de France (CSMF), le syndicat des médecins libéraux (SML) et le syndicat MG France, dans le cadre de la préparation des recommandations et références médicales conventionnelles.

L'ANDEM est aussi financée par le ministère du Travail et des Affaires sociales.

Méthode générale

Ces recommandations et références médicales ont été élaborées par un groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et de l'avis des professionnels. Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Les sociétés scientifiques ont été consultées pour connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et pour proposer des personnes susceptibles de participer aux groupes.

Pour chaque thème, l'ANDEM a constitué un groupe de travail regroupant dix à quinze personnes de diverses compétences. La parité du mode d'exercice (spécialistes et non-spécialistes en CHU ou CHG, spécialistes ou généralistes libéraux) et la répartition géographique ont été prises en compte. Ces groupes de travail comprenaient un président (qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres) et un chargé de projet (qui a collaboré directement avec le président et a rédigé le document final afin de le proposer et de le discuter avec le groupe de travail). Un représentant de l'ANDEM a assisté chaque groupe, s'est assuré de la cohérence de la méthode de travail et a exercé une fonction de conseil auprès du chargé de projet.

Une recherche bibliographique systématique a été réalisée par interrogation de deux banques de données : MEDLINE et EMBASE. Elle a identifié d'une part les recommandations pour la pratique clinique et les conférences de consensus (sur dix ans en toutes langues) et d'autre part les revues de synthèse : méta-analyses, analyses de décision (sur cinq ans en langue française ou anglaise). Elle a été complétée par une recherche exhaustive des essais comparatifs en langue française ou anglaise, lorsqu'il s'agissait de réaliser simplement une mise à jour de recommandations déjà existantes. Lorsque le thème ne permettait pas de se limiter à des essais comparatifs, la recherche était élargie à toutes les études cliniques. Une recherche spécifique sur cinq ans en langue française a été faite sur PASCAL.

Cette bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les membres du groupe de travail ou du groupe de lecture ont transmis des articles. Les sommaires des revues générales et des revues du thème concerné pendant la période du 1^{er} octobre 1994 au 30 juin 1995 ont été consultés. Les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées.

Le chargé de projet et le président ont utilisé des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique de ces documents. Les documents ont été classés selon les grilles en différentes catégories. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Ces recommandations ont été basées soit sur un niveau de preuve scientifique, soit, en l'absence de preuve, sur un accord professionnel fort. Des propositions d'actions futures ont été formulées.

Le groupe de lecture, composé de personnalités compétentes exerçant dans différents secteurs d'activités, comprenait vingt-cinq à quarante personnes externes au groupe de travail. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont donné un avis. Ces experts ont apprécié la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte de recommandations et références. Les remarques du groupe de lecture ont été transmises au groupe de travail. Ce groupe de travail a pu modifier son texte et a validé le document final. Le texte produit par le groupe de travail a été présenté avec une bibliographie dite « sélective » constituée des articles cités dans le texte pour argumenter les énoncés. Tous les autres articles consultés ont été regroupés dans une bibliographie dite « complémentaire ».

L'ensemble des textes de recommandations et références ont ensuite été soumis à l'avis du conseil scientifique de l'ANDEM.

Ces recommandations et références ont été finalisées en novembre 1995.

MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS

Stratégie de la recherche documentaire

■ Recherche automatisée

En complément de la recherche de recommandations pour la pratique clinique, de conférences de consensus, d'articles sur la décision médicale et de revues de la littérature basée sur les mots clés suivants :

Antidepressive agents (toutes dénominations communes incluses), ou

Antidepressive agents, tricyclic (toutes dénominations communes incluses), ou *Antidepressant agent* (toutes dénominations communes incluses), ou *Depression* associé à *Drug therapy*. Une recherche spécifique des essais cliniques randomisés a été faite. Les mots clés initiaux ont été associés à : *Depressive disorder(s)*, ou *Depression*, ou *Affective disorder(s)*, ou *Affective disorders*, *psychotic*, ou *Bulimia*, ou *Obsessive-compulsive disorder(s)*, ou *Pain*, ou *Pain, intractable*, ou

Panic disorder, ou *Anxiety*, ou *Anxiety disorder(s)*, ou *Phobic disorder(s)*, ou *Obsession*, ou *Compulsive personality disorder*, ou *Panic*, ou *Anxiety neurosis*, ou *Dys-thymia*, ou *Phobia*, ou *Affective neurosis*, ou *Bipolar disorder(s)*, ou *Manic depressive psychosis*.

De plus une recherche de la littérature française, a été effectuée.

773 références ont été obtenues par ces interrogations (toutes recherches confondues avec possibilité de redondance).

■ Recherche manuelle

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé de début octobre 1994 à fin juin 1995 :

Revue générale : *Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *British Medical Journal*, *Canadian Medical Association Journal*, *Concours médical*, *JAMA*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Revue Prescrire*, *Presse médicale*, *Revue de médecine interne*, *Revue du praticien MG*.

Revue spécialisées : *American Journal of Psychiatry*, *Archives General of Psychiatry*, *British Journal of Psychiatry*, *Encéphale*, *Journal of Clinical Psychiatry*, *Psychopharmacological Bulletin*.

104 articles ont été sélectionnés et analysés, dont 31 références utilisées pour l'élaboration du texte de recommandations.

Préambule

Le traitement médicamenteux n'est qu'un aspect de la prise en charge d'un patient déprimé. Il n'est pas fait mention dans ce texte des autres mesures thérapeutiques des épisodes dépressifs (psychothérapies interpersonnelles, psychothérapies comportementales, prise en compte des facteurs sociaux éventuellement per-

Groupe de travail : Pr J.P. Olié, psychiatre, président du groupe, Paris ; Dr C. Gay, psychiatre, chargé de projet, Paris ; Pr J.F. Allilaire, psychiatre, Paris ; Dr B. Bros, méd. gén., Carbone ; Dr M.J. Cottreau, psychiatre, Neuilly-sur-Marne ; Dr G. Favier, méd. gén., Avignon ; Dr R. Kahn, méd. gén., Marseille ; Mme V. Laurent, infirmière, Fontenay-sous-Bois ; Dr M.F. Moles, neuro-psychiatre, Toulouse ; Pr M.C. Mouren-Siméoni, psychiatre, Paris ; Dr F. Petitjean, psychiatre, Pontoise ; Pr A. Puech, pharmacol., Paris ; Pr H. Rousset, interniste, Saint-Étienne ; Dr B. Saint-Salvi, Agence du médicament, Saint-Denis ; Dr T. Trémine, psychiatre, Aulnay-sous-Bois ; représentant ANDEM.

Groupe de lecture : Dr J.J. Aulas, psychiatre-pharmacol., Rillieux-la-Pape ; Pr É. Autret, pharmacol., Tours ; Pr M. Azorin, psychiatre, Marseille ; Dr J. Bapst Reiter, neurol., Strasbourg ; Dr L. Barbrel, pédopsychiatre, Le Pré-Saint-Gervais ; Dr P.A. Befort, méd. gén., Strasbourg ; Dr G. Bendavid, méd. gén., Schiltigheim ; Dr A. Besse, psychiatre, Mantes-la-Jolie ; Dr H. Bibault, psychiatre, Paris ; Dr J.P. Borsotti, neurol., Dijon ; Pr M. Bourin, pharmacol., Nantes ; Dr C. Capdeville, neuropsychiatre, Nice ; Dr F. Caroli, psychiatre, Paris ; Dr R. Castro, psychiatre, Nancy ; Pr L. Colonna, psychiatre, Rouen ; Dr G. Courcoux, psychiatre, Blanquefort ; Dr F. Crocquevieille, méd. gén., Saint-Lô ; Dr J. Daléry, psychiatre, Lyon ; Pr A. Féline, psychiatre, Le Kremlin-Bicêtre ; Dr P. Gallois, membre conseil scient. ANDEM, Charnay-lès-Mâcon ; Dr A. Gassiot, psychiatre, Rodez ; Dr A. Gérard, psychiatre, Paris ; Pr D. Ginestet, psychiatre, Villejuif ; Dr J.L. Griger, psychiatre, Montélimar ; Dr J.M. Havet, psychiatre, Reims ; Dr N. Horassius-Jarri, psychiatre, Aix-en-Provence ; Dr T. Jacquier, méd. gén., Chambéry ; Dr D. Jousselein, psychiatre, Le Perreux-sur-Marne ; Dr C. Koupernik, psychiatre, Paris ; Dr M. Lavergne, psychiatre, Rodez ; Dr G. Le Clec'h, psychiatre, Yffiniac ; Dr H. Lecoanet, psychiatre, Nancy ; Dr M. Lejoyeux, psychiatre, Paris ; Pr J.P. Lépine, psychiatre, Paris ; Dr A. Lesur, psychiatre, Paris ; Dr C. Martinet, méd. gén., Saint-Julien-de-l'Escap ; Dr L. Masquin, psychiatre, Villeneuve-lès-Avignon ; Dr J.C. Montigny, psychiatre, Annecy ; Dr B. Noé, psychiatre, Saint-Amand-lès-Eaux ; Dr S. Parizot, psychiatre, Lyon ; Pr P. Pichot, psychiatre, Paris ; Dr F. Rigal, psychiatre, Pessac ; Dr N. Skurnik, psychiatre, Neuilly-sur-Marne ; Pr D. Sechter, psychiatre, Besançon ; Dr C. Seulin, psychiatre, Lyon ; Dr P. Staël, psychiatre, Metz ; Dr J.M. Thurin, psychiatre, Paris ; Dr J.P. Vignat, psychiatre, Lyon ; Pr É. Zarifian, psychiatre, Caen.

