

# RECOMMANDATIONS DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION

S. FUCHS (1), J. REGGERS (2) M. ANSSEAU (3)

**RÉSUMÉ :** La dépression est une maladie fréquente dont la prévalence sur la vie entière est estimée à environ 17 %; 25 % des patients risquent de développer une forme chronique. Le diagnostic et le traitement de la dépression sont encore loin d'être évidents. Cet article propose une revue de données actuelles permettant de définir les stratégies thérapeutiques dans la dépression recommandées par les conférences de consensus et les études basées sur l'Evidence-Based Medicine.

## INTRODUCTION

La dépression est une maladie sévère et fréquente dont les répercussions se marquent tant au niveau individuel qu'au niveau familial. Elle est associée à un haut risque de mortalité par suicide. Selon la National Comorbidity Survey (1), la prévalence sur la vie entière aux USA est de 17 % pour la dépression majeure. Deux études belges récentes ont montré que les prévalences sur la vie étaient beaucoup plus importantes : de 29 % (2) en province de Liège et de 22 % en province de Luxembourg (3).

Par ailleurs, la dépression est une maladie potentiellement chronique et récidivante; environ 15 à 20 % des patients présentant une dépression ont une évolution chronique et le risque s'accroît avec l'âge (4).

Cet article s'appuie sur les recommandations thérapeutiques établies d'une part, au travers des études reconnues par l'*Evidence-Based Medicine* et d'autre part, lors des diverses conférences de consensus.

## DIAGNOSTIC

Selon le DSM-IV (5) dans une approche diagnostique descriptive, opérationnelle et hiérarchisée, les troubles dépressifs sont classés dans les troubles de l'humeur. Le diagnostic repose essentiellement sur un changement d'humeur significatif par rapport à un état antérieur. Il est caractérisé par la présence d'une humeur dépressive et une diminution importante de l'intérêt ou du plaisir. La dépression se manifeste aussi à travers un ensemble symptomatique somatique (troubles du sommeil, de l'appétit, de la libido, du tonus) et psychologique spécifique (trouble de l'image de soi, impression d'avenir sans

## PRACTICE GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION

**SUMMARY :** Depression is a common psychiatric disorder with a lifetime prevalence estimated of 17 %. About 25 % of the patients develop chronic depression. Diagnosis and treatment are not easy to establish. The authors summarize the latest data on this topic, and suggest Guidelines based upon Consensus Conferences and Evidence-Based Medicine.

**KEYWORDS :** Depression - Treatment - Guideline

issue, culpabilité excessive, désir de mort, etc.) (tableau I).

TABLEAU I. CRITÈRES DSM-IV DU TROUBLE DÉPRESSIF.

Le diagnostic d'épisode dépressif majeur nécessite la présence d'au moins cinq symptômes parmi une liste de neuf pendant une période d'au moins deux semaines; ceux-ci doivent avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur.

Au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir :

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres.
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

Les troubles dépressifs peuvent être caractérisés selon différents critères.

1. *Critère de fréquence* : isolé ou récurrent (présence d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs distincts et séparés par une période d'au moins deux mois consécutifs).
2. *Critères de sévérité* : léger, moyen, sévère avec ou sans caractéristiques psychotiques (les caractéristiques psychotiques peuvent être congruentes ou non à l'humeur).
3. *Critères d'évolution* : rémission partielle, rémission complète ou chronique.
4. *Critères cliniques* : caractéristiques mélancoliques atypiques, catatoniques, psychotiques, saisonnières ou bipolaires.

## PRINCIPES DE BASE DU TRAITEMENT

### CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Le traitement de l'épisode dépressif doit être adapté à chaque patient en fonction d'une évaluation psychiatrique et somatique. En particulier, l'existence d'un autre trouble psychiatrique ou d'une comorbidité médicale générale doit être recherchée. D'autre part, l'existence d'idéation suicidaire et/ou le risque de passage à l'acte

(1) Assistant clinique, (2) Chercheur FRSM, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale.

suicidaire sont des facteurs primordiaux dans le choix du traitement.

Le traitement d'un épisode dépressif majeur s'articule principalement autour de deux grands axes thérapeutiques : les antidépresseurs et la psychothérapie.

