

# ASPECTS PRATIQUES DE L'UTILISATION DES ANTIDÉPRESSEURS

W. Pitchot(1), M. Anseau(2), G. Franck(3)

## RESUME

*Les antidépresseurs peuvent être classés en fonction de leur structure chimique (tricycliques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase et de « seconde génération ») et de leur mécanisme d'action biochimique (inhibition du recaptage de la noradrénaline ou de la sérotonine). Cependant, pour le médecin praticien, l'indicateur thérapeutique repose essentiellement sur le spectre thérapeutique des antidépresseurs. Dans un but de clarté, nous proposons une représentation graphique du profil clinique des antidépresseurs commercialisés en Belgique selon un modèle « en étoile » comportant trois paramètres d'activité thérapeutique (antidépresseur, psychostimulant et anxiolytique) et trois paramètres d'effets indésirables (anticholinergique, sédatif et hypotenseur). Cet article aborde ensuite les effets secondaires ainsi que les contre-indications des antidépresseurs et se termine par différentes règles pratiques de prescription.*

## INTRODUCTION

Parmi les affections psychiatriques, la dépression est certainement la plus répandue. Lors d'une enquête récente réalisée en France, 19 % des personnes interrogées déclaraient avoir déjà « fait une dépression » (48). La dépression est aussi une maladie grave, non seulement par ses répercussions familiales, professionnelles et sociales mais également par le risque vital qui y est attaché. La dépression est à l'origine de la plupart des tentatives de suicide et des suicides.

Fréquente, potentiellement grave, mais curable, la dépression intéresse particulièrement le médecin praticien. Celui-ci est confronté quotidiennement avec le malade dépressif et éprouve souvent des difficultés dans l'abord psychothérapeutique et chimiothérapeutique de la dépression. Dans le cadre de cet article, nous ne développerons pas en détail les principes de prise en charge psychologique du patient déprimé. Rappelons cependant quelques règles essentielles.

Il faut prendre le malade déprimé au sérieux et le rassurer sur l'absence de maladie organique après avoir réalisé un examen clinique soigneux; lui expliquer qu'il est vraiment malade, que sa maladie s'appelle la dépression et que vous allez pouvoir l'aider à en sortir; ne jamais entrer dans le système que le malade entend journallement autour de lui et qui lui demande « de faire un effort ». L'état dépressif rend le malade incapable de faire cet effort et la répétition de ces « bons conseils » ne va faire que l'enfermer dans un sentiment d'impuissance d'une part, de culpabilité d'autre part. De la même façon, il n'est pas utile de démontrer au malade qu'il n'a aucune raison d'être déprimé. Ces démonstrations ne vont servir qu'à faire naître chez le malade un sentiment d'incompréhension. Au contraire, il faut évaluer avec le malade tout ce qui, dans sa vie actuelle, a un aspect positif et favoriser les activités au cours desquelles il se sent mieux. D'autre part, il faut valoriser tout ce que le malade est encore capable de faire et insister sur tous les progrès dans son comportement.

Devant un état dépressif important, un traitement médicamenteux est souvent nécessaire mais il est particulièrement difficile pour le non-spécialiste de choisir le médicament antidépresseur adapté à son patient déprimé.

C'est pourquoi nous envisageons dans cet article les bases rationnelles de l'utilisation des antidépresseurs en fonction de leur type.

(1) Aspirant-Spécialiste, (2) Spécialiste des Hôpitaux, (3) Professeur, Université de Liège, Service de Neuropsychiatrie.

## CLASSIFICATION DES ANTIDÉPRESSEURS

### A. Classification en fonction de la structure chimique

En fonction de leur origine chimique, les antidépresseurs peuvent être classés en 3 catégories (45) : les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et les antidépresseurs de « seconde génération ». Cette classification chimique a peu d'intérêt clinique. En effet, aucune corrélation claire n'est établie entre la structure chimique et le spectre thérapeutique (6).

### B. Classification en fonction du mécanisme d'action biochimique

Les antidépresseurs tricycliques inhibent le recaptage des monoamines (noradrénaline, sérotonine et dopamine) et augmentent dès lors la concentration en neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique (5, 91). Cependant, l'intensité de l'action sur les différentes monoamines varie selon les antidépresseurs. Certains d'entre eux possèdent, en effet, une spécificité d'action sur un type biochimique de dépression. Cliniquement, certains déprimés répondent plus favorablement à un antidépresseur agissant sur le système noradrénergique et d'autres à un antidépresseur à action sérotoninergique. Cette différenciation biochimique a actuellement un intérêt clinique limité devant les difficultés rencontrées pour apprécier l'importance et la nature du déficit biochimique à l'origine de la symptomatologie dépressive (89). Ceci explique le développement des recherches sur la mise au point de « marqueurs biologiques » sensibles et spécifiques de la dépression (5). Le clinicien dispose actuellement de tests neuroendocriniens et électrophysiologiques aidant à établir un pronostic thérapeutique :

- a) le test de freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par la dexaméthasone montrant chez environ la moitié des déprimés endogènes un échappement anormalement précoce de la sécrétion de cortisol (32);
- b) les tests à la clonidine et à l'apomorphine explorant respectivement le système noradrénergique et dopaminergique (5);
- c) l'étude de la modification des paramètres de sommeil, notamment, l'augmentation de la latence du sommeil paradoxal au cours des deux premières nuits de sommeil après une dose unique d'un médicament antidépresseur (41);

d) l'analyse de la variation contingente négative, signal électroencéphalographique amplifié enregistré entre des couples de stimuli, l'un avertisseur, l'autre exigeant une réponse motrice (78).

Cependant, la fiabilité de ces tests fait actuellement l'objet de recherches afin de préciser leur intérêt clinique.

Les IMAO inhibent la dégradation des monoamines par la monoamine-oxydase, augmentant ainsi la disponibilité en neurotransmetteurs au niveau des différentes voies monoaminergiques.

Les antidépresseurs « de seconde génération » n'ont pas de mécanisme d'action univoque. A l'instar des tricycliques, la plupart d'entre eux inhibent le recaptage des monoamines mais leur spécificité est plus élevée. Ainsi, la viloxazine (Vivalan®) inhibe préférentiellement le recaptage de la noradrénaline tandis que la trazodone (Trazolan®), la fluvoxamine (Floxyfral®) et la fluoxétine (Prozac®) sont des inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (6). La miansérine (Lerivon®, Serelan®) stimulerait les récepteurs alpha-2-noradrénergiques présynaptiques.

## INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Les antidépresseurs sont indiqués principalement dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs avec des signes d'endogénéité ou de mélancolie (selon la définition du DSM-III) (2), dans la prévention des épisodes dépres-

sifs récidivants et dans les troubles de panique (17, 47, 72). Ils sont également utilisés dans d'autres indications où leur efficacité est plus controversée : les dépressions non endogènes, les troubles obsessionnels (60, 91), l'anxiété généralisée, la boulimie (39, 58, 59), l'anorexie mentale (39), les migraines (43), les douleurs chroniques (43) et l'énurésie (64).

La réponse au traitement antidépresseur dépend de la précision diagnostique. Ainsi, la dépression réactionnelle répondra plus favorablement à une psychothérapie de soutien alors que la dépression mélancolique nécessitera un traitement médicamenteux, voire dans certains cas des électrochocs. Actuellement, le traitement antidépresseur est essentiellement basé sur la symptomatologie dépressive et sur la notion de symptôme-cible (75).