quences médicales, sociales et économiques. Le nombre de morts par suicide chaque année est en France de l'ordre de 12 000 ; le nombre de tentatives serait dix fois supérieur ; 30 à 50 % de ces tentatives seraient secondaires à une maladie dépressive (accord professionnel). Il ressort de différentes enquêtes que seulement un tiers de déprimés seraient efficacement traités (2). Cette donnée tient compte des dépressions méconnues ou insuffisamment traitées.

La littérature internationale accorde une large place à certains aspects de la maladie dépressive :

— *Épisodes dépressifs majeurs.* Ces troubles sont caractérisés par des symptômes suffisamment aigus, nombreux et durables pour justifier ce diagnostic. Le terme « majeur » n'est pas synonyme de sévérité. C'est pour cette catégorie de troubles que les stratégies thérapeutiques sont le mieux codifiées.

— *Double dépression* pour désigner les cas où l'accès dépressif survient chez un sujet chroniquement subdéprimé ; le délai d'action et la durée de la prescription restent discutés : l'usage est cependant une prescription au long cours capable d'améliorer l'état subdépressif.

— *Dysthymie* à propos d'états dépressifs chroniques (plus de deux ans d'évolution) d'intensité mineure mais suffisante pour être invalidante. Les modalités de prescription (choix de la molécule, délai d'action, posologie adéquate, durée des traitements) restent non évaluées.

— *Troubles de l'adaptation avec humeur dépressive.* Cette catégorie de troubles est mentionnée dans le DSM IV (3) et dans la classification de l'OMS (4) (réaction dépressive brève ou prolongée) ; elle correspond à un état partiellement dépressif, survenant dans les trois mois qui suivent une épreuve stressante (chômage par exemple) et ne persistant pas au-delà de six mois. Il n'existe pas d'étude ayant évalué l'effet des antidépresseurs dans cette indication.

— *Épisodes dépressifs majeurs*

Sous la dénomination « épisode dépressif majeur » se regroupent différentes formes de dépressions qui étaient jusque-là définies en fonction

d'une psychopathologie supposée : dépression endogène, dépression réactionnelle, dépression névrotique, dépression d'involution... Il était classique de se référer au terme de mélancolie pour définir des formes graves de dépression endogène. Même si ces terminologies restent des repères pour le prescripteur, la 10^e classification des troubles mentaux de l'OMS (CIM 10) et le DSM IV recourent à une dénomination unique : épisode dépressif (OMS) ou épisode dépressif majeur (DSM IV), subdivisé en fonction de l'intensité (léger, moyen, sévère) des manifestations psychotiques associées ou non, de certaines caractéristiques cliniques (mélancolie). Les études épidémiologiques évaluent le taux de prévalence sur la vie des épisodes dépressifs majeurs de 7 à 12 % pour les hommes et de 20 à 25 % pour les femmes (2).

L'épisode dépressif majeur se caractérise par l'existence durant au moins quinze jours d'une humeur dépressive et/ou d'une perte d'intérêt ou du plaisir dans la plupart des activités, associée à au moins quatre des symptômes suivants : modification de l'appétit ou du poids ; troubles du sommeil ; agitation psychomotrice ou ralentissement ; asthénie ; sentiment d'indignité ou de culpabilité ; difficultés de concentration ou indécision ; idées de mort, de suicide ou tentative de suicide.

Les échelles de quantification telles que l'échelle de Hamilton ou de Montgomery et Asberg permettent d'évaluer l'intensité de l'état dépressif et son évolution, notamment sous traitement ; ces échelles ne constituent pas un moyen de diagnostic d'une maladie dépressive.

La forme de maladie dépressive la plus caractéristique est l'accès dépressif aigu réversible. Les antidépresseurs permettent une levée des symptômes dépressifs tels que tristesse, inhibition psychomotrice, désintérêt, troubles du sommeil, anxiété, idées de mort et de suicide, idées de culpabilité, plaintes somatiques (motif fréquent de première

consultation chez le médecin généraliste), amaigrissement, asthénie.

La nature des symptômes peut varier : hypersomnie, hyperphagie à la place de l'insomnie et de l'anorexie dans les dépressions dites atypiques ; idées délirantes de culpabilité ou de persécution dans les dépressions dites délirantes. Certaines dépressions peuvent être symptomatiques d'une affection somatique (maladie de Parkinson, tumeur cérébrale, trouble endocrinien, cancer...), ou psychiatrique (schizophrénie, maladie anxieuse, alcoolisme...).

Les modalités évolutives des dépressions sont diverses : dépression chronique évoluant sur une période égale ou supérieure à deux ans ; épisode dépressif unique ou plus souvent accès dépressifs récurrents survenant à des intervalles de temps variables selon les malades ; accès dépressifs alternant avec des phases d'excitation euphorique hypomaniaque ou maniaque chez des sujets dits bipolaires (ou maniaco-dépressifs).

La distinction dépressions névrotiques-dépressions endogènes est classique, les premières apparaissant comme davantage intriquées aux spécificités de la personnalité et de l'histoire individuelle. Cette dichotomie n'est plus prise en compte aujourd'hui par la classification nord-américaine (DSM IV) mais constitue toujours un repère pour le prescripteur. Des études anciennes ont montré que les antidépresseurs étaient efficaces dans ces deux catégories de troubles dépressifs. Il apparaît pertinent de distinguer les dépressions réactionnelles, en rapport avec un événement déclenchant. Cette dénomination continue en pratique à servir de référence. Tout état affectif douloureux réactionnel ne justifie pas nécessairement un traitement médicamenteux : cela concerne les cas où ni l'intensité ni la durée des symptômes ne correspondent au diagnostic d'épisode dépressif. A contrario, d'authentiques états dépressifs peuvent être réactionnels à des événements de vie et justifier une chimiothérapie antidépressive.

Il importe de connaître les définitions des modalités évolutives de l'épisode dépressif :

turbateurs...), dans la mesure où le thème abordé par le groupe des experts ne concerne que les médicaments antidépresseurs.

Les cadres nosographiques sur lesquels reposent aujourd'hui les indications officielles (AMM) des psychotropes sont issus de la psychiatrie nord-américaine. Les textes d'AMM se réfèrent ainsi à des terminologies nouvelles définies par le DSM III-R ou le DSM IV. Dans le cas des indications des médicaments antidépresseurs, trois catégories nosographiques sont mentionnées : les épisodes dépressifs majeurs (EDM), les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et les troubles paniques (TP). Les termes états anxiodépressifs, dépressions de toute nature, dépressions névrotique, réactionnelle, d'involution, masquée, mélancolique, qui figuraient encore dans le dictionnaire *Vidal* 1995, sont

donc remplacés par une dénomination unique : « *Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)* ».