#### LES ANTIDÉPRESSEURS

Lorsque le diagnostic d'épisode dépressif majeur est posé, un traitement antidépresseur sera prescrit dans la majorité des cas lors de la première consultation. Le choix de l'antidépresseur dépend de la nature de la symptomatologie, de la sévérité de l'épisode actuel, du risque de passage à l'acte suicidaire, de la réponse au traitement lors d'un épisode antérieur, du risque de récurrence, de l'existence d'un autre trouble psychiatrique associé ou de l'existence d'une comorbidité médicale associée (en raison notamment du risque d'interaction médicamenteuse lors de l'initiation du traitement). Outre ces facteurs, le choix d'un antidépresseur nécessite également une bonne connaissance de leurs effets secondaires et de leurs contre-indications; on sait en effet que la compliance au traitement est influencée par la survenue d'effets secondaires invalidants.

En raison de la diversité des facteurs influençant le choix thérapeutique, il n'existe pas de stratégie unique applicable à l'ensemble des patientes souffrant d'un épisode dépressif majeur.

Les antidépresseurs peuvent être regroupés en cinq grandes catégories : les tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRSs), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNS) et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la noradrénaline.

#### 1. Antidépresseurs tricycliques

Les effets secondaires liés à l'utilisation des tricycliques sont nombreux et résultent de leurs propriétés anticholinergiques, antiadrénergiques et antihistaminiques. Cependant, il existe une différence entre les amines secondaires (Pertofran®) qui sont mieux tolérées que les amines tertiaires (Redomex®, Anafranil®).

#### Effets secondaires

*Effets anticholinergiques* : ils représentent les effets secondaires les plus fréquentes et sont liés à l'action antimuscarinique des tricycliques. Ces effets se manifestent par : sécheresse de la bouche, constipation, vision floue (secondaire à une mydriase), difficultés mictionnelles.

Les effets anticholinergiques apparaissent dès l'initiation du traitement, leur tolérance est variable d'un individu à l'autre. Ils sont en grande partie responsables de la faible compliance au traitement par tricycliques.

*Effets cardio-vasculaires* : l'effet le plus important est l'apparition d'une hypotension orthostatique. Celle-ci peut être mal supportée, voire dangereuse, chez les personnes âgées ou les patients souffrant d'une affection cardiaque. Par ailleurs, les tricycliques sont responsables de modifications électrophysiologiques à l'ECG : allongement de l'espace P-R, élargissement du complexe QRS, prolongation de l'intervalle Q-T, altérations des phases terminales telles qu'un aplatissement ou une inversion de l'onde T. Ces effets sont surtout marqués lors d'une intoxication aiguë.

*Effets neurologiques* : l'effet le plus fréquent est un tremblement fin des extrémités; des myoclonies sont plus rarement observées. Par ailleurs, tous les antidépresseurs tricycliques sont susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène et d'entraîner des crises convulsives. Cependant, ce risque est influencé par l'existence de facteurs prédisposants : antécédents familiaux ou individuels de crise convulsive, antécédents de lésions cérébrales, abus ou sevrage d'alcool ou de substances sédatives. La sédation est un effet classique des tricycliques; elle se manifeste surtout le soir et participe à l'amélioration du sommeil. De plus, chez les personnes âgées qui sont particulièrement sensibles aux effets anticholinergiques centraux, les tricycliques peuvent être responsables d'un état confusionnel.

*Troubles métaboliques et endocriniens* : gain pondéral et troubles de la fonction sexuelle : déficit de l'érection ou de l'éjaculation, diminution de la libido.

*Contre-indications* (celles-ci découlent des effets secondaires décrits) : glaucome à angle irido-cornéen fermé, hypertrophie prostatique; les affections cardio-vasculaires (particulièrement les troubles de conduction et les troubles du rythme) la détérioration intellectuelle liée à l'âge ou à maladie évolutive comme la maladie d'Alzheimer. L'épilepsie est une contre-indication relative : l'emploi des tricycliques nécessite alors un suivi clinique et électroencéphalographique précis.

#### 2. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Il s'agit d'un groupe hétérogène sur le plan chimique et dont la propriété commune est d'inhiber de manière irréversible la monoamine oxydase. Les IMAOs sont surtout indiqués dans le

traitement de la dépression atypique : efficacité thérapeutique dans 55 à 75 % des cas contre 35 à 50 % pour les tricycliques (6).

#### *Effets secondaires*

*Effets cardio-vasculaires* : le risque le plus important est l'hypotension orthostatique.