Le syndrome dépressif peut être subdivisé en 3 catégories de symptômes : l'humeur dépressive, l'anxiété et l'inhibition psychomotrice (89). De même, les antidépresseurs sont classés sur le plan clinique en fonction de leur action anxiolytique ou psychostimulante prédominante. Ainsi, les dépressions anxieuses et agitées présentant un risque suicidaire élevé bénéficieront d'un antidépresseur sédatif et les dépressions avec ralentissement psychomoteur requerront un antidépresseur désinhibiteur ou psychostimulant. Cette dichotomie thérapeutique est justifiée par la rapidité des manifestations anxiolytiques et psychostimulantes par rapport à l'amélioration de l'humeur dépressive qui nécessite souvent un délai supérieur à 2 semaines (6, 62). En effet, le traitement d'une dépression à potentiel suicidaire par un antidépresseur psychostimulant augmente le risque de passage à l'acte avant l'amélioration thymique (59).

Dans un but de clarté et de simplicité, Anseau et coll. ont mis au point une représentation graphique du spectre clinique des antidépresseurs (4, 8) (fig. 1).

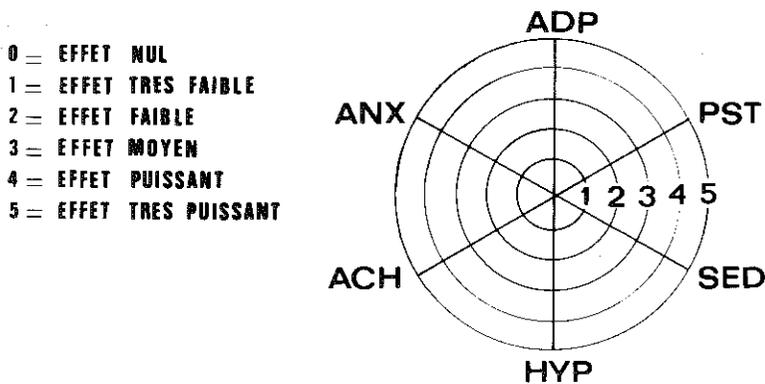


Fig. 1.  
Modèle « en étoile » pour l'évaluation de l'activité clinique des antidépresseurs selon six paramètres : antidépresseur (ADP), psychostimulant (PST), anxiolytique (ANX), anticholinergique (ACH), sédatif (SED) et hypotenseur (HYP).

Ce modèle « en étoile » comprend trois paramètres d'action thérapeutique :

- antidépresseur (ADP) : action sur l'humeur déprimée, incluant la tristesse et la diminution de l'élan vital;
- psychostimulant (PST) : action sur le ralentissement psychomoteur;
- anxiolytique (ANX) : action sur l'anxiété.

Ce modèle comprend également trois paramètres d'effets indésirables :

- les effets anticholinergiques (ACH);
- l'effet sédatif (SED);
- l'effet hypotenseur (HYP).

Chaque paramètre a été coté sur une échelle de 0 à 5 par 11 psychiatres habitués au traitement pharmacologique de la dépression. Cette évaluation a été réalisée par rapport à des substances de référence (cotées 5) : pour le paramètre antidépresseur, l'iproniazide (Marsilid®), 75 mg/j; pour

le paramètre psychotonique, la méthamphétamine (Pervitin®), 15 mg/j; pour le paramètre anxiolytique, le diazépam (Valium®), 20 mg/j; pour les effets anticholinergiques, l'atropine, 0,75 mg/j; pour l'effet hypotenseur, l'iproniazide (Marsilid®), 75 mg/j; et pour l'effet sédatif, le phénobarbital, 200 mg/j. Des effets indésirables particuliers à certains antidépresseurs sont mentionnés à côté de la figure 1 avec une cote de 0 à 5 selon leur importance et leur fréquence. Une version actualisée des « étoiles » des antidépresseurs commercialisés en Belgique est présentée à la fig. 2 (8).

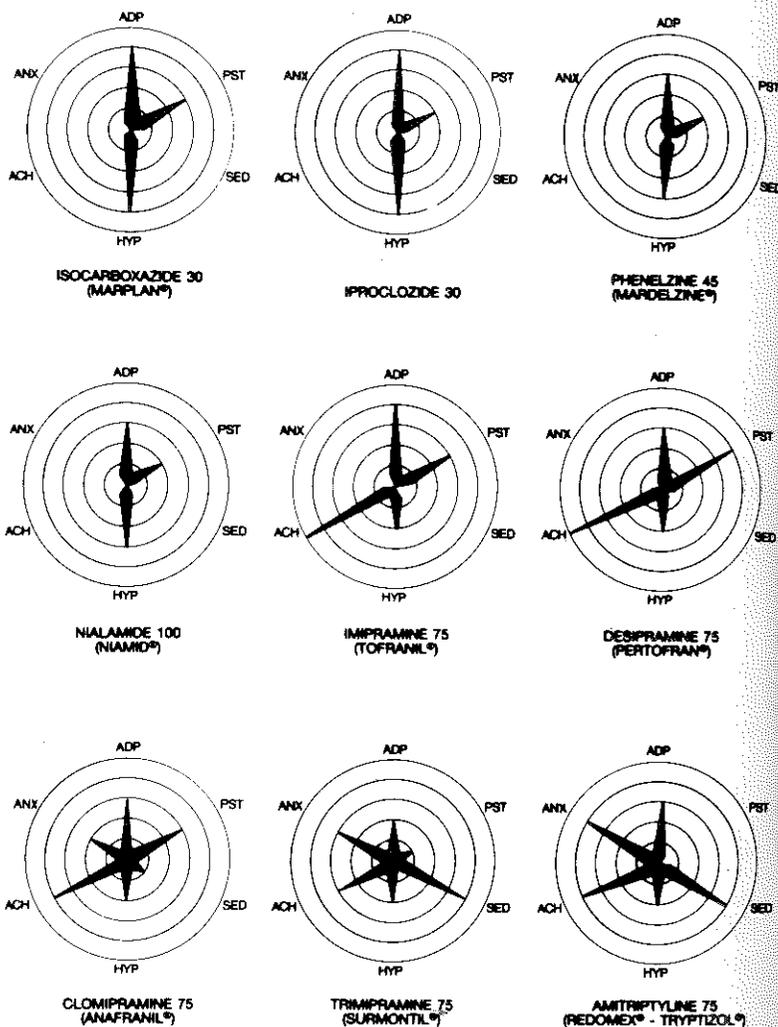


Fig. 2a.  
Représentation de la physionomie clinique des antidépresseurs commercialisés en Belgique selon six paramètres : antidépresseur (ADP), psychostimulant (PST), anxiolytique (ANX), anticholinergique (ACH), sédatif (SED) et hypotenseur (HYP). La dose journalière est mentionnée en mg.

L'indication thérapeutique se fonde sur les caractéristiques sémiologiques du tableau dépressif, la gravité et la durée de la symptomatologie, les antécédents personnels de dépression, une réponse antérieure favorable à un antidépresseur déterminé et les possibilités d'un traitement ambulatoire ou la nécessité d'une prise en charge en milieu hospitalier.