Tous les antidépresseurs ont en commun une indication thérapeutique : les épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés. Seules certaines molécules ont obtenu en plus l'indication : « *Épisodes dépressifs sévères chez les patients hospitalisés* ». Cette attribution a été préférée à « *épisode dépressif majeur y compris sévère avec symptômes de mélancolie* » : la notion de mélancolie, classiquement synonyme de dépression intense et endogène, a été élargie par la littérature anglo-saxonne à des épisodes dépressifs sans caractère de sévérité particulière. Bien que l'on connaisse la multitude des facteurs y compris sociaux pouvant fonder une décision d'hospitalisation, diverses études ont

choisi de montrer l'efficacité d'un antidépresseur chez le déprimé hospitalisé en considérant l'hospitalisation comme un indice de gravité de l'épisode dépressif. Cette liste, limitée aujourd'hui à huit antidépresseurs (clomipramine, imipramine, amitriptyline, maprotiline, désipramine, iproniazide, moclobémide, venlafaxine) sera probablement étendue à d'autres antidépresseurs étudiés en milieu hospitalier. L'indication : traitement préventif des récurrences des épisodes dépressifs majeurs n'a été attribuée à aucun antidépresseur en 1995.

Certaines molécules ont obtenu de la commission d'AMM (autorisation de mise sur le marché) une indication pour les algies : les modalités de prescription de ces médicaments dans cette indication sont abordées par un autre groupe d'experts (1).

La force des recommandations est évaluée en fonction des preuves scientifiques et subdivisée en trois grades A, B et C. Cette subdivision est celle qui a été adoptée dans le texte de recommandation « *Depression in primary care* » publiée par l'AHCPR (*Agency for Health Care Policy and Research*) (2).

- Le grade A correspond à des études contrôlées dont les résultats probants permettent d'établir des recommandations indiscutables ;
- Le grade B correspond à des études dont les résultats restent encore à confirmer (insuffisance de preuve scientifique) ;
- Le grade C correspond à un accord professionnel avec absence de preuve scientifique (cas unique, séries de patients sans groupes contrôlés...).

Argumentaire

■ Généralités sur les pathologies psychiatriques pour lesquelles les antidépresseurs sont efficaces

● Maladie dépressive

La maladie dépressive constitue un problème majeur de santé publique du fait de sa fréquence, de ses consé-

Recommandations et références pour la prescription des antidépresseurs

- La prescription d'un médicament antidépresseur doit reposer sur une évaluation clinique soigneuse afin de distinguer les pathologies dépressives caractérisées nécessitant un traitement spécifique et les symptômes dépressifs isolés, souvent transitoires, qui ne justifient pas obligatoirement une mesure thérapeutique médicamenteuse.
- Les antidépresseurs sont indiqués dans les épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés par l'acuité et la multiplicité des symptômes, leur durée et leur caractère invalidant.
- Un traitement antidépresseur ne doit pas être changé pour cause d'inefficacité avant une durée de prescription de deux à trois semaines à posologie dite efficace (sauf en cas d'aggravation).
- Un traitement antidépresseur ne doit pas être interrompu dès la disparition des symptômes dépressifs. Il est démontré que la poursuite du traitement pendant quatre à six mois (traitement de consolidation) réduit le risque de rechute.
- Un traitement antidépresseur doit être interrompu progressivement afin de prévenir tout risque de réactions de sevrage.
- Le traitement prophylactique des récurrences (traitement au long cours sur plusieurs années) est justifié chez des patients qui ont eu au moins deux ou trois épisodes dépressifs.
- La voie intraveineuse est réservée à l'usage hospitalier.
- Chez le sujet de plus de 70 ans, la posologie initiale recommandée pour la plupart des antidépresseurs est en moyenne de la moitié de celle préconisée chez l'adulte. La posologie devra être réévaluée régulièrement au cours du traitement.

— Une rémission partielle correspond à une période pendant laquelle est observée une amélioration d'un niveau tel que l'individu n'a plus les critères symptomatiques nécessaires pour que soit retenu le diagnostic d'épisode dépressif majeur tout en conservant certains symptômes de la maladie.

— Une rémission complète est une période durant laquelle est observée une amélioration d'une qualité suffisante pour que l'individu soit considéré comme asymptomatique.

— La guérison est une rémission complète pendant une durée suffisante (en théorie égale ou supérieure à six mois).

— La rechute se définit par la réapparition de symptômes dépressifs avant la guérison. Une rechute survient dans le cours évolutif d'un même épisode pathologique (de l'ordre de quelques mois).

— La récurrence (ou récurrence) correspond à la réapparition d'un nouvel épisode dépressif après guérison du précédent.

La nécessité de prendre en compte une symptomatologie résiduelle éventuelle voire certains remaniements de la personnalité consécutifs à l'épisode dépressif est évidente. Diverses études ont montré une fréquence élevée de manifestations telles que anxiété, troubles du sommeil, perte d'initiative, modification du caractère après disparition de la pathologie dépressive. Les modalités thérapeutiques de ces « cicatrices » n'ont pas été systématiquement étudiées. L'usage est généralement de recourir à une thérapie purement symptomatique et à une aide psychologique.

● Trouble obsessionnel compulsif

Les limites du trouble obsessionnel compulsif sont mal établies : de la psychonévrose obsessionnelle grave à la personnalité obsessionnelle, il existe divers degrés de symptomatologie obsessionnelle et compulsive, de retentissement sur la vie privée et sociale. L'efficacité de certains antidépresseurs associés ou non à une psychothérapie est une donnée établie par des études à douze semaines le plus souvent ; cette efficacité est

limitée : réduction de 25 % des symptômes ou de leur intensité. La durée d'une telle chimiothérapie n'est pas définie : la chronicité du trouble laisse supposer qu'une poursuite du traitement médicamenteux efficace pendant plusieurs mois ou années est justifiée.

● Trouble panique

Le trouble panique est caractérisé par la répétition plurimensuelle de crises aiguës d'angoisse ou attaques de panique avec manifestations somatiques et psychiques souvent très bruyantes : palpitations, oppression thoracique, difficulté respiratoire, sensation de mort imminente... Ces attaques nécessitent l'utilisation d'une benzodiazépine au moment de l'accès. Certains antidépresseurs ont montré leur capacité de prévenir les crises d'angoisse aiguë lorsqu'ils sont prescrits au long cours (douze à dix-huit mois).

■ Présentation et classification des antidépresseurs commercialisés en France en 1995 (tableau I)

■ Indications

● Épisodes dépressifs majeurs

Tous les antidépresseurs ont obtenu de la commission d'AMM l'indication pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs caractérisés par l'intensité, la multiplicité, la durée des symptômes et leur caractère invalidant. Grade de recommandation = A (5-11).

● Trouble panique avec ou sans agoraphobie

En France, seule la clomipramine (Anafranil) possède cette indication (grade de recommandation = A) (12-16). Des travaux complémentaires sont nécessaires pour définir le niveau d'efficacité, la posologie et la durée de prescription des autres antidépresseurs dans cette indication. La communauté scientifique s'accorde pour reconnaître l'efficacité de certaines chimiothérapies antidépressives dans la prévention

des attaques de panique récurrentes. L'imipramine, la clomipramine, les IMAO de première génération, certains inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), certaines benzodiazépines (alprazolam) sont les produits les plus souvent cités dans la littérature internationale.

● Troubles obsessionnels compulsifs

En France deux produits possèdent cette indication : la clomipramine (Anafranil) et la fluoxétine (Prozac) (grade de recommandation = A) (17, 18). Plusieurs ISRS sont en cours d'étude dans cette indication.

● Prévention des récurrences des dépressions récurrentes

L'indication d'un traitement prophylactique des récurrences est admise lorsqu'il y a eu trois épisodes dépressifs, voire deux épisodes dans certaines situations : accès rapprochés, âge de début supérieur à 60 ans, intensité sévère des épisodes, antécédents familiaux de troubles thyroïdiens (grade de recommandation = A) (5, 10, 19-21). Cette propriété a été clairement démontrée pour l'imipramine, la fluoxétine et d'autres inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine prescrits au long cours. Elle est également évoquée pour l'amitriptyline et la maprotiline. La question est posée de savoir si cette indication est commune à toute la classe des antidépresseurs ou réservée à certaines molécules.

● Prévention des récurrences du trouble bipolaire

Le trouble bipolaire justifie systématiquement un traitement prophylactique en raison de la fréquence élevée des récurrences et des risques particulièrement graves inhérents aux accès maniaques et dépressifs. Dans le cadre d'une évolution bipolaire, l'efficacité prophylactique des thymorégulateurs (sels de lithium, carbamazépine) est clairement démontrée (grade de recommandation = A) (22). Les résultats d'une coprescription thymorégulateur et antidépresseur au long cours sont diversément appréciés : meilleure stabilité thymique ou risque accru de ré-

dite efficace peut être atteinte plus rapidement, voire prescrite d'emblée.