*Toxicité hépatique* : l'utilisation d'IMAOs peut entraîner des lésions hépatiques pouvant se manifester par des nausées, de la faiblesse, de l'ictère et, biologiquement, par une élévation des transaminases (jusqu'à un taux de 8 à 100 fois supérieur aux valeurs normales).

*Autres effets secondaires* : une prise pondérale, des troubles de la fonction sexuelle avec essentiellement un retard d'éjaculation, des œdèmes des membres inférieurs, de la sédation, de la constipation et des vertiges sont aussi décrits.

*Contre-indications* : les IMAOs sont des antidépresseurs particulièrement efficaces mais leur prescription doit être réservée à des spécialistes en raison de leurs nombreuses contre-indications. Celles-ci proviennent essentiellement de leurs interactions diététiques et médicamenteuses pouvant entraîner des réactions hypertensives graves : les amines sympathicomimétiques, les antihypertenseurs (clonidine, alpha-méthyl-dopa, etc.), certains analgésiques morphiniques, les amphétamines et autre anorexigènes, les antidépresseurs tricycliques : un délai d'au moins deux semaines est nécessaire pour le passage d'un IMAO à un tricyclique tandis qu'il est d'au moins une semaine dans le cas inverse; les antiparkinsoniens comme la L-Dopa; l'alimentation doit être dépourvue de tyramine (les boissons alcoolisées, les aliments fermentés ou séchés - fromage, charcuteries, bière, vin, etc. - sont à éviter).

Remarque : le moclobémide (Aurorix®) est un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase de type A. Il n'entraîne pas de crises hypertensives majeures et ne nécessite pas de précautions diététiques.

### *3. Les Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine (ISRSs)*

Les ISRSs représentent la nouvelle génération des antidépresseurs. Leurs avantages sont liés à leur facilité d'utilisation, à leur faible toxicité en cas de surdosage et à leurs effets secondaires moindres. Ils agissent tous par une inhibition sélective de la recapture présynaptique de la sérotonine et ont peu d'effets antihistaminiques, anticholinergiques ou antiadrénergiques.

*Effets secondaires* : les principaux effets secondaires rencontrés avec les ISRSs sont des

troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées), de l'insomnie, de l'anxiété, de la nervosité, des troubles de la fonction sexuelle, de l'anorexie ou une prise de poids. Il existe peu de différences significatives entre les diverses molécules comprises dans cette classe. Les troubles du sommeil et la majoration de l'anxiété se rencontrent surtout avec la fluoxétine (Prozac®). Les troubles gastro-intestinaux sont plus marqués avec la sertraline (Serlain® : diarrhée) et la fluvoxamine (Floxyfral® : nausées, vomissement). Les troubles de la fonction sexuelle sont plus fréquents avec la proxétine, la fluoxétine et la sertraline.

*Contre-indication* : les ISRSs n'ont guère de contre-indication en dehors du danger de les associer avec un IMAO (risque de syndrome sérotoninergique).

### *4. Les Inhibiteurs du Recaptage de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNs)*

Le seul représentant de cette catégorie est la venlafaxine (Efexor®). Le mécanisme d'action varie en fonction de la dose prescrite : à faible dose (< 150 mg/j), la venlafaxine inhibe préférentiellement le recaptage de la sérotonine et agit donc comme un ISRS tandis qu'à plus haute dose (à partir de 150 mg/j), l'inhibition du recaptage de la noradrénaline devient significative (7). Rudolph et coll. démontrent qu'il existe pour la venlafaxine une relation entre la posologie et la réponse thérapeutique (8).

*Effets secondaires* : les principaux effets secondaires de la venlafaxine sont des nausées, des céphalées, de la somnolence, de l'anxiété, des effets anticholinergiques (sécheresse de bouche, constipation). Par ailleurs, la venlafaxine est susceptible d'entraîner une augmentation modérée de la pression artérielle diastolique. Des troubles de la fonction sexuelle sont également décrits. L'importance des effets secondaires varie également en fonction de la dose.

*Contre-indications* : il existe peu de contre-indications et d'interaction médicamenteuse à l'emploi de la venlafaxine. Cependant, on recommande de ne pas l'associer aux IMAO.

### *5. Les Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Noradrénaline*

La réboxétine (Edronax®) est le nouveau représentant de cette catégorie. La réboxétine a pour effets secondaires des nausées, de la constipation, de l'insomnie, de la sécheresse de bouche, de l'hypotension et des céphalées, mais ces effets sont susceptibles de diminuer avec le temps. Il n'existe guère de contre-indication.