## EFFETS SECONDAIRES DES ANTIDÉPRESSEURS

L'utilisation rationnelle des médicaments antidépresseurs dans le traitement de la maladie dépressive implique non seulement une bonne connaissance des indications thérapeutiques, mais également des effets secondaires. Ceux-ci sont nombreux et résultent de l'interaction des anti-



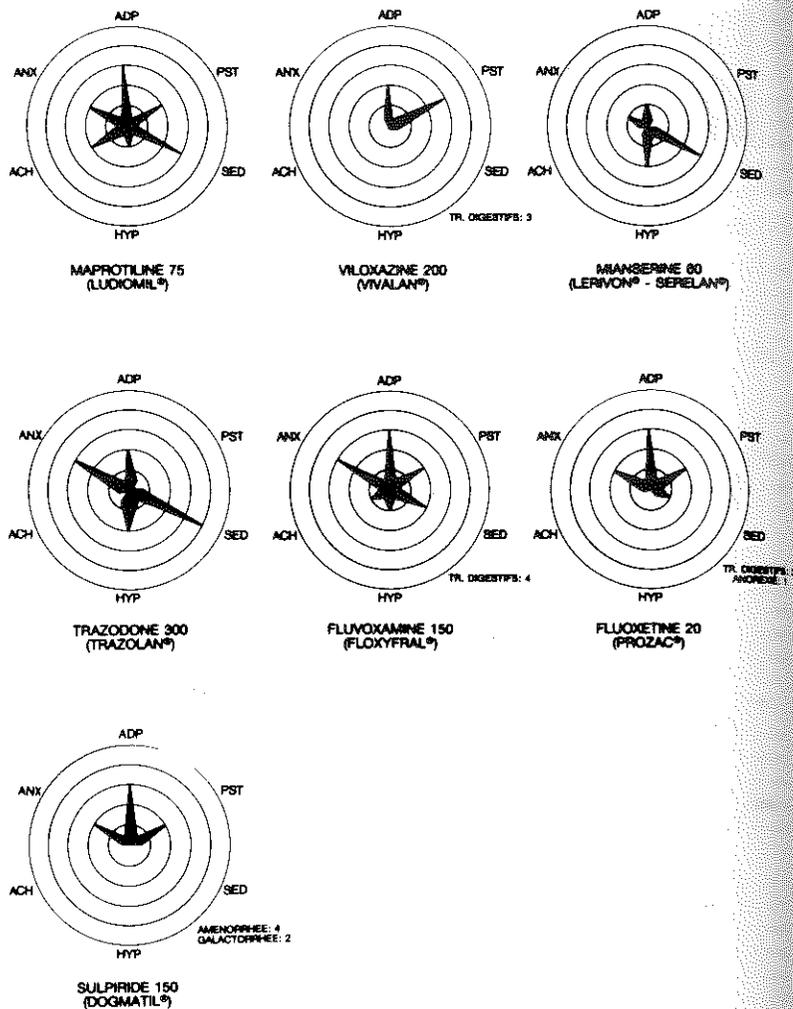


Fig. 2c.

- c) la vision floue due à l'effet mydriatique des tricycliques;
- d) les difficultés mictionnelles pouvant provoquer une rétention urinaire qui peut favoriser les infections et l'insuffisance rénale.

La vigilance s'impose chez les personnes âgées où le risque est plus élevé d'une évolution vers l'obstruction ou l'ileus paralytique (12).

Les effets anticholinergiques surviennent dès les premiers jours du traitement, bien avant l'amélioration thymique. Ils constituent l'une des causes principales de la faible compliance au traitement par tricycliques.

## 2. Effets cardio-vasculaires

Au niveau cardiaque, la conséquence principale de l'administration d'antidépresseurs tricycliques à des doses thérapeutiques est l'accélération du rythme (65). Cette tachycardie sinusale est fréquente et bien tolérée chez les sujets sans affection cardiaque préexistante. Elle est le simple reflet de l'effet atropinique des antidépresseurs tricycliques (55).

Les tricycliques sont également responsables de modifications des propriétés électrophysiologiques du cœur. Un électrocardiogramme réalisé chez un patient sous tricycliques montre un allongement de l'espace P-R (temps mis par l'influx sinusal pour traverser l'oreillette, le nœud auriculo-ventriculaire, le faisceau de His et atteindre le ventricule), un élargissement du complexe QRS proportionnel à la dose (9), une prolongation de l'inter-

valle Q-T (durée totale de dépolarisation et de repolarisation du ventricule) et parfois des altérations des phases terminales sous forme d'un aplatissement ou d'une inversion de l'onde T et d'un sous-décalage du segment S-T (65). Ces effets sont surtout marqués lors d'intoxications aiguës (19, 55). En fait, les conséquences cardio-vasculaires de doses toxiques d'antidépresseurs tricycliques sont proches de celles rencontrées lors d'intoxication avec des antiarythmiques de classe I tels que la quinidine (Longacor®), le disopyramide (Rythmodan®), la lidocaïne (Xylocaine®), la mexilétine (Mexitil®) démontrant ainsi les propriétés « quinidine-like » des tricycliques (30).

Des études réalisées chez l'animal ont suggéré que les tricycliques déprimaient la contractilité myocardique (65). Des effets inotropes négatifs attribués aux tricycliques ont également été observés chez l'homme et des cas de décompensation cardiaque aiguë ont été décrits chez des patients porteurs d'une affection cardiaque traités par tricycliques (88). Ces effets peuvent aussi se rencontrer aux doses thérapeutiques sur un terrain cardio-vasculaire prédisposant (antécédents d'infarctus, trouble du rythme, décompensation cardiaque).

En pratique clinique, l'effet secondaire cardio-vasculaire le plus important est l'apparition d'une hypotension orthostatique (68, 76). Celle-ci est retrouvée chez environ 20 % des patients traités par tricycliques, avec une chute de pression supérieure à 25 mmHg (35) et nécessite l'arrêt du traitement chez un quart de ces patients (54). Différentes études montrent que des doses importantes de tricycliques sont responsables d'anomalies dans le fonctionnement des réflexes cardiaques identiques à celles observées lors de neuropathies sévères du système autonome comme dans le diabète, la porphyrie ou l'insuffisance rénale (49). Différents facteurs prédisposent à cette hypotension :

- a) la présence d'une maladie cardio-vasculaire;
- b) l'emploi simultané de médicaments susceptibles de diminuer la pression artérielle (antihypertenseurs, neuroleptiques);
- c) l'existence d'une hypotension orthostatique préexistante;
- d) le type d'antidépresseur utilisé (75).

Les conclusions pratiques sont les suivantes (67) :

- a) des doses normales d'antidépresseurs tricycliques ne sont pas associées à un risque plus élevé d'apparition de troubles du rythme ou de conduction;
- b) une prudence particulière s'impose chez les patients présentant des troubles de conduction importants, notamment un bloc de branche bilatéral, un bloc de branche avec prolongation de l'espace P-R, un bloc de branche alternant, ainsi que les blocs auriculo-ventriculaires du second et du troisième degré (68);
- c) le clinicien doit tenir compte des facteurs prédisposant à l'hypotension orthostatique et arrêter le traitement si une intolérance tensionnelle se manifeste chez une personne âgée ou un porteur d'une affection cardiaque.

### 3. Troubles neurologiques

L'effet neurologique le plus fréquent est un tremblement, fin des extrémités, perturbant l'écriture et l'exécution de tâches délicates (45, 89). Ce tremblement induit par les tricycliques peut parfois être amélioré par un  $\beta$ -bloquant, le propranolol (Inderal®) mais avec le danger d'aggraver l'hypotension.

Les études chez l'animal ont démontré que pratiquement tous les antidépresseurs tricycliques sont capables d'abaisser le seuil convulsif et d'induire une crise d'épilepsie (89). Des convulsions ont en effet été rap-

portées chez des patients traités par antidépresseurs tricycliques (80, 81). L'incidence de cet effet secondaire semble être, selon les auteurs, de 1 à 4 % et peut-être inférieure à 0,5 % dans une population sans antécédents épileptiques (89). Le risque de voir survenir une crise convulsive au cours d'un traitement par antidépresseurs tricycliques est fonction de nombreux facteurs prédisposants. Ceux-ci incluent les antécédents familiaux d'épilepsie, les crises comitiales antérieures, les lésions cérébrales, l'athérosclérose, l'alcoolisme, un sevrage de barbituriques ou de benzodiazépines ou des antécédents de traitement par électrochocs (89). Chez les patients à risque, un suivi électroencéphalographique s'impose.