- Antidépresseurs non imipraminiques-non IMAO

Qu'il s'agisse d'ISRS, ou d'autres types de molécules (non IMAO, non imipraminique) la posologie requise peut être prescrite souvent d'emblée ou être atteinte rapidement (trois à quatre jours). Il y a cependant nécessité pour certains produits d'individualiser la prescription dans les limites d'une fourchette posologique qui peut aller de un à trois. Le dosage des concentrations plasmatiques est utile pour l'ajustement de la posologie de certains antidépresseurs, particulièrement chez le sujet âgé, en cas d'absence de réponse thérapeutique ou de mauvaise tolérance. Des fourchettes dites thérapeutiques ont été établies pour l'amitriptyline (80-250 ng/ml), la désipramine (125-300 ng/ml) et l'imipramine (150-250 ng/ml). Elles sont moins bien définies pour la clomipramine (plus de 700 ng/ml), la fluoxétine (200-700 ng/ml), la doxépine (150-250 ng/ml), la trimipramine (150-250 ng/ml), l'amoxapine (200-600 ng/ml) et la maprotiline (200-600 ng/ml). Ces fourchettes prennent aussi en compte les métabolites propres à certains antidépresseurs (10).

— *Traitement de consolidation*

Cette phase de traitement a pour objectif de réduire le risque de rechute, c'est-à-dire la réapparition des manifestations de l'épisode dépressif en cours de traitement. Il existe un consensus pour considérer que quatre mois de traitement en moyenne se justifient après disparition des symptômes dépressifs, c'est-à-dire après la phase initiale de traitement (grade de recommandation = A) (10). La posologie conseillée durant la phase de consolidation est la même que celle de la phase de traitement d'attaque (grade de recommandation = A) (10). En pratique, cette recommandation apparaît difficile à suivre lorsqu'il s'agit de produits imipraminiques : les effets indésirables imposent une réduction posologique pour que le traitement soit compatible avec une vie normale.

Au-delà de six mois, des symptômes « a minima » (symptômes résiduels) peuvent persister. L'usage montre qu'il peut être pertinent de poursuivre le traitement susceptible d'améliorer la qualité de vie et le fonctionnement social du sujet traité. Des études sont nécessaires pour évaluer les effets des médicaments antidépresseurs sur les symptômes résiduels, sur la qualité de vie, sur le niveau de fonctionnement global. Ces études devraient permettre de déterminer les posologies utiles et de comparer les bénéfices d'une chimiothérapie avec ceux d'une psychothérapie, par exemple.

— *Traitement de maintenance ou traitement prophylactique*

L'objectif d'un traitement de maintenance est de prévenir la survenue de nouveaux épisodes chez des patients à risque. Des études de maintenance ont été réalisées avec l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline, la fluoxétine, la paroxétine et d'autres produits non commercialisés. Elle ont été effectuées avec des posologies identiques à celles des traitements d'attaque : la question est posée de savoir si cela était pertinent ou si des posologies plus faibles auraient donné le même résultat dans cette situation. Une étude portant sur une population réduite de 20 déprimés (28) a montré une meilleure protection avec des posologies élevées, comparées avec des posologies moindres. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette donnée. Pour l'heure, la posologie conseillée est donc la même que celle utilisée durant la phase de traitement d'attaque (grade de recommandation = B). La durée du traitement varie en fonction du nombre d'épisodes dépressifs antérieurs (en moyenne quatre à cinq ans) (grade de recommandation = A) (10).

Dans les états dépressifs chroniques tels que la dysthymie (deux ans ou plus d'évolution), une étude a montré une efficacité des antidépresseurs à huit semaines (29) : il conviendrait de diligenter des études qui évaluent l'efficacité, la durée et la posologie des traitements antidépresseurs dans cette catégorie de trouble.

■ Évaluation de l'effet antidépresseur

● **Évaluation précoce de l'efficacité**

Les études d'évaluation d'efficacité ont montré que un tiers des patients traités par antidépresseur ne répondaient pas aux critères de guérison retenus pour une chimiothérapie antidépressive et que deux tiers avaient une amélioration de 50 % des symptômes au bout de six à huit semaines. La littérature scientifique fait mention de délais d'action prolongés, jusqu'à deux mois (grade de recommandation = A) (10). Le groupe d'experts s'accorde à constater que l'application d'une telle règle peut être difficile pour des patients suivis en ambulatoire. **Un minimum de deux à trois semaines de traitement à posologie active est nécessaire avant de conclure à une inefficacité et d'envisager un changement thérapeutique (sauf en cas d'aggravation).**

Une question peut être posée en ce qui concerne la stratégie à adopter lorsqu'il existe une amélioration insuffisante après six à huit semaines de traitement : faut-il augmenter la posologie, associer un autre produit ou changer d'antidépresseur ? Des études sont nécessaires pour répondre à ces interrogations. La durée du délai d'action reste discutée dans les cas de pathologie dépressive chronique ou complexifiée par une comorbidité. Un complément d'information serait apporté par des études contrôlées évaluant l'efficacité à long terme et la durée nécessaire des traitements antidépresseurs dans les dépressions chroniques, la plupart des études d'antidépresseurs portant sur de courtes durées de traitement (huit semaines au maximum).

● **Évaluation de l'effet prophylactique**

Cette évaluation doit tenir compte de plusieurs critères : fréquence, durée et intensité des épisodes, qualité et durée des intervalles libres. Un médicament est considéré comme un thymorégulateur efficace dès lors qu'il modifie un de ces paramètres.

par un nombre suffisant de grossesses documentées permet d'en affirmer le caractère peu ou pas tératogène.

— **Accouchement** : Des recommandations générales concernent les imipraminiques. Il est souhaitable de diminuer les posologies en fin de grossesse en raison des effets atropiniques de ces antidépresseurs. Une surveillance néonatale doit être instaurée (surveillance en particulier des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né).

— **Allaitement** : Aucune donnée ne permet de préférer un antidépresseur à un autre, ni d'affirmer une absence totale d'inconvénients pour l'enfant.

— **Sujets de plus de 70 ans** : Il importe de tenir compte des médications associées et des risques d'interactions, du terrain somatique. Certains antidépresseurs sont préférentiellement prescrits en raison de leur absence de contre-indications, de leur faible risque d'interactions médicamenteuses, de leur meilleure tolérance cardio-vasculaire et de l'absence d'effets anticholinergiques. La prescription pluri-médicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans a été évaluée par un groupe de travail de l'ANDEM (27).

● **Posologie et durée du traitement**

— *Traitement aigu (ou traitement d'attaque)*

Cette phase initiale de traitement fait l'objet d'un consensus : deux mois en moyenne sont nécessaires pour obtenir une disparition des symptômes (grade de recommandation = A) (10).

• *Imipraminiques*

En ambulatoire, la posologie doit être augmentée progressivement en tenant compte de la tolérance et en se donnant pour objectif d'atteindre la posologie conseillée (tableau III). Il peut être nécessaire chez certains patients de dépasser la limite supérieure conseillée. Il existe un consensus pour dire que des doses inférieures à 75 mg peuvent être efficaces. Il n'y a pas d'argument pharmacologique pour répartir en plu-

sieurs prises la dose quotidienne, la demi-vie des imipraminiques étant approximativement de vingt-quatre heures. La forme gouttes, en cas d'ingestion massive dans un but de suicide, est plus dangereuse en raison d'une résorption digestive plus rapide que celle des autres formes. La voie intraveineuse est réservée à l'usage hospitalier (AMM, fiche de transparence). Chez le sujet âgé, la posologie initiale recommandée est en moyenne de la moitié de celle préconisée chez l'adulte. Les textes

d'AMM et la fiche dite de transparence émanant de la Commission de transparence s'accordent à conseiller chez le sujet âgé une posologie réduite, habituellement de moitié.