## LES PSYCHOTHÉRAPIES

Il existe une grande diversité de psychothérapies décrites dans la littérature. Certaines sont plus fréquemment employées dans le traitement de la dépression : il s'agit des thérapies cognitivo-comportementales, des psychothérapies de soutien, les techniques de résolution de problème. Selon l'*AHCPR Depression Guidelines Panel* (9), les différentes psychothérapies ont une efficacité similaire : l'efficacité des thérapies cognitives est estimée à 46 %, l'efficacité des thérapies comportementales à 55 % et celle des psychothérapies de soutien à 52 %. Durant la phase aiguë, ces psychothérapies auraient une efficacité égale, voire légèrement supérieure aux psychothérapies psychodynamiques brèves (10).

## AUTRES POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES

- *Electroconvulsivothérapie* : le principe est d'induire des crises convulsives sous anesthésie générale dans un but thérapeutique.

*Les effets secondaires* les plus fréquents sont des céphalées, des douleurs musculaires, des troubles cognitifs caractérisés par des troubles mnésiques antérograde et rétrograde. Les troubles mnésiques régressent dans les semaines suivant la fin du traitement.

*Les contre-indications* sont l'insuffisance cardio-respiratoire, l'anévrysme artériel, l'infarctus myocardique récent, des troubles du rythme, une hypertension intracrânienne, une maladie emboligène ou un accident vasculaire cérébral récent (11).

- *Luminothérapie* (6) : elle est indiquée dans le traitement des dépressions avec caractéristiques saisonnières. Les effets secondaires potentiels sont des céphalées, de l'insomnie, de l'irritabilité. Cette technique est contre-indiquée chez les patients porteurs d'une affection oculaire.

- *Stimulations magnétiques transcrâniennes répétées* (Repetitive TMS) (12) : elles offrent une alternative prometteuse à l'électroconvulsivothérapie dans le traitement des dépressions majeures sévères, des épisodes dépressifs résistant au traitement car elles ne nécessitent pas d'anesthésie ou d'analgésie. Les effets secondaires possibles sont des crises convulsives, des céphalées; contrairement aux ECT, elles n'entraînent pas de troubles cognitifs. Les Repetitive TMS sont contre-indiquées chez les patients présentant des facteurs de risque de comitialité et présentent les mêmes contre-indications que les autres techniques utilisant des champs magnétiques.

## STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

## TRAITEMENT DE LA PHASE AIGÜE

Comme nous l'avons souligné précédemment, le traitement de la dépression s'articule selon deux axes principaux : l'approche psychothérapeutique et l'approche somatique comprenant les antidépresseurs et l'électroconvulsivothérapie.

Selon l'*American Psychiatric Association Practice Guidelines* (6), le meilleur traitement pour la plupart des patients souffrant d'un épisode dépressif majeur correspond à l'association d'un traitement antidépresseur à une psychothérapie. Les différentes approches psychothérapeutiques peuvent toutes être utiles dans les diverses formes de dépression et ont une efficacité similaires. Plus récemment, Thase et coll. (13), dans une "méga-analyse", ont démontré que les combinaisons thérapeutiques sont significativement plus efficaces que la psychothérapie seule dans le traitement des épisodes dépressifs sévères et dans les formes récurrentes de dépression. Dans les formes légères ou modérées, les deux approches, psychothérapeutique ou médicamenteuse, sont tout aussi efficaces (11, 14). Le choix sera orienté en fonction de l'importance des facteurs psychologiques impliqués dans l'étiologie de l'épisode actuel mais aussi en fonction de la préférence du patient.

D'après l'*AHCPR Depression Guidelines Panel* (9), un traitement antidépresseur doit être prescrit dès qu'il s'agit d'un épisode dépressif plus sévère. Les divers antidépresseurs ne diffèrent pas fondamentalement quant à leur efficacité mais bien quant à leurs effets secondaires. D'après la revue de la littérature (7, 14, 15), les antidépresseurs de nouvelle génération (ISRS, SNRI) sont aussi efficaces que les tricycliques à court terme mais leur efficacité serait supérieure à moyen et long terme en raison des effets secondaires moindres (7). Les IMAO ne constituent pas un choix de première intention (6) en dehors de certaines indications comme la dépression atypique où prédominent des symptômes anxieux ou neurovégétatifs. Dans cette indication, les IMAOs ont une efficacité supérieure aux tricycliques (6). D'après une étude réalisée par Spigset et Martenson (16), la venlafaxine aurait une efficacité supérieure aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et serait indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs sévères alors que les ISRS seraient préférés dans le traitement des épisodes dépressifs légers à modérés. Chez les patients présentant une affection médicale générale, en particulier un trouble de la fonction cardiaque,

ou présentant une sensibilité particulière aux effets anticholinergiques, les ISRSs constituent également un traitement de choix.