Un état confusionnel s'observe surtout chez les personnes âgées (21). Le patient âgé, en effet, est plus sensible aux effets anticholinergiques centraux des antidépresseurs tricycliques, particulièrement lorsqu'ils sont associés à des phénothiazines ou à des antiparkinsoniens.

De l'akathisie (impatience motrice des membres inférieurs) peut apparaître chez les patients sous tricycliques, surtout avec l'imipramine (Tofranil®) et la désipramine (Pertofran®) (92). Des myoclonies sont parfois rencontrées. Cependant, la plupart des auteurs les considèrent comme une complication rare du traitement par tricycliques (28).

#### 4. Effets sur le comportement et les fonctions cognitives

Le traitement d'un épisode dépressif par un antidépresseur est susceptible d'induire un virage maniaque ou hypomaniaque chez les patients bipolaires (34, 85). Cette évolution se rencontre plus fréquemment chez les répondeurs au traitement et semble corrélée au pouvoir antidépresseur du médicament (84). Les déprimés unipolaires (sans antécédents maniaques ou hypomaniaques) présentent un risque moindre de développer un virage maniaque (85). Cependant, les antidépresseurs restent le traitement principal de l'épisode dépressif tant chez les bipolaires que chez les unipolaires. Le rôle prophylactique du lithium sur le virage maniaque induit par les antidépresseurs doit encore être prouvé (61).

La maladie dépressive est souvent accompagnée d'une détérioration des fonctions cognitives comprenant les processus d'attention, de perception, de mémoire, d'apprentissage et de prise de décision (37, 59). Les tests psychomoteurs utilisés pour évaluer ces déficits voient leurs résultats s'améliorer proportionnellement à l'amélioration clinique. Cependant, certains antidépresseurs tels que l'imipramine (Tofranil®), l'amitriptyline (Redomex®, Tryptizo®), la miansérine (Lerivon®, Serelan®) sont associés à une aggravation plus nette du déficit cognitif (77). Les effets délétères de certains antidépresseurs sur les fonctions cognitives seraient en rapport avec leurs propriétés anticholinergiques (73). Une déficience du système cholinergique est d'ailleurs souvent incriminée pour expliquer les mauvais résultats obtenus par les personnes âgées ou les déments lors des épreuves psychomotrices (53). Ces deux groupes sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques centraux des antidépresseurs et peuvent présenter une accentuation du déficit cognitif, voire un état confusionnel (21).

La plupart des antidépresseurs sont susceptibles de précipiter le passage à l'acte suicidaire chez les patients à risque, par la levée de l'inhibition psychomotrice (23). Ce risque impose l'évaluation soigneuse du risque suicidaire dans le traitement ambulatoire des patients déprimés.

#### 5. Troubles métaboliques et endocriniens

Pratiquement tous les antidépresseurs tricycliques sont susceptibles d'entraîner un gain pondéral par un mécanisme mal élucidé (augmentation de l'appétit, rétention liquidienne ou action hypothalamique) (12). Des cas

exceptionnels d'hyponatrémie sont rapportés dans la littérature avec l'amitriptyline (Redomex<sup>®</sup>, Tryptizol<sup>®</sup>), la désipramine (Pertofran<sup>®</sup>) et la nortriptyline (Allegron<sup>®</sup>, Nortrilen<sup>®</sup>) (1).

#### 6. Toxicité dermatologique

La prévalence des réactions cutanées aux antidépresseurs est estimée à environ 4 % mais varie selon l'antidépresseur (82). Ainsi, le risque d'éruption cutanée allergique est plus élevé avec l'amitriptyline (Redomex<sup>®</sup>, Tryptizol<sup>®</sup>) comparé à l'imipramine (Tofranil<sup>®</sup>). Généralement, la toxicité dermatologique se manifeste sous forme d'un urticaire, d'une éruption exanthématique ou d'une réaction de photosensibilisation (12, 82).

#### 7. Troubles des fonctions sexuelles

Les antidépresseurs peuvent être responsables de perturbations des fonctions sexuelles : déficit de l'érection et de l'éjaculation ou diminution de la libido (17, 26, 52). Ces effets secondaires sont fréquents mais difficiles à distinguer des symptômes dépressifs. Ils peuvent jouer un rôle dans la compliance au traitement.

#### 8. Toxicité hématologique

Les effets secondaires hématologiques des tricycliques sont rares (89) : quelques cas ont été décrits de dyscrasies sanguines (agranulocytose, neutropénie (36), aplasie médullaire et hyperéosinophilie). Entre 1964 et 1981, 18 cas mortels de dyscrasie sanguine ont été rapportés avec l'amitriptyline (16). Cependant, la majorité de ces effets toxiques est réversible à l'arrêt du traitement (12).

#### 9. Toxicité hépatique

Le traitement au long cours par les tricycliques peut entraîner une élévation modérée et transitoire des enzymes hépatiques (30). Des cas d'hépatite (20) et de cholestase ont été décrits, exceptionnellement associés à une hyperéosinophilie (83) ou une agranulocytose (50).

Ces complications ne sont pas fréquentes et n'imposent pas de contrôle régulier de la fonction hépatique chez un sujet sans signe clinique car l'élévation des transaminases reste le plus souvent sans signification pratique.

### B. Les IMAO

#### 1. Effets cardio-vasculaires

Contrairement aux tricycliques, les IMAO ont peu d'influence sur le rythme cardiaque et aucune sur la conduction auriculo-ventriculaire (33). Le risque principal est représenté par l'hypotension, particulièrement l'hypotension orthostatique (33). Cet effet secondaire fréquent est l'inconvénient majeur de l'utilisation des IMAO dans le traitement de la dépression.

Il est essentiel d'informer le patient du risque d'hypotension et des moyens simples de contrôler les symptômes : passage lent de la position couchée à la position debout, se coucher ou s'asseoir à la moindre sensation lipothymique. De même, l'emploi de bas anti-stase ou la prise de suppléments sodés chez les patients sans décompensation cardiaque ou hypertension artérielle peuvent aider à réduire la fréquence des accès d'hypotension. En clinique, l'administration de petites doses de 9- $\alpha$ -fluorohydrocortisone donne de bons résultats (57). Cependant, il s'agit d'un minéralocorticoïde imposant un suivi cardiologique et électrolytique.

## 2. Toxicité hépatique

Les lésions hépatiques induites par les IMAO ont généralement un début insidieux avec de l'anorexie, de la faiblesse, des nausées et un ictère (90). Une insuffisance hépatique aiguë peut rarement se développer (74). Les transaminases s'élèvent à des taux 8 à 100 fois supérieures aux valeurs normales (90). L'ictère est habituel et le risque léthal est fonction de sa profondeur (90). Les lésions hépatiques se rencontraient dans 1 % des cas avec l'iproniazide (Marsilid®) avec une mortalité de 20 % (90). C'est d'ailleurs la raison pour laquelle cet IMAO a été retiré du marché au profit de produits moins hépatotoxiques. Le risque de développement d'une atteinte hépatique grave n'est pas négligeable et peut imposer un contrôle régulier de la biologie hépatique chez les patients traités par IMAO pendant plusieurs mois.