• *IMAO*

Les IMAO classiques (iproniazide) doivent être prescrits à posologie très lentement progressive en tenant compte des précautions d'utilisation. Les IMAO sélectifs et réversibles (toloxatone, moclobémide) sont d'un maniement plus aisé, et la posologie

	Posologie quotidienne ¹
● Imipraminiques	
Amitriptyline	75-150 mg
Amoxapine	100-400 mg
Clomipramine	75-150 mg
Désipramine	75-150 mg
Dosulépine	75-150 mg
Doxépine	75-150 mg
Imipramine	75-150 mg
Maprotiline	75-150 mg
Opipramol	150-250 mg
Quinupramine	7,5-15 mg
Trimipramine	75-150 mg
● IMAO non sélectifs	
Iproniazide	25-150 mg
● IMAO sélectifs A	
Moclobémide	300-600 mg
Toloxatone	600 mg
● Non imipraminiques-non IMAO	
Amineptine	100-200 mg
Médifoxamine	150 mg
Miansérine	30-90 mg
Oxaflozane	15-30 mg
Tianeptine	37,5 mg
Viloxazine	200-600 mg
● ISRS	
Citalopram	20-60 mg
Fluoxétine	20-60 mg
Fluvoxamine	100-300 mg
Paroxétine	20-50 mg

Tableau III. Posologies des médicaments antidépresseurs.

Habituellement, les traitements débutent par la posologie minimale. La posologie maximale autorisée par l'AMM est indiquée. Seules les recommandations du dictionnaire Vidal sont à considérer, en cas d'imprécision.

indication en France : amitriptyline, clomipramine, imipramine. Cette prescription, possible à partir de l'âge de 6 ans, peut être envisagée pour des périodes de trois à six mois après évaluation des paramètres psychosociaux concomitants de l'énurésie. Un éventuel trouble organique sous-tendant le déficit des contrôles sphinctériens doit toujours être recherché avant la mise en œuvre d'un traitement par antidépresseur (24).

— *Troubles obsessionnels compulsifs*

Des études contrôlées ont démontré l'efficacité de la clomipramine. L'utilisation de fluoxétine reste contre-indiquée chez les enfants de moins de 15 ans du fait de l'absence d'étude. L'indication d'un traitement par clomipramine doit être réservée aux cas où les symptômes obsessionnels compulsifs sont durables et invalidants chez l'enfant.

En synthèse, tous les antidépresseurs possèdent l'indication « épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) » ; la commission d'AMM a accordé à certains antidépresseurs l'indication « épisodes dépressifs majeurs sévères chez les patients hospitalisés » (clomipramine, imipramine amitriptyline, maprotiline, désipramine, iproniazide, moclobémide, venlafaxine) ; certains antidépresseurs ont une indication (AMM) en dehors des troubles dépressifs.

■ Indications des médicaments antidépresseurs en dehors des troubles dépressifs (tableau II)

■ Modalités de prescription dans les états dépressifs

● **Choix de la molécule**

Le groupe de travail n'a pas identifié d'étude contrôlée montrant une molécule comme globalement plus efficace qu'une autre pour le traitement d'un épisode dépressif majeur.

Outre leur pouvoir thymo-analéptique, les antidépresseurs possèdent d'autres propriétés : sédatives, stimulantes, mixtes. Ces effets latéraux peuvent être d'autant plus utiles

qu'ils se manifestent dès les premiers jours de traitement. L'effet sédatif est bénéfique chez les déprimés anxieux et/ou insomniaques, et l'effet stimulant chez les déprimés les plus ralentis (accord professionnel fort).

La nature des effets biochimiques aigus (sérotoninergiques, catécholaminergiques, mixtes) d'un antidépresseur ne constitue pas un argument de choix de la molécule. Des études sont à l'évidence nécessaires pour confirmer ou infirmer certains présupposés tels que la possible corrélation entre certaines manifestations psychopathologiques et des anomalies biochimiques, par exemple : impulsivité, troubles obsessionnels compulsifs, toxicophilie et déficit sérotoninergique ; perte de l'initiative, ralentissement psychomoteur et déficit catécholaminergique. Il conviendrait de tester ces hypothèses par des études systématiques chez des déprimés atteints par ces manifestations.

L'efficacité supérieure de certaines molécules (imipraminiques en particulier) dans les formes graves de dépression n'a pas été prouvée de manière significative (c'est pourtant une notion retenue par certains prescripteurs). Une étude a montré la supériorité d'un imipraminique sur la fluoxétine (25). Dans les dépressions délirantes : l'électrochoc et l'association imipramine + neuroleptique ont été montrés comme efficaces (26). Les autres antidépresseurs seraient-ils efficaces dans les mêmes conditions (coprescription d'un neuroleptique) ? Cela justifie-t-il de

considérer que les antidépresseurs imipraminiques sont plus sûrs dans les états dépressifs atteignant un seuil élevé d'intensité ?

Les IMAO classiques (iproniazide) paraissent supérieurs aux tricycliques pour le traitement des dépressions dites atypiques (avec hypersomnie, hyperphagie, hyperréactivité à l'environnement) (10).

Le choix de l'antidépresseur peut être guidé par la qualité de la réponse au traitement lors des épisodes précédents ; il apparaît logique de prescrire le médicament qui était efficace au cours d'un précédent épisode ; cette recommandation évaluée à une force A par l'AHCPR reste discutable (10). Il n'a pas été démontré que l'action d'un médicament chez un parent du premier degré atteint du même trouble permette de prédire l'efficacité de ce médicament.

Outre les spécificités de la molécule et les caractéristiques de la maladie dépressive, le choix de la molécule est déterminé par les contre-indications de certains antidépresseurs (cf. Vidal), les maladies somatiques associées qui peuvent justifier des précautions d'emploi dues aux interactions médicamenteuses (cf. Vidal), les effets secondaires et certaines situations particulières :

— Grossesse : Pendant le premier trimestre de la grossesse, l'indication d'un traitement antidépresseur doit être systématiquement reconsidérée. Dans les cas où il y a nécessité de prescription, il peut être pertinent de choisir un antidépresseur imipraminique pour lequel le recul objectif

DCI	Indications
Amitriptyline	Algies rebelles Énurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue
Clomipramine	Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie Troubles obsessionnels compulsifs Énurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue
Imipramine	Algies rebelles Énurésie nocturne de l'enfant dans les cas où toute pathologie organique a été exclue
Fluoxétine	Troubles obsessionnels compulsifs

Tableau II. Indications des médicaments antidépresseurs en dehors des troubles dépressifs.

cidive maniaque ? Une telle coprescription est d'usage, particulièrement lorsque persistent des épisodes subdépessifs malgré le traitement thyromorégulateur. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de la coprescription et ses risques.

● **Indications chez l'enfant et chez l'adolescent**

— *Dépression chez l'enfant et l'adolescent*

Les études contrôlées n'ont pas apporté une preuve d'efficacité (23). Le groupe d'experts ne se prononce pas sur cette indication dans la mesure

où une conférence de consensus doit se dérouler à la fin de l'année 1995 sur le thème de la dépression de l'enfant.

— *Énurésie*

Il n'y a pas lieu de porter le diagnostic d'énurésie avant l'âge de 5 ans. Trois produits ont obtenu cette

DCI	Nom de commercialisation	Présentation
● Imipraminiques		
Amitriptyline	Élavil	cp 10 et 25 mg
Amitriptyline	Laroxyl	cp 25 et 50 mg, sol. buv. 4 % amp. IM, IV 50 mg
Amoxapine	Défanyl	cp 50 et 100 mg, sol. buv. 50 mg/ml
Clomipramine	Anafranil	cp 10, 25, 75 mg, amp. IM, IV 25 mg
Désipramine	Pertofran	cp 25 mg
Dosulépine	Prothiaden	gélules 25 mg, cp 75 mg
Doxépine	Quitaxon	cp 10 et 50 mg, amp. IM, IV 25 mg ; sol. buv. 1 goutte : 0,5 mg
Doxépine	Sinéquan	cp 10, 25, 50 mg
Imipramine	Tofranil	cp 10 et 25 mg, amp. IM 25 mg
Maprotiline	Ludiomil	cp 25 et 75 mg, sol. buv. 2 % amp. IV 25 mg
Opipramol	Insidon	cp 50 mg
Quinupramine	Kinupril	cp 2,5 et 7,5 mg, poudre IV : 2,5 mg
Trimipramine	Surmontil	cp 25 et 100 mg, amp. IM 25 mg ; sol. buv. 4 %, 1 goutte : 1 mg
● IMAO non sélectifs		
Iproniazide	Marsilid	cp 50 mg
● IMAO sélectifs A		
Moclobémide	Moclamine	cp 150 mg
Toloxatone	Humoryl	cp 200 mg
● Non imipraminiques-non IMAO		
Amineptine	Survector	cp 100 mg
Médifoxamine	Clédial	cp 50 mg
Miansérine	Athymil	cp 10, 30, 60 mg
Oxaflozane	Conflictan	sol. buv. : 1 goutte : 0,5 mg
Tianeptine	Stablon	cp 12,5 mg
Viloxazine	Vivalan	cp 100 et 300 mg, amp. IV 100 mg
● Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)		
Citalopram	Séropram	cp 20 mg
Fluoxétine	Prozac	gélules 20 mg, sol. buv. 20 mg/5 ml
Fluvoxamine	Floxyfral	cp 50 et 100 mg
Paroxétine	Deroxat	cp 20 mg
cp = comprimé ; amp. = ampoule ; sol. buv. = solution buvable		

Tableau I. Présentation et classification des antidépresseurs commercialisés en France en 1995.

