

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

RECOMMANDATIONS

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	1
INTRODUCTION	1
1. GENERALITES SUR LES TROUBLES DEPRESSIFS ET ANXIEUX	1
1.1. Troubles dépressifs.....	1
1.2. Troubles anxieux.....	2
2. ANTIDEPRESSEURS COMMERCIALISES EN FRANCE	2
2.1. Différentes classes d'antidépresseurs et éléments de pharmacologie	2
2.2. Indications et non-indications.....	3
2.3. Bilan pré-thérapeutique.....	3
2.4. Posologie, dosages plasmatiques et voie d'administration	4
2.5. Tolérance	4
2.6. Arrêt du traitement	5
2.7. Information du patient	5
3. SPECIFICITES DES MODALITES DE PRESCRIPTION DANS LES EPISODES DEPRESSIFS MAJEURS, C'EST-A-DIRE CARACTERISES	6
3.1. Critères de choix de l'antidépresseur	6
3.2. Evaluation de l'efficacité	7
3.3. Evaluation de la tolérance.....	8
3.4. Associations médicamenteuses	8
3.5. Stratégies thérapeutiques en cas de réponse insuffisante.....	9
3.6. Stratégies thérapeutiques en cas de rechute ou de résistance au traitement antidépresseur	9
3.7. Durée du traitement	9
3.8. Spécificités liées à certains terrains particuliers	9
3.9. Comorbidités psychiatriques.....	11
3.10. Comorbidités somatiques	11
4. SPECIFICITES DES MODALITES DE PRESCRIPTION DANS LES TROUBLES ANXIEUX (TOC, TP, PS, TAG, ESPT)	11
4.1. Trouble obsessionnel compulsif (TOC)	11
4.2. Trouble panique (TP)	12
4.3. Phobie sociale ou Trouble anxiété sociale (PS)	12
4.4. Trouble anxieux généralisé (TAG).....	12
4.5. Etat de stress post-traumatique (ESPT)	13
CONCLUSION	13
ANNEXES	14
Annexe 1 - Définitions simples du trouble dépressif et autres troubles de l'humeur et du trouble anxieux caractérisé.....	15
Annexe 2 - Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé (DSM-IV-TR).....	16
Annexe 3 - Médicaments antidépresseurs commercialisés en France dans les épisodes dépressifs	16

AVANT-PROPOS

Les cadres nosographiques sur lesquels reposent les indications d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux sont issus du Manuel Statistique et Diagnostique des Troubles Mentaux, 4^{ème} version révisée (DSM-IV-TR). Par conséquent ces recommandations sont basées sur ces mêmes définitions nosographiques.

INTRODUCTION

L'objectif de ces recommandations est de mieux identifier les patients qui nécessitent un traitement antidépresseur et d'optimiser le bon usage de ces médicaments dans les troubles dépressifs et les troubles anxieux de l'adulte. Ces recommandations ne concernent pas l'enfant et l'adolescent. L'énurésie, la migraine, les troubles des conduites alimentaires ou les douleurs neuropathiques sont exclues de ces recommandations.

Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un aspect de la prise en charge des sujets présentant des troubles dépressifs ou anxieux. Les autres types de traitements qui peuvent leur être proposés sont essentiellement les prises en charge psychothérapeutiques et éventuellement d'autres traitements comme par exemple l'électroconvulsivothérapie pour les troubles dépressifs. Ces autres types de traitements ne seront qu'évoqués dans ces recommandations.

Si historiquement les antidépresseurs étaient des médicaments qui traitaient la dépression, leurs indications thérapeutiques ont été par la suite étendues à d'autres troubles, notamment les troubles anxieux.

Les travaux sont plus nombreux dans le domaine des troubles dépressifs que dans celui des troubles anxieux.

1. GENERALITES SUR LES TROUBLES DEPRESSIFS ET ANXIEUX¹

Le diagnostic d'un trouble dépressif ou anxieux et l'indication d'un traitement antidépresseur sont posés à l'issue d'un examen clinique systématique et non à partir d'une simple impression clinique. Cet examen permet de distinguer un *trouble* dépressif ou anxieux d'un ou plusieurs *symptômes* dépressifs ou anxieux qui n'atteignent pas le seuil de définition du trouble. Ainsi, l'existence de symptômes dépressifs ou anxieux au décours d'un événement de vie, aussi signifiant soit-il dans la vie du sujet (deuil, divorce, chômage...) ne suffit pas à poser un diagnostic de trouble dépressif ou anxieux.