## 3. Autres effets secondaires des IMAO

Les IMAO peuvent être responsables d'autres effets secondaires dont certains sont identiques aux tricycliques.

a) Une hyperphagie et un gain pondéral sont souvent observés au cours du traitement par IMAO (79).

b) Par leur action sur la levée de l'inhibition psychomotrice, les IMAO peuvent favoriser le passage à l'acte suicidaire (79).

c) Les IMAO induisent parfois un virage maniaque ou hypomaniaque chez les déprimés bipolaires (85). Cette exaltation de l'humeur est rarement rencontrée chez les déprimés unipolaires. Cependant, cet effet secondaire est plus fréquent lors du traitement par IMAO que par tricycliques.

d) Les patients traités par IMAO peuvent présenter des troubles des fonctions sexuelles, essentiellement un retard d'éjaculation (52).

e) Les œdèmes périphériques peuvent être également une complication du traitement par IMAO (79).

## C. Antidépresseurs « de seconde génération »

La différence essentielle entre les antidépresseurs classiques (IMAO, tricycliques) et les antidépresseurs de seconde génération se marque au niveau des effets secondaires et de la toxicité. Le profil clinique des nouveaux antidépresseurs est différent mais leur caractéristique commune est d'être dépourvu d'effets secondaires importants (3, 10, 66). Ils possèdent moins de propriétés anticholinergiques (10), une plus grande sécurité lors d'intoxication aiguë (19), induisent peu d'altération de la fonction cardiaque (67) et peu de modification du seuil convulsif (13, 46). Cependant, ces antidépresseurs ont souvent comme inconvénient de provoquer des troubles digestifs qui se traduisent essentiellement par des nausées, des vomissements voire des douleurs abdominales (6, 13). La viloxazine (Vivalan®) est parfois à l'origine de crises migraineuses (13). La trazodone (Trazolan®) et la miansérine (Lerivon®) possèdent des propriétés sédatives importantes; de plus, quelques cas de priapisme ont été décrits avec la trazodone (Trazolan®). La maprotiline (Ludiomil®) est associée à une fréquence relativement élevée de crises d'épilepsie (13, 70).

## CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

### A. Tricycliques

Les contre-indications découlent des effets secondaires observés et sont essentiellement basées sur les propriétés anticholinergiques des dérivés tricycliques (27, 89).

1. Le glaucome à angle irido-cornéen fermé est une contre-indication absolue vu le risque élevé de poussées d'hypertension intraoculaire avec les médicaments anticholinergiques.

2. L'hypertrophie prostatique requiert une prudence particulière et doit être recherchée chez l'homme âgé avant le traitement. Les antidépresseurs tricycliques peuvent en effet occasionner une dysurie ou une rétention urinaire aiguë.

3. Les affections cardio-vasculaires contre-indiquent le traitement par tricycliques dans les cas de troubles du rythme, de troubles de conduction et d'infarctus récent (67).

4. Les patients épileptiques peuvent être traités par les tricycliques mais doivent être suivis par le plan électroencéphalographique et clinique après une mise au point précise du traitement anticomitial. Cependant, de nombreux anticonvulsivants possèdent une action inductrice enzymatique hépatique et peuvent dès lors abaisser le taux plasmatique de l'antidépresseur associé (65).

5. La détérioration intellectuelle liée à l'âge ou à une maladie cérébrale évolutive, notamment la maladie d'Alzheimer, est généralement accentuée par les antidépresseurs tricycliques qui, par leurs propriétés anticholinergiques, altèrent les fonctions cognitives (73).

6. Un nombre important de médicaments interagit avec les antidépresseurs tricycliques. Ceux-ci antagonisent les effets hypotenseurs de la clonidine (Catapressan®) (18), de la réserpine (Serpasil®) (17), de la guanéthidine (Ismeline®) (18) et de l' $\alpha$ -métyldopa (Aldomet®) (89). Les effets anticholinergiques et toxiques des antiparkinsoniens et des neuroleptiques ainsi que l'activité des sympathomimétiques sont potentialisés par les tricycliques. En outre, les processus de métabolisation des antidépresseurs tricycliques sont stimulés par les barbituriques, les contraceptifs oraux ou la cigarette et ralentis par les phénothiazines (12).

L'emploi des IMAO interdit l'administration conjointe de tricycliques. Une période d'arrêt de 2 semaines des IMAO s'impose avant le début d'un traitement par tricycliques. De même, un délai de 5 jours entre l'arrêt des tricycliques et la prise d'IMAO doit être respecté. Cependant, le danger de l'association entre les IMAO et les tricycliques a été exagéré. Seuls quelques cas isolés et mal documentés d'hyperthermie accompagnée de tachycardie et d'hypertension évoluant vers le coma et la mort ont été décrits dans la littérature au début de l'utilisation des antidépresseurs (43). Actuellement, cette association est utilisée en clinique dans les cas de dépression résistante aux IMAO seuls, à deux tricycliques à action biochimique différente et aux électrochocs (7, 86, 87). En fait, l'incidence des effets indésirables n'est pas supérieure à l'emploi séparé de ces médicaments.

## B. IMAO

Les IMAO requièrent peu de précaution sur le plan somatique.

1. Une atteinte hépatique sous forme de cirrhose, d'une hépatite virale ou toxique et d'une cholestase contre-indique formellement les IMAO.

2. La tendance à l'hypotension n'est pas une contre-indication absolue mais nécessite une surveillance médicale régulière, particulièrement chez les sujets âgés.

Les principales contre-indications au traitement par les IMAO sont d'ordre médicamenteux et alimentaire (89).

1. Les amines sympathomimétiques favorisent l'apparition de crises d'hypertension paroxystique (44); les vasopresseurs donnés par voie générale comme l'étiléfrine (Effortil®) ou administrés localement comme les gouttes nasales contenant de l'éphédrine doivent être évités (57).

2. Certains médicaments antihypertenseurs (réserpine, guanéthidine,  $\alpha$ -méthyl-dopa) associés aux IMAO peuvent être responsables de collapsus par potentialisation de l'effet hypotenseur de l'IMAO; cependant les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont sans danger.

3. Certains analgésiques de type morphinique comme la péthidine (Dolantine<sup>®</sup>) et le fentanyl (Fentanyl<sup>®</sup>) sont contre-indiqués.

4. Les amphétamines et autres anorexigènes dérivés sont proscrits en raison du risque de réactions hypertensives (89).

5. Les anesthésiques généraux ne sont pas contre-indiqués à condition de prévenir l'anesthésiste et que le traitement par IMAO soit installé depuis au moins 3 semaines (14).

En outre, les IMAO interfèrent avec le métabolisme de diverses substances médicamenteuses dans le sens d'une potentialisation des effets : corticoïdes (89), antiparkinsoniens (45), anticoagulants (89), insuline (24), phénothiazines (18). Les aliments contenant de la tyramine doivent être exclus du régime vu le risque de crises hypertensives graves. Les produits contre-indiqués sont essentiellement constitués par certaines boissons alcoolisées et les aliments fermentés (89).

Avec un respect scrupuleux des contre-indications, les IMAO peuvent être utilisés en toute sécurité. La compliance du patient demeure en fait l'obstacle majeur à la prescription des IMAO. En effet, 40 % des déprimés traités par IMAO ne suivent pas les restrictions alimentaires (15). Ceci explique la raison pour laquelle les IMAO sont essentiellement prescrits par le spécialiste souvent plus capable d'apprécier la compliance du patient.