■ Surveillance des effets indésirables

Certaines observations générales doivent être mentionnées :

- Il importe de ne pas prendre pour effet indésirable ce qui est symptôme de la dépression : ralentissement, anxiété, insomnie, constipation.

- Les effets indésirables, pour leur majorité, sont dose-dépendants.

- Ils sont souvent transitoires, lors de l'instauration du traitement ou après les augmentations de posologie.

En cas de nécessité d'un traitement prolongé, le choix s'oriente souvent vers un produit qui a peu d'effets indésirables à long terme. Une étude très complète a été publiée en 1994 (30). Elle a comparé en terme de profil de tolérance les imipraminiques avec les produits antidépresseurs de nouvelle génération. Seuls les produits commercialisés en France et mentionnés dans cette revue de la littérature ont été retenus dans le *tableau IV*. Cette évaluation de la tolérance est présentée à titre indicatif. Des informations complémentaires figurent dans le dictionnaire *Vidal*.

■ Modalités d'arrêt

Des manifestations de sevrage ont été décrites avec les antidépresseurs imipraminiques. Elles sont regroupées en quatre catégories :

- anxiété avec agitation et troubles digestifs, myalgies, céphalées ;
- troubles du sommeil ;
- syndrome extrapyramidal ou akathisie ;
- attaque de panique, voire idées délirantes ou réactions maniaques brèves.

La diminution de la posologie doit être progressive (grade de recommandation = A) (10). Cette mesure ne doit pas se limiter aux imipraminiques mais doit s'appliquer à l'ensemble des antidépresseurs (fiche de transparence).

■ Associations médicamenteuses

● Anxiolytiques

Cette association peut se justifier dans certains cas, en général en début de traitement, pour lutter contre les troubles anxieux et l'insomnie. Elle doit être ponctuelle afin d'éviter tout risque de dépendance (31).

● Hypnotiques

Un traitement hypnotique peut être conseillé les premiers jours du traitement antidépresseur en cas de troubles du sommeil (31).

● Neuroleptiques

L'association d'un neuroleptique peut être indiquée dans les formes sévères de dépression afin de diminuer le risque de passage à l'acte suicidaire au début du traitement antidépresseur (fiche de transparence). Il est classiquement conseillé de prescrire des doses modérées de neuroleptique sédatif. Cette pratique courante ne repose sur aucune donnée scientifique significative mais reste conseillée par le groupe d'experts. La coprescription antidépresseur et neuroleptique est justifiée dans les dépressions délirantes, les dépressions avec éléments psychotiques et dépressions sur des personnalités dites « *borderline* » (accord professionnel fort).

● Thymorégulateurs

Le maintien de l'antidépresseur qui a été efficace peut se justifier lorsque persistent des récurrences dépressives ou subdépressives chez des patients bipolaires traités par thymorégulateur.

Anti-dépresseur	Sédation	Insomnie	Effets anticholinergiques	Hypotension	Troubles du rythme	Troubles sexuels	Nausées
Amitriptyline	+++	0	+++	+++	oui	0	0
Clomipramine	++	0	+++	++	oui	++	++
Desipramine	+	+	+	+	oui	0	0
Doxépine	+++	0	++	+++	oui	0	0
Imipramine	++	0	++	++	oui	0	0
Trimipramine	+++	0	+++	++	oui	0	0
Amoxapine	++	0	+	++	rare	0	+
Citalopram	0	+	0	0	rare	++	++
Fluoxétine	0	++	0	0	rare	++	++
Fluvoxamine	0	++	0	0	rare	++	++
Maprotiline	++	0	+	++	oui	0	0
Miansérine	+++	0	0	0	rare	0	0
Paroxétine	0	++	0	0	rare	++	++

Tableau IV. Évaluation de la tolérance des antidépresseurs.

(D'après M.V. Rudorfer et coll. 1994) (30)

● **Coprescription de deux antidépresseurs**

La règle de la monothérapie a prévalu dans la littérature des dernières années et est quasiment devenue un dogme théorique, pourtant elle est contredite par la pratique. Préalablement, des études évaluant l'association de deux antidépresseurs avaient fourni des résultats contradictoires. L'association d'un deuxième antidépresseur à posologie efficace ne peut se justifier d'emblée lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif, ou en début de prescription d'un antidépresseur. Cette association peut néanmoins se discuter en cas de résistance thérapeutique ou d'efficacité insuffisante (grade de recommandation = C).

Tous les antidépresseurs possèdent des effets latéraux qui peuvent être utiles à des posologies basses à certains moments du traitement, par exemple hypnotique ou anxiolytique (accord professionnel fort). Il serait opportun de mettre en place des études comparant l'efficacité des antidépresseurs à faible posologie avec celle des benzodiazépines dans les troubles anxieux et certains types de troubles du sommeil.

L'utilisation conjointe d'un antidépresseur et d'un IMAO d'ancienne génération reste une contre-indication absolue. Une surveillance attentive doit être instaurée lors de l'association éventuelle d'un ISRS et d'un IMAO de nouvelle génération.

■ Stratégies thérapeutiques en cas de résistance au traitement antidépresseur

En cas de résistance au traitement antidépresseur, il convient de réévaluer attentivement l'ensemble de la pathologie, y compris le diagnostic et l'analyse du trouble. Beaucoup de dépressions sont faussement résistantes du fait d'une durée insuffisante de traitement, d'une posologie trop basse et surtout d'une mauvaise observance. Aucune étude ne mentionne des critères consensuels qui

permettent de définir la résistance à un traitement antidépresseur. Certains cliniciens se réfèrent : 1. au nombre de traitements antidépresseurs essayés : la résistance est dite relative lorsqu'un seul traitement antidépresseur a été prescrit, elle est dite absolue après l'échec de plusieurs traitements bien conduits pendant une durée suffisamment prolongée ; 2. à la qualité de la réponse thérapeutique : la résistance est dite totale lorsqu'il n'y a pas eu de modification de la symptomatologie, elle est dite partielle lorsque persistent certains symptômes dépressifs qui devraient normalement être améliorés par le traitement ; 3. à la durée de l'absence de réponse thérapeutique : six mois au minimum, deux ans au maximum.

Un bilan clinique et paraclinique permet de déterminer s'il existe des causes organiques (troubles vasculaires, maladie dégénérative, troubles endocriniens) et ou psychologiques (environnement défavorable, troubles de la personnalité) responsables de l'absence ou de la mauvaise réponse au traitement. Certains médicaments et substances toxiques (alcool) sont dépressogènes et peuvent, malgré un traitement antidépresseur bien conduit, favoriser la chronicisation de la maladie dépressive. Les mesures thérapeutiques proposées en cas de résistance (adjonctions de sels de lithium, de triiodothyronine, de L-thyroxine, d'un deuxième antidépresseur) s'appuient sur des résultats d'études en ouvert, sur des publications de cas cliniques et sur quelques études contrôlées portant sur des populations trop réduites de patients (grade de recommandation = B).

■ Modalités de prescription dans les troubles obsessionnels compulsifs

Une méta-analyse publiée en 1993 (17) conclut à l'intérêt de trois types de traitements dans les troubles obsessionnels compulsifs : thérapies comportementales, clomipramine et fluoxétine. L'activité anti-obsessionnelle de certains antidépresseurs est indépendante de l'effet antidépresseur proprement dit. Il est certaine-

ment licite de traiter les troubles obsessionnels associés à une symptomatologie dépressive préférentiellement par la clomipramine ou la fluoxétine (accord professionnel fort).