L'évaluation du risque suicidaire doit être réalisée systématiquement à l'interrogatoire chez tout sujet présentant des symptômes dépressifs ou anxieux, même si le patient ne l'évoque pas spontanément. Cette évaluation peut nécessiter l'avis d'un spécialiste. Le risque suicidaire est plus élevé chez le jeune adulte et chez le sujet âgé que dans les autres segments de la population adulte².

1.1. TROUBLES DEPRESSIFS

L'entité pivot des troubles dépressifs est le trouble dépressif majeur unipolaire, qui est défini par la présence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)³, dans la vie d'un sujet, et par l'absence d'épisodes maniaques ou hypomaniaques.

¹ Des définitions simples des troubles dépressifs et autres troubles de l'humeur et du trouble anxieux caractérisé sont présentées en Annexe 1.

² Ces recommandations ne traitent pas de la prise en charge du risque suicidaire : cf. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. La crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge. Conférence de consensus, 19-20 octobre 2000. Paris: ANAES; 2000.

³ Le terme « majeur » n'est pas synonyme de sévérité ; il signifie que l'état dépressif correspond aux critères des classifications internationales actuelles. Les critères diagnostiques du DSM-IV-TR d'un épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé, sont présentés en Annexe 2.

Il existe différentes formes d'épisode dépressif majeur :

- *selon l'intensité : léger, modéré et sévère :*

L'appréciation de l'intensité des symptômes relève de l'évaluation clinique et éventuellement d'échelles validées. Elle est définie en fonction de l'évaluation du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs :

- Un épisode léger est défini par la présence de 5 symptômes dépressifs et d'une altération limitée du fonctionnement (social, professionnel...), ou d'un fonctionnement normal mais au prix d'efforts importants et inhabituels ;
 - Un épisode sévère est défini par la présence de 8 ou 9 symptômes dépressifs correspondant aux critères et d'une altération du fonctionnement nette et observable ;
 - Une intensité modérée est intermédiaire entre légère et sévère ;
- *selon l'existence de caractéristiques mélancoliques, éventuellement délirantes*, pour les épisodes d'intensité sévère.

Les modalités évolutives de l'épisode dépressif majeur sont les suivantes :

- *une rémission complète* correspond à une disparition des symptômes et à un retour à un fonctionnement normal ;
- *une rémission partielle* correspond à une amélioration telle que l'individu ne répond plus aux critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur, tout en conservant des symptômes dépressifs, nommés symptômes résiduels ;
- *un épisode dépressif résistant* est un épisode n'ayant pas répondu à deux traitements antidépresseurs successifs bien conduits, c'est-à-dire à posologie efficace pendant une durée de 4 à 6 semaines ;
- *une rechute* dépressive correspond, après amélioration, à la réapparition de symptômes dépressifs au cours du même épisode dépressif ;
- *une récurrence - ou récurrence - dépressive* correspond à la survenue d'un nouvel épisode dépressif, après rémission complète d'au moins 2 mois.

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

1.2. TROUBLES ANXIEUX

Les troubles anxieux caractérisés doivent être distingués de l'anxiété normale et des symptômes anxieux. Ils sont définis en fonction du nombre, de l'intensité et de la durée des symptômes, et par une souffrance émotionnelle ou un retentissement marqués sur la vie du patient.

Les troubles anxieux caractérisés décrits dans le DSM IV-TR comprennent notamment :

- le trouble obsessionnel compulsif (TOC),
- le trouble panique (TP) avec ou sans agoraphobie,
- l'agoraphobie sans antécédent de trouble panique,
- les phobies simples ou spécifiques,
- la phobie sociale (PS),
- le trouble anxieux généralisé (TAG)
- l'état de stress post-traumatique (ESPT).

2. ANTIDEPRESSEURS COMMERCIALISES EN FRANCE

2.1. DIFFERENTES CLASSES D'ANTIDEPRESSEURS ET ELEMENTS DE PHARMACOLOGIE

Les médicaments antidépresseurs sont répartis en cinq classes (cf. Annexe 3) :

- les imipraminiques, tricycliques ou non,
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS),
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN),
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), sélectifs ou non de la MAO-A,
- les « autres antidépresseurs » (de mécanisme pharmacologique différent).