## MODALITES PRATIQUES DU TRAITEMENT

Une anamnèse détaillée tant sur le plan psychiatrique que somatique et un examen clinique complet doivent précéder la prescription des antidépresseurs. Ceci permet de respecter les contre-indications du traitement pharmacologique de la dépression. Les complications des antidépresseurs sont ainsi considérablement réduites par la prise en compte des facteurs de risque.

L'efficacité du traitement médicamenteux de la dépression repose sur le respect de règles thérapeutiques essentielles (6, 64, 89).

1. La première règle consiste à utiliser, dans le cadre de l'indication thérapeutique, les antidépresseurs dont on connaît bien le spectre clinique (5).

2. Généralement, le traitement commence par une dose faible (de 25 à 50 mg pour les tricycliques). La posologie est alors progressivement augmentée (de 25 mg tous les 3 à 4 jours) en fonction de la tolérance du patient aux effets secondaires, jusqu'à une dose efficace généralement de l'ordre de 75 à 150 mg. L'adaptation de la posologie dépend de l'évolution clinique (89). Si après 3 à 4 semaines, aucune amélioration n'est constatée dans la symptomatologie dépressive, il peut être utile de vérifier le taux plasmatique de l'antidépresseur et d'ajuster la dose en fonction du résultat. Les personnes âgées requièrent habituellement une dose thérapeutique égale à la moitié de la posologie classiquement prescrite (31, 89).

Les antidépresseurs sont de préférence prescrits en une dose unique journalière soit le soir pour les antidépresseurs sédatifs comme l'amitriptyline (Redomex<sup>®</sup>, Tryptizol<sup>®</sup>) ou la doxépine (Sinequan<sup>®</sup>, Quitaxon<sup>®</sup>), soit le matin dans le cas des antidépresseurs psychostimulants comme la désipramine (Pertofran<sup>®</sup>) la viloxazine (Vivalan<sup>®</sup>) ou les IMAO (6).

3. Après la détermination de la dose minimale efficace la mieux tolérée, le traitement est maintenu pendant au moins 4 à 5 mois après le début de l'amélioration pour diminuer la fréquence et la sévérité des rechutes dépressives (40, 56, 62). Au cours de cette période, le patient doit être examiné régulièrement et les effets secondaires éventuels doivent être soigneusement évalués.

4. L'arrêt du traitement antidépresseur s'effectue progressivement en diminuant d'un comprimé toutes les 2 à 3 semaines. Au moindre signe de rechute, la dose doit être réajustée.

5. Les associations médicamenteuses sont déconseillées. Les hypnotiques sont souvent rendus inutiles par le choix d'antidépresseurs sédatifs (6). Les anxiolytiques peuvent être intéressants au début du traitement des dépressions anxieuses (22). Cependant, leur posologie doit être progressivement diminuée dès l'amélioration thymique (23). Cependant, les anxiolytiques peuvent parfois être efficaces en monothérapie dans les états anxio-dépressifs.

6. Tout traitement médicamenteux antidépresseur doit être associé à une psychothérapie (15, 69). Celle-ci est essentiellement supportive dans le cadre de la médecine générale ou d'un abord plus spécifique au cabinet du spécialiste. L'optique principale de la psychothérapie est l'écoute du patient. Celui-ci verbalise dans son entretien avec le médecin ses craintes, ses angoisses ou évalue les centres d'intérêt et les sources de plaisir qu'il conserve (6). Cette association renforce en outre la confiance du patient dans le choix thérapeutique de son médecin.

7. Approximativement, 30 % des déprimés majeurs ne répondent pas au traitement par antidépresseurs tricycliques (3). Devant un échec thérapeutique, il est préférable de changer de molécule au lieu d'associer des médicaments antidépresseurs dont on ignore le détail des interactions (6). Cependant, l'hospitalisation est une alternative à envisager devant les dépressions à haut risque suicidaire et le manque d'amélioration avec les traitements ambulatoires classiques. La prise en charge hospitalière permet un retrait parfois favorable du milieu familial et social. Elle autorise également par l'entourage médical et infirmier l'emploi de doses plus élevées d'antidépresseurs, de la voie parentérale, d'association d'antidépresseurs tricycliques et IMAO ou, dans les cas particulièrement graves, la réalisation d'électrochocs sous anesthésie générale et curarisation.

## CONCLUSION

Le traitement médicamenteux de la dépression est compliqué et parfois décevant. Le maximum d'efficacité est obtenu par le respect des règles de prescription. L'utilisation rationnelle des antidépresseurs repose sur l'indication exacte du traitement, sur le choix du médicament le mieux adapté et sur le suivi psychologique et somatique. Un traitement est en effet maintenu en fonction du rapport risque/bénéfice de la chimiothérapie. Ainsi les effets secondaires doivent être évalués régulièrement. L'apparition d'effets latéraux est souvent responsable des problèmes de compliance au traitement.

Les antidépresseurs existent actuellement depuis plus de 30 ans et occupent une place majeure dans le traitement de la dépression. Les nouvelles molécules ont une plus grande spécificité d'action biochimique mais leur efficacité thérapeutique est souvent inférieure aux antidépresseurs classiques. L'intérêt essentiel des antidépresseurs « de seconde génération » est leur faible toxicité. Ils sont utilisés essentiellement chez les personnes âgées et lors de contre-indications aux tricycliques ou aux IMAO.