On ne dispose pas d'étude prospective qui permette d'évaluer le niveau de bénéfice thérapeutique dans les troubles obsessionnels compulsifs au-delà de douze semaines de traitement. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser la durée de traitement souhaitable, le niveau d'efficacité à long terme et les posologies adéquates. L'usage est de recourir à un traitement prolongé, à posologie élevée (jusqu'à 250 mg de clomipramine et 60 mg de fluoxétine) (accord professionnel fort).

Chez l'enfant et l'adolescent, des études contrôlées ont démontré l'efficacité de la clomipramine, comme chez l'adulte.

■ Modalités de prescription dans les troubles paniques

Certains antidépresseurs permettent une prévention du trouble panique. En France seule la clomipramine a obtenu cette indication. La posologie habituelle dans cette indication se situe entre 50 et 150 mg, avec nécessité d'une augmentation très progressive de la posologie. La durée de traitement conseillée se situe entre six et dix-huit mois, le plus souvent douze à dix-huit mois (grade de recommandation = A) (12). Il existe une meilleure protection en cas de traitement prolongé (douze à dix-huit mois) (15). Une réévaluation de l'état clinique et du traitement se justifie s'il n'y a pas eu d'amélioration au bout de six à huit semaines de traitement (15).

■ Modalités de prescription dans l'énurésie

Les posologies usuelles conseillées se situent entre 1 et 2 mg/kg/j d'amitriptyline, de clomipramine ou d'imipramine. La durée de prescription se limite à une période de trois à six mois. L'efficacité du traitement s'évalue au bout d'une semaine de traitement.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Recommandations pour la prise en charge de la douleur du cancer * chez l'adulte en médecine ambulatoire. (* Ce document aborde également la prise en charge de la douleur au cours du sida.) Paris, ANDEM, 1995, 150 p.
2. Agency for Health Care Policy and Research. Depression in primary care. Detection and diagnosis. Rockville, AHCPR, 1993, vol. 1, 124 p.
3. American Psychiatric Association. DSM IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, APA, 1994, 4th, 886 p.
4. Organisation mondiale de la santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Dixième révision. CIM-10. Genève, OMS, 1993, vol. 1, 1 335 p.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry* 1993; 150 (suppl.) : 1-26.
6. Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression. A meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol* 1994; 8 : 238-249.
7. Frank E, Karp JF, Rush AJ. Efficacy of treatments for major depression. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29 : 457-475.
8. Moller HJ, Fuger J, Kasper S. Efficacy of new generation antidepressants. Meta-analysis of imipramine-controlled studies. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27 : 215-223.
9. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, Mason J. Selective serotonin reuptake inhibitors. Meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ* 1993; 306 : 683-687.
10. Agency for Health Care Policy and Research. Depression in primary care. Treatment of major depression. Rockville, AHCPR, 1993, vol. 2, 175 p.
11. Workman EA, Short DD. Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression. A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 : 5-12.
12. Ballenger JC. Panic disorder. Efficacy of current treatments. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29 : 477-486.
13. Clum GA, Clum GA, Surls R. A meta-analysis of treatments for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61 : 317-326.
14. Cox BJ, Endler NS, Lee PS, Swinson RP. A meta-analysis of treatments for panic disorder with agoraphobia : imipramine, alprazolam, and in vivo exposure. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1992; 23 : 175-182.
15. National Institutes of Health. Panic. NIH Consensus Development. Bethesda, NIH, 1991, september 25-27, 24 p.
16. Wilkinson G, Balestrieri M, Ruggeri M, Bellantuono C. Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders. *Psychol Med* 1991; 21 : 991-998.
17. Cox BJ, Swinson RP, Morrison B, Lee PS. Clomipramine, fluoxetine, and behavior therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1993; 24 : 149-153.
18. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M. A double blind, placebo controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993; 3 : 143-152.
19. Hirschfeld RMA. Guidelines for the long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (suppl.) : 61-71.
20. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression.

J Clin Psychiatry 1991; 52 (suppl.) : S28-34.

21. Solomon DA, Bauer MS. Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16 : 515-540.
22. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Suivi des psychotiques. Problèmes soulevés par le traitement et le suivi au long cours des psychoses schizoéphréniques et manico-dépressives. Indications et surveillance d'un traitement par le lithium. In : Recommandations et références médicales. Paris, ANDEM, 1995; tome 2 : 169-191.
23. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression. A meta-analysis. *BMJ* 1995; 310 : 897-901.
24. Miller K, Atkin B, Moody ML. Drug therapy for nocturnal enuresis. Current treatment recommendations. *Drugs* 1992; 44 : 47-56.
25. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994; 151 : 1735-1739.
26. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Pedic F. Psychotic (delusional) depression. A meta-analysis of physical treatments. *J Affect Disord* 1992; 24 : 17-24.
27. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Prescription pluri-médicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans. Polypréscription : risques et règles qui en découlent. In : Recommandations et références médicales. Paris, ANDEM, 1995; tome 2 : 125-148.
28. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME et coll. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1993; 27 : 139-145.
29. Hellerstein DJ, Yanowitch P, Rosenthal J, Walker Samstag L, Maurer M, Kasch K et coll. A randomized double-blind study of fluoxetine versus placebo in the treatment of dysthymia. *Am J Psychiatry* 1994; 150 : 1169-1175.
30. Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ. Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants. *Drug Saf* 1994; 10 : 18-46.
31. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Prescription des hypnotiques et anxiolytiques. Règles de prescription en fonction de l'âge et précautions d'emploi. In : Recommandations et références médicales. Paris, ANDEM, 1995; tome 2 : 149-165.

BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE

- NIH releases consensus statement on panic disorder. *Am Fam Phys* 1992; 45 : 261-268.
- Diagnosis and treatment of depression in late life. The NIH Consensus Development Conference Statement. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29 : 87-100.
- The treatment of depression in primary care. Which treatments are effective in the management of depression in primary care? *Effective Health Care* 1993; march : 11 p.
- Moclobémide. Moclamine. *Rev Prescr* 1994; 15 : 246-248.
- Diagnostic et traitement de la dépression en médecine générale. *JAMA Ed Fr* 1994; 19 : 29-36.
- Depression, serious prevalent, detectable. *Patient Care* 1994; february : 30-63.
- Depression. A treatable medical condition. *Patient Care* 1994; february : 65-83.

- Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Abstr Clin Care Guidelines* 1995; 7 : 2-6.
- Paroxétine. Deroxat. *Rev Prescr* 1995; 15 : 404-407.
- Abshet J. Problem solving improved major depression in primary care. (Comment on Mynors-Wallis, *BMJ* 1995; 310 : 441-445). *ACP J Club* 1995; july/august : 12.
- Akiskal HS, Rosenthal TL, Haykal RF, Lemmi H, Rosenthal RH, Scott-Strauss A. Characterological depressions. Clinical and sleep EEG findings separating « subaffective dysthymias » from « character spectrum disorders ». *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37 : 777-783.
- American Medical Association. Drugs used in mood disorders. In : Drug evaluations. Annual 1995. Chicago, AMA, 1995 : 291-320.
- American Medical Association. Drugs used in other mental disorders. In : Drug evaluations. Annual 1995, Chicago, AMA, 1995 : 323-348.
- Anderson I. Place of tricyclics in depression of young people is not proved. *BMJ* 1995; 311 : 390.
- Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants : a meta-analysis. *BMJ* 1995; 310 : 1433-1438.
- Bakish D, Ravindran A, Hooper C, Lapiere Y. Psychopharmacological treatment response of patients with a DSM-III diagnosis of dysthymic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30 : 53-59.
- Ballenger JC. Medication discontinuation in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (suppl.) : 26-31.
- Bech P. Acute therapy of depression. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (suppl.) : 18-27.
- Bowman MA. The blues : now and forever more? *Arch Fam Med* 1995; 4 : 95-96.
- British Association for Psychopharmacology. Guidelines for treating depressive illness with antidepressants. *J Psychopharmacol* 1993; 7 : 19-23.
- Brown SL, Salive ME, Guralnik JM, Pahor M, Chapman DP, Blazer D. Antidepressant use in the elderly. Association with demographic characteristics health-related factors, and health care utilization. *J Clin Epidemiol* 1995; 48 : 445-453.
- Caillard V. Syndromes dépressifs et antidépresseurs. *Psychiatr Psychobiol* 1990; 5 : 355-362.
- Cameron OG. Guidelines for diagnosis and treatment of depression in patients with medical illness. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (suppl.) : 49-57.
- Conseil économique et social. Le suicide. Paris, Direction des Journaux officiels, 1993, 90 p.
- Cox BJ, Swinson RP, Lee PS. Meta-analysis of anxiety disorder treatment studies. (Letter). *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12 : 300-301.
- Crow SJ, Mitchell JE. Rational therapy of eating disorders. *Drugs* 1994; 48 : 372-379.
- Davis JM, Wang Z, Janicak PG. A quantitative analysis of clinical drug trials for the treatment of affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29 : 175-181.
- Eisenberg L. Treating depression and anxiety in the primary care setting. *Health Aff* 1992; 11 : 149-156.
- Freemantle N, Song F, Sheldon TA, Watson P, Mason JM, Long AF. Managing depression in primary care. *Qual Health Care* 1993; 2 : 58-62.
- Gram LF. Fluoxetine. *N Engl J Med* 1994; 331 : 1354-1361.
- Guze BH, Gitlin M. New antidepressants and the treatment of depression. *J Fam Pract* 1994; 38 : 49-57.
- Hale T, Cialdella P, Foulds RA, Nakielny J, Robertson MM, Katona CLE et coll. Effective and acceptable treatment for depression. (Letters). *BMJ* 1993; 306 : 1124-1126.