L'électroconvulsivothérapie (ECT) reste le traitement préconisé dans les épisodes dépressifs majeurs sévères avec caractéristiques psychotiques, mélancoliques, catatoniques, en présence de risques sévères de passage à l'acte suicidaire ou de troubles alimentaires de type anorexique menaçant dans l'immédiat la survie du patient. L'ECT est également indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs résistant aux antidépresseurs ou chez les patients qui ont répondu préférentiellement à ce type de traitement lors d'épisodes antérieurs (6).

Tous les antidépresseurs nécessitent un traitement de deux à trois semaines avant d'obtenir une amélioration significative de la symptomatologie (définie par une réduction d'au moins 50 % des symptômes). Une augmentation progressive des doses thérapeutiques permet de diminuer les risques d'apparition des effets secondaires, en particulier pour les antidépresseurs tricycliques et les IMAOs. La majorité des antidépresseurs sont prescrits en prise unique le soir pour les substances sédatives (ISRSs, tricycliques), le matin pour les substances psychostimulantes (fluoxétine, IMAOs).

Après un délai de 4 à 6 semaines, la réponse thérapeutique peut être considérée comme partielle si on observe une réduction de 25 % seulement de la symptomatologie. Dans ce cas, le choix thérapeutique ne doit pas être modifié mais la posologie doit être augmentée (10).

Si, après six à huit semaines de traitement, on n'observe pas d'amélioration clinique significative, l'épisode dépressif doit être considéré comme résistant au traitement, mais avant tout, il importe de vérifier la compliance du patient au traitement prescrit ou de réévaluer le trouble psychiatrique. Dans l'éventualité d'un épisode dépressif résistant au traitement, plusieurs stratégies sont proposées (6) : prescrire un autre antidépresseur non-IMAO avec un profil biochimique différent, prescrire un antidépresseur de type IMAO, adjoindre au traitement antidépresseur original du lithium.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Chez les patients présentant un premier épisode dépressif majeur et répondant significativement au traitement instauré, celui-ci doit être maintenu à la dose utilisée lors de la phase aiguë pendant un minimum de 16 à 20 semaines après l'apparition de la phase de rémission (6). L'arrêt précoce du traitement est associé à un risque

élevé de rechute dans le courant de la première année (> à 60 %) (17). Lors de l'arrêt du traitement antidépresseur, la dégression de la posologie doit être progressive. Il est souhaitable de poursuivre le suivi du patient après l'arrêt du traitement car la dépression peut être chronique ou récurrente. Après une cure d'électrochocs, l'effet thérapeutique sera maintenu par un traitement antidépresseur afin d'éviter une récurrence.

TRAITEMENT À LONG TERME

TABLEAU II. DURÉE DU TRAITEMENT.

Episode	Durée
Premier	6-9 mois
Second	4-5 ans
2 <sup>e</sup> avec complications	Définitivement
Troisième	Définitivement

Légende : Selon W. Pitchot (18)

L'AHCRP Depression Guideline Panel (9) recommande de maintenir le traitement pharmacologique pour les patients ayant présenté au moins deux épisodes dépressifs majeurs ou pour ceux présentant des facteurs de risque de récurrence (tableau II). Selon l'American Journal of Psychiatry (6), les facteurs favorisant le risque de récurrence sont : la persistance de symptômes dysthymiques après un épisode dépressif majeur, la présence d'un autre trouble psychiatrique (autre qu'un trouble de l'humeur), la coexistence d'une affection médicale générale ainsi que les antécédents d'épisodes dépressifs multiples (19) (tableau III).

Une étude réalisée par Kupfer et coll. en 1992 (20) préconise de maintenir le traitement antidépresseur pendant une période d'au moins cinq ans chez les patients ayant présenté au moins trois épisodes dépressifs, voire de le conserver indéfiniment.

TABLEAU III. INDICATIONS D'UN TRAITEMENT À VISÉE PRÉVENTIVE.