Dans l'attente de nouveaux antidépresseurs d'efficacité supérieure, l'avenir se situe dans l'augmentation de la précision de l'indication thérapeutique par la mise au point de « marqueurs biologiques » spécifiques du déficit biochimique à la base de la symptomatologie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ABBOTT, R., LEWISTON, M. — Hyponatremia due to antidepressant medications. *Ann. emerg. Med.*, 1983, **12**, 708-710.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. — *Diagnostic and statistical manual*. 3rd ed. American Psychiatric Association, Washington D. C., 1980.
3. ANANTH, J. — New antidepressants. *Comp. Psychiat.*, 1983, **24**, 116-124.
4. ANSSEAU, M., DIRICQ, St., BATAILLE, M., BREULET, M., CERFONTAINE, J. L., COLLARD, J., COUTEAUX, F., DUFRASNE, M., FRAIPONT, J., GERNAY, P., TROISFONTAINES, B., BOBON, D. — Une physiologie comparée originale de l'activité clinique des antidépresseurs. *Acta psychiat. belg.*, 1985, **85**, 644-661.
5. ANSSEAU, M. — Les marqueurs biologiques de la dépression. *Rev. méd. Liège*, 1986, **41**, 349-360.
6. ANSSEAU, M. — Les antidépresseurs. *Louvain méd.*, 1987, **106**, 581-591.
7. ANSSEAU, M., DOUMONT, A., THIRY, D. — Les tabous ont la vie longue... A propos de l'association IMAO-tricycliques. *Feuill. psychiat. Liège*, 1982, **15**, 5-6.
8. ANSSEAU, M. — Les antidépresseurs. *Méd. Hyg.*, 1988, **46**, 2314-2321.
9. BAILEY, D. N., VAN DYKE, C., LANGOU, R., JATLOW, P. — Tricyclic antidepressants : plasma levels and clinical findings in overdose. *Amer. J. Psychiat.*, 1978, **135**, 1325-1328.
10. BALLINGER, B. R., FEELY, J. — Antidepressants. *Brit. med. J.*, 1983, **286**, 1885-1887.
11. BISCOS-GARREAU, M., GIRARD, M. — Risques et bénéfices comparés des médicaments. Problèmes méthodologiques. *Encéphale*, 1988, **14**, 365-369.
12. BLACKWELL, B. — Adverse effects of antidepressant drugs. Part 1 : Monoamine oxidase inhibitors and tricyclics. *Drugs*, 1981, **21**, 201-213.
13. BLACKWELL, B. — Adverse effects of antidepressant drugs. Part 2 : Second generation antidepressants and rational decision making in antidepressant therapy. *Drugs*, 1981, **21**, 273-282.
14. BLOM-PEETERS, L., LARBUISSON, R., LAMY, M. — Inhibiteurs de la monoamine oxydase et anesthésie. *Rev. méd. Liège*, 1988, **43**, 51-56.
15. CLARY, C., SCHWEIZER, E. — Treatment of MAOI hypertensive crisis with sublingual nifedipine. *J. clin. Psychiat.*, 1987, **48**, 249-250.
16. CLINK, H. M. — Mianserin and blood dyscrasias. *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1983, **15**, 2915-2935.
17. COOPER, A. J. — Antidepressant medication and sexual function. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1987, **7**, 120.
18. CRONE, P. — Erreurs thérapeutiques et toxicité. *Encéphale*, 1981, **7**, 499-506.
19. CRONE, P. — Antidepressant overdosage. *Drugs*, 1982, **23**, 431-461.
20. DANAN, G., BERNERAN, J., MOULLOT, X., DEGOTT, C., PESSAYRE, D. — Amitriptyline induced fulminant hepatitis. *Digestion*, 1984, **30**, 179-184.
21. DAVIES, R. K., TUCKER, G. J., HARROW, M., DETRE, T. P. — Confusional episodes and antidepressant medication. *Amer. J. Psychiat.*, 1971, **128**, 95-99.
22. ESCANDE, M., GRANIER, F., GIRARD, M. — Usage des benzodiazépines dans le traitement des dépressions. *Encéphale*, 1983, **9**, 2738-2773.
23. FEUERSTEIN, T. J., JACKISCH, R. — Why do some antidepressants promote suicide? *Psychopharmacology*, 1986, **90**, 422.
24. FRANÇOIS, G., MOISAN, D. — Antidépresseurs et anesthésie. *Encéphale*, 1975, **1**, 211-217.
25. FRASCHINA, B. — L'association psychothérapie - médicaments. Un traitement mixte psychothérapeutique-chimiothérapeutique. *Acta psychiat. belg.*, 1984, **84**, 50-64.
26. FRASER, A. R. — Sexual dysfunction following antidepressant drug therapy. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1984, **4**, 62-63.
27. GADA, M. T., PRADHAN, P. V., SHAH, C. P., BAGADIA, V. N. — Antidepressant drugs. *Psychopharmacol. Bull.*, 1984, **20**, 180-184.

28. GARVEY, M. J., TOLLEFSON, G. D. — Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch. gen. Psychiat.*, 1987, **44**, 265-272.
29. GELENBERG, A. J. — New antidepressant drugs: a clinical perspective. *Psychopharmacol. Bull.*, 1984, **20**, 291-294.
30. GENÈVE, J., LARREY, D., PESSAYRE, D., BENHAMOU, J. P. — Structure tricyclique des médicaments et hépatotoxicité. *Gastroentérol. clin. biol.*, 1987, **11**, 242-249.
31. GERNER, K. H. — Antidepressant selection in the elderly. *Psychosomatics*, 1984, **25**, 528-535.
32. GITLIN, M. J., GERNER, R. H. — The dexamethasone suppression test and response to somatic treatment: a review. *J. clin. Psychiat.*, 1986, **47**, 16-21.
33. GOLDMAN, L. S., ALEXANDER, R. D., LUCHINS, D. J. — Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants: comparison of their cardiovascular effects. *J. clin. Psychiat.*, 1986, **47**, 225-229.
34. HAGGERTY, J. J., JACKSON, R. — Mania following changes from trazodone to imipramine. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1985, **5**, 342-343.
35. HAYES, J. R., BERN, G. F., ROSEBAUM, A. H. — Incidence of orthostatic hypotension in patients with primary affective disorders treated with tricyclic antidepressants. *Mayo Clin. Proc.*, 1977, **52**, 509.
36. JOHNSON, N. McL., COPELAND, G. P., CLARKE, S. W. — Severe neutropenia and urticaria with antidepressant therapy. *Lancet*, 1976, **110**, 1357.
37. JOHNSTON, J. A., LINEBERRY, C. G., FRIEDEN, C. S. — Prevalence of psychosis, delusions, and hallucinations in clinical trials with bupropion. *Amer. J. Psychiat.*, 1986, **143**, 1192-1193.
38. KELLY, D., GUIRGUI, W., FROMMER, E., MITCHELL-HEGGS, N., SARGANT, W. — Treatment of phobic states with antidepressants. *Brit. J. Psychiat.*, 1970, **116**, 387-398.
39. KENNEDY, S. H., PIRAN, N., GARFINKEL, P. E. — Monoamine oxidase inhibitor therapy for anorexia nervosa and bulimia: a preliminary trial of isocarboxazid. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1985, **5**, 279-285.
40. KLEINMAN, I., ANANTH, J. — Tricyclic continuation and maintenance therapy in unipolar depression. *Psychosomatics*, 1981, **22**, 1030-1036.
41. KUPFER, D. J., THASE, M. E. — The use of the sleep laboratory in the diagnosis of affective disorders. *Psychiat. clin. N. Amer.*, 1983, **6**, 3-25.
42. LADER, M. — The problems of safety and compliance with conventional antidepressant drugs. *Acta psychiat. scand.*, 1983, **68**, (Suppl.), 91-95.
43. LAPLANE, D. — L'utilisation des tricycliques comme antalgiques. *Rev. Prat.*, 1979, **29**, 1593-1599.
44. LINET, L. S. — Mysterious MAOI hypertensive episodes. *J. clin. Psychiat.*, 1986, **47**, 563-566.
45. LEMPERIÈRE, Th., FELINE, A., GUTMANN, A., ADIS, J., PILATE, C. — *Psychiatrie de l'adulte*. Masson, Paris, 1987, 382-387.
46. LOO, H., PIAU, A., GALINOWSKI, A., OLIÉ, J. P. — Action épileptogène de la fluvoxamine: à propos d'un cas. *Encéphale*, 1987, **13**, 231-232.
47. LYDIARD, R. B. — Desipramine in agoraphobia with panic attacks: an open, fixed-dose study. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1987, **7**, 258-260.
48. MERMET, G. — *Francoscopie*. Larousse, Paris, 1985.
49. MIDDLETON, H. C., MAISEY, D. N., MILLS, Z. H. — Do antidepressants cause postural hypotension by blocking cardiovascular reflexes? *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1987, **31**, 647-653.
50. MILLER, M. — Neuropathy, agranulocytosis and hépatotoxicity following imipramine therapy. *Amer. J. Psychiat.*, 1963, **120**, 185-186.
51. MILLER, W. R. — Psychological deficit in depression. *Psychol. Bull.*, 1975, **82**, 238-260.
52. MITCHELL, J. E., PÖPKIN, M. K. — Antidepressant drug therapy and sexual dysfunction in men: a review. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1983, **3**, 76-80.
53. MONTGOMERY, S. A., MONTGOMERY, D. — Pharmacological prevention of suicidal behaviour. *J. aff. Dis.*, 1982, **4**, 291-298.
54. MULLER, O. F., GOODMAN, N., BELLET, S. — The hypotensive effect of imipramine hydrochloride in patients with cardiovascular disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, **2**, 300-307.
55. NORES, J. M., PERRUT, J. J., ROCHETTE, L. — Les manifestations cardiovasculaires des intoxications aiguës par les antidépresseurs. *Thérapie*, 1987, **42**, 555-558.
56. PESELOW, E. D., DUNNER, D. L., FIEVE, R. R., GULBENKIAN, G., DEUTSCH, S. I., KAUFMANN, M. — Maintenance treatment of unipolar depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 1981, **17**, 53-56.