2.2. INDICATIONS ET NON-INDICATIONS

Les indications des médicaments antidépresseurs sont limitées car ceux-ci n'ont fait la preuve de leur efficacité et de leur sécurité que dans des situations clairement définies.

- *Il est recommandé de ne pas traiter par antidépresseur :*
 - les symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés, à savoir : symptômes isolés ou en nombre insuffisant pour remplir les critères DSM ou durée des symptômes dépressifs inférieure à 15 jours ;
 - les épisodes dépressifs caractérisés mais d'intensité légère, sauf en cas d'échec des autres stratégies (cf. 2.7.).

Les antidépresseurs n'ont pas d'indication dans le trouble dysthymique, le trouble cyclothymique et le trouble de l'adaptation avec humeur dépressive.

- *Indications dans les troubles dépressifs majeurs unipolaires*

Le traitement d'un épisode dépressif majeur isolé comporte deux phases :

- la phase aiguë (traitement d'attaque), dont l'objectif est la rémission complète des symptômes ;
- la phase de consolidation, dont l'objectif est de prévenir la rechute de l'épisode.

En cas de trouble dépressif récurrent, s'ajoute une phase de maintenance, dont l'objectif est la prévention des récurrences (ou récurrences).

Ce traitement de maintenance est particulièrement indiqué dans le trouble dépressif majeur unipolaire chez les sujets ayant présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs au cours des 4 dernières années :

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

Il est rappelé que, dans le trouble bipolaire, la prévention de nouveaux épisodes est réalisée en première intention par un traitement thymorégulateur, et non par un antidépresseur seul.

Le plus souvent, la prescription d'un antidépresseur ne répond pas à l'urgence : il est utile de préparer le malade à cette prescription avec un nouveau rendez-vous quelques jours plus tard.

- *Dans les troubles anxieux*

Des symptômes anxieux isolés ou ne correspondant pas à un trouble anxieux caractérisé ne sont pas une indication à un traitement antidépresseur.

Seuls les troubles anxieux caractérisés ayant un retentissement sur la vie du patient sont une indication à un traitement antidépresseur.

Il n'y a pas d'indication à un traitement antidépresseur dans les phobies simples et l'agoraphobie isolée.

2.3. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Il est recommandé :

- d'évaluer la symptomatologie dépressive et le risque suicidaire ;
- de rechercher des antécédents personnels ou familiaux de troubles dépressifs unipolaires et de troubles bipolaires ;
- d'éliminer les contre-indications spécifiques de chaque classe d'antidépresseurs ;
- de rechercher et traiter des affections somatiques (cardiologiques, urologiques, ophtalmologiques, neurologiques...);
- de rechercher les comorbidités psychiatriques et les conduites addictives.

2.4. POSOLOGIE, DOSAGES PLASMATIQUES ET VOIE D'ADMINISTRATION

Deux catégories d'antidépresseurs peuvent être distinguées selon que la posologie habituellement efficace peut être atteinte d'emblée (par exemple ISRS) ou progressivement en 3 jours à une semaine (par exemple imipraminiques ou IMAO). Cette posologie sera atteinte tout en évaluant systématiquement et régulièrement l'efficacité et la tolérance (Grade B).

Chez le sujet âgé de plus de 70 ans, la posologie initiale recommandée pour les antidépresseurs, en particulier imipraminiques, est en général la moitié de la posologie préconisée chez l'adulte, les doses étant progressivement augmentées par la suite.

La molécule choisie doit être prescrite à dose efficace tout en respectant la posologie recommandée par l'AMM. Une des premières causes de non-réponse au traitement est l'utilisation de posologie journalière insuffisante.

Dans les troubles dépressifs, les posologies recommandées sont similaires dans la phase de traitement d'attaque, de traitement de consolidation et, le cas échéant, de prévention des récurrences (Grade B).

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

Les posologies préconisées dans les troubles anxieux ne sont pas inférieures à celles préconisées dans les troubles dépressifs dans la plupart des cas⁴. Une instauration progressive des doses peut être nécessaire pour les patients présentant un trouble panique.

Certains antidépresseurs, notamment les imipraminiques, peuvent faire l'objet de dosages plasmatiques, qui permettent d'adapter la posologie pour un sujet donné. Ils ne doivent être réalisés qu'en cas de réponse insuffisante, d'effets indésirables marqués, ou de nécessité de vérifier l'observance.