Dépression majeure chronique
Plusieurs épisodes dépressifs avec rechute rapide
Trois épisodes dépressifs ou plus
Existence de facteurs de risque de récurrence
Épisodes dépressifs sévères : avec caractéristiques psychotiques, avec T.S.

Légende : Selon J. Angst (21)

CONCLUSION

Les modalités thérapeutiques de la dépression sont multiples : psychothérapies, traitement antidépresseur, électroconvulsivothérapie. Il n'existe pas de stratégie unique; le choix thérapeutique et la durée du traitement sont différents en fonction de chaque patient et sont influencés par divers facteurs : la nature de la symptomatologie, la sévérité de l'épisode, le risque de passage à

l'acte suicidaire, la coexistence d'un autre trouble psychiatrique ou d'une affection médicale, l'âge du patient, le risque de récurrence, la réponse au traitement lors d'épisodes antérieurs, le désir du malade. Les stratégies thérapeutiques de la dépression majeure font l'objet d'un large consensus.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kessler RC, Mc Gonagle KA, Zao S, et al.— Lifetime and 12-months prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, **51**, 8-19.
2. Reggers J, Anseau M, Pull C.— *Lifetime prevalence of DSM-IV Psychiatric Disorders in Belgium, results from the Liège Study*. En préparation
3. Reggers J, Anseau M, Nickels J, Pull C.— *Lifetime Prevalence of DSM-IV Psychiatric Disorders in Belgium, Results from the Luxembourg Study*. En préparation
4. Hirschfeld RMA.— Guidelines for long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 1994, **55** (S12), 8-19.
5. American Psychiatric Association.— *Diagnostic and statistical manual of the mental disorders* (4<sup>th</sup> ed.). APA, Washington DC, 1994.
6. American Psychiatric Association.— Practice Guidelines for Major Depressive Disorder in Adults. *Am J Psychiatry*, 1993, **150** (S4).
7. Bech B.— Pharmacological treatment of depressive disorders : a review, in Maj J, Sartorius N (Eds), *Depressive disorders*. Wiley, Chichester, 1999, 89-127.
8. Rudolph RL, Fabre L, Feighner J, et al.— A randomised, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*, 1998, **59**, 116-122.
9. US Dept Health Human Services, Agency for Health Care Policy and Research.— *Clinical practice guidelines Number 5 : depression in primary care, vol. 2. Treatment of major depression*. AHCPH publication 93-0551, Rockville, Md, 1993.
10. Rush AJ, Thase ME.— Psychotherapies for depressive disorders : a review, in Maj J, Sartorius N (Eds), *Depressive disorders*. Wiley, Chichester, 1999, 162-206.
11. Léo H, deCarvalho W.— L'électroconvulsivothérapie, in Senon JL, Sechtter D, Richard D (Eds), *Thérapeutique psychiatrique*. Hermann Editeurs, Paris, 1995, 327-347.
12. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA.— Transcranial magnetic stimulation : applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, **56**, 300-311.
13. Thase M, Greenhouse J, Frank E et al.— Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, **54**, 1009-1015.
14. Schulberg HC, Katon WJ, Simon GE et al.— Best clinical practice : guidelines for managing major depression in primary medical care. *J Clin Psychiatry*, 1999, **60** (S7), 19-28.
15. Mulrow CD, Williaws JWJr, Chiquette E, et al.— Efficacy of newer medications for treating depression in primary patients. *Am J Med*, 2000, **108**, 54-64.
16. Spigset O, Martenson B.— Fortnightly review : drug treatment of depression. *BMJ*, 1999, **318**, 1188-1191.
17. Frank E, Prien RF, Jarrett RB et al.— Conceptualization and rationale for Consensus definitions of terms in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1991, **48**, 851-855.
18. Pitchot W.— Troubles affectifs, in Dierick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, deBuck R (Eds), *Manuel de Psychopharmacothérapie*. Academia Press, Gent, 1999, 182-225.
19. NIH.— National Institute of Health Conference Consensus Statement : Mood disorders : Pharmacological Prevention, NIH, 1984.
20. Kupfer D, Franck E, Perel J et al.— Five-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, **49**, 769-773.
21. Angst J.— Fortnightly review : a regular review of the long term follow-up of depression. *BMJ*, 1997, **315**, 1143-1146.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr S. Fusch, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU du Sart Tilman, B35, 4000 Liège.