57. POLLACK, M. H., ROSENBAUM, J. F. — Management of antidepressant induced side effects : a practical guide for the clinician. *J. clin. Psychiat.*, 1987, **48**, 3-8.
58. POPE, H. G., HUDSON, J. I., JONAS, J. M. — Antidepressant treatment of bulimia : preliminary experience and practical recommendations. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1983, **3**, 274-275.
59. POPE, H. G., HUDSON, J. I., JONAS, J. M., YURGELUN-TODD, D. — Antidepressant treatment of bulimia : a two-year following study. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1985, **5**, 320-327.
60. PRICE, L. H., GOODMAN, W. K., CHARNEY, D. S., RASMUSSEN, S. A., HENNIGER, G. R. — Treatment of severe obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine. *Amer. J. Psychiat.*, 1987, **144**, 1059-1061.
61. QUITKIN, F. M., KARN, J., RIFKIN, A., RAMOS-LORENZI, J. R., NAYAK, D. V. — Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients : a double-blind study. *Arch. gen. Psychiat.*, 1981, **38**, 902-907.
62. QUITKIN, F. Y., ROBKIŃ, J. G., ROSS, D., Mc GRATH, P. J. — Duration of antidepressant drug treatment. *Arch. gen. Psychiat.*, 1984, **41**, 238-245.
63. RHOADES, H. M., OVERALL, J. E. — Side effect potentials of different antipsychotic and antidepressant drugs. *Psychopharmacol. Bull.*, 1984, **20**, 83-87.
64. RICHARDSON, J. W., RICHELSON, E. — Antidepressants : a clinical update for medical practitioners. *Mayo Clin. Proc.*, 1984, **59**, 330-337.
65. RICHENS, A., NAWISHY, S., TRIMBLE, M. — Antidepressant drugs, convulsions and epilepsy. *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1983, **15**, 2953-2985.
66. ROBINSON, D. S. — Adverse reactions, toxicities and drug interactions of newer antidepressants : anticholinergic, sedative and other side effects. *Psychopharmacol. Bull.*, 1984, **20**, 280-290.
67. ROOS, J. C. — Cardiac effects of antidepressant drugs. Comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine. *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1983, **15**, 4395-4453.
68. ROOSE, S. P., GLASSMAN, A. H., GIARDINA, E. G. V., WALSH, B. T., WOODRING, S., BIGGER, J. T. — Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch. gen. Psychiat.*, 1987, **44**, 273-275.
69. ROTHSCHILD, A. J. — Combining treatments for depression. *Amer. J. Psychiat.*, 1982, **139**, 1521-1522.
70. SCHMIDT, L. G., GROHMANN, R., MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B., OCHSENFART, H., SCHÖNHÖFER, P. S. — Adverse drug reactions to first- and second-generation antidepressants : a critical evaluation of drug surveillance data. *Brit. J. Psychiat.*, 1986, **148**, 38-43.
71. SEPPÄLÄ, T., LINNOILA, M. — Effect of zimeldine and other antidepressants on skilled performance : a comprehensive review. *Acta psychiat. scand.*, 1983, **308** (Suppl.), 135-140.
72. SHEEHAN, D. V. — Tricyclic antidepressants in the treatment of panic and anxiety disorders. *Psychosomatics*, 1986, **26**, 10-16.
73. SMITH, C. M., SWASH, M. — Possible biochemical basis of memory disorder in Alzheimer disease. *Ann. Neurol.*, 1978, **3**, 471-473.
74. STRICKER, B. H., SPOELSTRA, P. — *Drug-induced hepato-injury. A comprehensive survey of the literature on adverse drug reactions up to January 1985.* Elsevier, Amsterdam, 1985, 275.
75. TATARELLI, R., GIRARDI, P., VELLA, G. — Les symptômes-cibles dans l'utilisation des antidépresseurs. *Encéphale*, 1984, **10**, 29-32.
76. TESAR, G. E., ROSENBAUM, J. F., BIRDERMAN, J., WEIBURG, J. B., POLLACK, M. H., GROSS, C. C., FALK, W. E., GASTFRIEND, D. R., ZWISKY, P. M., BOUCKOMS, A. — Orthostatic hypotension and antidepressant pharmacotherapy. *Psychopharmacol. Bull.*, 1987, **23**, 182-186.
77. THOMPSON, P. J., TRIMBLE, M. R. — Non-MAOI antidepressant drugs and cognitive functions : a review. *Psychol. Med.*, 1982, **12**, 539-548.
78. TIMSIT-BERTHIER, M., MANTANUS, H., ANSSEAU, M., DEVOITILLE, J. M., DAL MAS, A., LEGROS, J. J. — Contingent negative variation in major depressive patients. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1987, **40** (Suppl.), 762-771.
79. TIPTON, K. F. — Monoamine oxidase inhibitors as antidepressants, in TIPTON, D. F., YODIN, M. B. H., Ed, *Biochemical and pharmacological aspects of depression.* Taylor & Francis, London, 1989, 1-24.
80. TRIMBLE, M. R. — Non-monoamine oxidase inhibitor antidepressants and epilepsy : a review. *Epilepsia*, 1978, **19**, 241-250.
81. TRIMBLE, M. R. — New antidepressants and the seizure threshold. *Neuropharmacol.*, 1980, **19**, 1627-1628.
82. WARNOCK, J. K., KRIESEVICK, J. W. — Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Amer. J. Psychiat.*, 1988, **145**, 425-430.

83. WEAVER, G. A., PAWLINAC, D., DAVIS, J. S. — Hepatic sensitivity to imipramine. *Amer. J. digest. Dis.*, 1977, **22**, 551-553.
84. WEHR, T. A., GOODWIN, F. D. — Do antidepressants cause mania? *Psychopharmacol. Bull.*, 1987, **23**, 61-65.
85. WEHR, T. A., GOODWIN, F. K. — Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Amer. J. Psychiat.*, 1987, **144**, 1403-1411.
86. WHITE, K., RAZANI, J., SIMPSON, G., REBAL, R., SLOANE, R. B., O'LEARY, J., PALMER, R. — Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment : a controlled trial. *Psychopharmacol. Bull.*, 1982, **18**, 180-181.
87. WHITE, K., POSTOLE, T., BOYD, J. L. — Combined monoamine oxidase inhibitor-tricyclic antidepressant treatment : a pilot study. *Amer. J. Psychiat.*, 1980, **137**, 1422-1425.
88. WILLIAMS, R. B., SLERTER, C. —! Electrophysiological effects of imipramine on ovine cardiac Purkinje and ventricular muscle fibres. *Circulat. Res.*, 1980, **46**, 167-175.
89. ZARIFIAN, E., LOO, H. — *Les antidépresseurs. Aspects biologiques, cliniques et thérapeutiques.* Roche, Paris, 1982.
90. ZIMMERMAN, H. J., ISHAH, K. G. — The hepatic injury of monoamine oxidase inhibitors. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1987, **7**, 211-213.
91. ZOHAR, J., INSEL, T. R. — Obsessive-compulsive disorder : psychobiological approaches to diagnosis, treatment and pathophysiology. *Biol. Psychiat.*, 1987, **22**, 667-687.
92. ZUBENKO, G. S., COHEN, B. M., LIPINSKI, J. F. — Antidepressant-related akathisia. *J. clin. Psychopharmacol.*, 1987, **7**, 254-257.