- Harrison G. New or old antidepressants ? *BMJ* 1994 ; 309 : 1280-1281.
- Henderson WA. New or old antidepressants ? (Letter). *BMJ* 1995 ; 310 : 600.
- Howland RH. Pharmacotherapy of dysthymia : a review. *J Clin Psychopharmacol* 1991 ; 11 : 83-92.
- James WA, Lippmann SB. Clomipramine for obsessive-compulsive disorder. Prescribing guidelines. *South Med J* 1991 ; 84 : 1243-1245.
- Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E, Simon GE, Bush T et coll. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995 ; 273 : 1026-1031.
- Katz IR. Drug treatment of depression in the frail elderly. Discussion of the NIH Consensus Development Conference on the diagnosis and treatment of depression in late life. *Psychopharmacol Bull* 1993 ; 29 : 101-108.
- Kellner CH, Nixon DW, Bernstein HJ. ECT-drug interactions : a review. *Psychopharmacol Bull* 1991 ; 27 : 595-609.
- Kim HR, Delva NJ, Lawson JS. Prophylactic medication for unipolar depressive illness. The place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication. *Can J Psychiatry* 1990 ; 35 : 107-114.
- Kocsis JH, Frances AJ, Voss C, Mann JJ, Mason BJ, Sweeney J. Imipramine treatment for chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 253-257.
- Le Pen C, Levy E, Ravily V, Beuzen JN, Meurgey F. The cost of treatment dropout in depression. A cost-benefit analysis of fluoxetine vs tricyclics. *J Affect Disord* 1994 ; 31 : 1-18.
- Lôo H, Poirier MF, Brochier T, Chauchot F, Galinowski A, Hartmann F et coll. Antidépresseurs. Données sur les propriétés pharmacocinétiques. Actions biochimiques. EMC Psychiatrie, 1995, 37860 B-73, 9 p.
- Lôo H, Poirier MF, Brochier T, Chauchot F, Galinowski A, Hartmann F et coll. Antidépresseurs. Prédiction de la réponse. Effets secondaires. Traitements au long cours. EMC Psychiatrie, 1995, 37860 B-72, 14 p.
- Lôo H, Poirier MF, Brochier T, Chauchot F, Galinowski A, Hartmann F et coll. Antidépresseurs. Caractéristiques. EMC Psychiatrie, 1995, 37860 B-71, 9 p.
- Lôo H, Poirier MF, Brochier T, Chauchot F, Galinowski A, Hartmann F et coll. Antidépresseurs. Historique. Classification. Propriétés pharmacologiques. Effets thérapeutiques et indications. EMC Psychiatrie, 1995, 37860 B-70, 12 p.
- Main DS, Lutz LJ, Barrett JE, Matthew J, Miller RS. The role of primary care clinician attitudes, beliefs, and training in the diagnosis and treatment of depression. *Arch Fam Med* 1993 ; 2 : 1061-1066.
- Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I et coll. Selective serotonin reuptake inhibitors : meta-analysis of discontinuation rates. *Int Clin Psychopharmacol* 1994 ; 9 : 47-53.
- Mynors-Wallis LM, Gath DH, Lloyd-Thomas AR, Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care (Comment on : abshet, *ACP J Club* 1995 ; july/august : 12). *BMJ* 1995 ; 310 : 441-445.
- National Institute of Mental Health, Office of Medical Applications of Research, National Institutes of Health. Treatment of panic disorder : consensus development conference consensus statement. *Abstr Clin Care Guidelines* 1992 ; july/august : 10-11.
- National Institutes of Health. Diagnosis and treatment of depression in late life. NIH Consensus Development Panel on depression in late life. *JAMA* 1992 ; 268 : 1018-1024.
- National Institutes of Health. Mood disorders : pharmacologic prevention of recurrences. Consensus Development Conference. Bethesda, NIH, 1984, 8 p.
- Nemeroff CB. Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J Clin Psychiatry* 1994 ; 55 (suppl.) : 3-15.
- O'Neil MF, Palacios JM, Artigas F. Antidepressant pharmacotherapy. An update on current clinical and neurochemical perspectives. *Curr Opin Invest Drugs* 1994 ; 3 : 25-34.
- Paykel ES, Priest RG. Recognition and management of depression practice. Consensus statement. *BMJ* 1992 ; 305 : 1198-1202.
- Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 1995 ; 166 : 424-443.
- Preskorn SH, Jerkovich GS. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants : phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 1990 ; 10 : 88-95.
- Reynolds CF. Treatment of depression in special populations. *J Clin Psychiatry* 1992 ; 53 (suppl.) : 45-53.
- Reynolds CF, Lebowitz BD, Schneider LS. Diagnosis and treatment of depression in late life. *Psychopharmacol Bull* 1993 ; 29 : 83-85.
- Roose SP, Glassman AH. Antidepressant choice in the patient with cardiac disease. Lessons from the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) studies. *J Clin Psychiatry* 1994 ; 55 (suppl. A) : 83-89.
- Rouillon F. Antidépresseurs au long cours. *Encephale* 1994 ; 20 : 291-293.
- Rudorfer MV, Potter WZ. Antidepressants. A comparative review of the clinical pharmacology and therapeutic use of the « newer » versus the « older » drugs. *Drugs* 1989 ; 37 : 713-738.
- Schatzberg AF. Recent developments in the acute somatic treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1992 ; 53 (suppl.) : 20-25.
- Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Rodriguez E, Scott P, Lave J. Applicability of clinical pharmacotherapy guidelines for major depression in primary care settings. *Arch Fam Med* 1995 ; 4 : 106-112.
- Scott AIF, Freeman CPL. Edinburgh primary care depression study. Treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *BMJ* 1992 ; 304 : 883-887.
- Simon GE, Vonkorff M. Recognition, management, and outcomes of depression in primary care. *Arch Fam Med* 1995 ; 4 : 99-105.
- Simons AD, Murphy GE, Levine JL, Wetzel RD. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Sustained improvement over one year. *Arch Gen Psychiatry* 1986 ; 43 : 43-48.
- Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995 ; 56 : 5-13.
- Solomon G. Cost-effective treatment of depression. (Letters). *JAMA* 1995 ; 273 : 1833-1834.
- Souza FGM, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression : a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1991 ; 158 : 666-675.
- Stewart A. Antidepressant pharmacotherapy : cost comparison of SSRIs and TCAs. *Br J Med Econ* 1994 ; 7 : 67-79.
- Sullivan MD. Depression and disability from chronic medical illness. *Eur J Public Health* 1995 ; 5 : 40-45.
- Van Kempen GMJ, Pearlman T, Karasu TB, Merriam AE, Glassman AH, Gelenberg AJ, Kupfer D. Practice guideline for adult major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 625-626. ■