2.5. TOLERANCE

Les effets indésirables sont, pour leur majorité, de survenue précoce en début de traitement ou après augmentation de la posologie, dose-dépendants, transitoires.

- *Effets somatiques*

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés aux effets pharmacologiques des différentes classes :

- effets anticholinergiques des imipraminiques : troubles de la vision, bouche sèche, constipation, tachycardie, rétention urinaire (effets périphériques), confusion (effets centraux).
On rappelle que les effets anticholinergiques sont à l'origine de certaines contre-indications des imipraminiques (risque de glaucome par fermeture de l'angle, hypertrophie bénigne de la prostate) ;
- effets antihistaminiques des imipraminiques : somnolence ;
- effets sérotoninergiques des ISRS et IRSN : nausées, vomissements, diarrhée, hypersudation, céphalées, agitation, insomnie, somnolence, vertiges, tremblements et asthénie.

Des effets cardiovasculaires peuvent également survenir :

- du fait de leurs effets « quinidine-like », anticholinergiques et antagonistes adrénergiques alpha-1, les antidépresseurs imipraminiques peuvent induire une hypotension orthostatique, des troubles du rythme ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ;
- les IMAO non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale ;
- la venlafaxine, pour des posologies élevées, peut augmenter la pression artérielle.

Autres effets :

- prise de poids, symptômes sexuels, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie (sous ISRS), risque de saignements (sous ISRS et venlafaxine).

⁴ Cf. Annexes 5 et 6 de l'argumentaire.

Il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique, notamment en début de traitement. Les effets indésirables attendus doivent être recherchés et évalués de façon systématique à chaque consultation.

- *Effets psychiques*

Il est parfois difficile de distinguer les effets indésirables du traitement des symptômes de la dépression (idées suicidaires, anxiété, insomnie ou constipation par exemple).

Tous les antidépresseurs peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients bipolaires.

Chez les patients bipolaires, les antidépresseurs sont susceptibles d'induire la survenue de cycles rapides (au moins 4 épisodes thymiques par an), l'utilisation d'antidépresseurs en monothérapie étant alors à éviter (Grade B).

La survenue de symptômes, tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité et *a fortiori* les idées suicidaires nécessite une surveillance particulière et des consultations plus fréquentes.

2.6. ARRET DU TRAITEMENT

- *Modalités d'arrêt*

Au terme d'un traitement bien conduit, il est recommandé d'une part de diminuer les posologies progressivement de façon à prévenir la survenue d'un syndrome de sevrage et d'autre part d'augmenter la fréquence des consultations du fait du risque de réapparition des symptômes qui ont nécessité la mise en place du traitement (Grade A). Le syndrome de sevrage, également appelé syndrome d'arrêt, ne signifie pas que le patient est dépendant aux antidépresseurs.

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

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

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

Le syndrome de sevrage apparaît dans les jours suivant l'arrêt, rarement au-delà d'une semaine, et dure moins d'une semaine en moyenne.

Les symptômes les plus habituels sont :

- anxiété, irritabilité, tension nerveuse,
- cauchemars et autres troubles du sommeil,
- sensations vertigineuses, troubles de l'équilibre et autres troubles neuro-sensoriels,
- syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgies, malaise, nausées, vomissements, diarrhée, frissons).

Ces symptômes ne doivent pas être confondus avec les symptômes dépressifs ou anxieux.

Les facteurs de risque de syndrome de sevrage sont : une posologie élevée, une durée de traitement prolongée, un arrêt brutal du traitement, et les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament.

La conduite à tenir est de :

- rassurer le patient sur le caractère transitoire de ses symptômes,
- réinstaurer temporairement, si nécessaire, la posologie antérieure d'antidépresseur,
- puis assurer un sevrage du traitement encore plus progressif.

Il est recommandé de revoir le patient à distance de la rémission complète.

2.7. INFORMATION DU PATIENT

Il est indispensable d'informer les patients afin d'améliorer leurs connaissances sur leurs troubles dépressifs ou anxieux et sur les propriétés du traitement médicamenteux. Il est recommandé de prévenir

le patient du risque de rechute et de lui apprendre à repérer les signes (en particulier précoces) des troubles dépressifs ou anxieux.

L'information doit également porter sur :

- les modalités de prise des médicaments,
- le délai avant l'apparition des effets bénéfiques du traitement,
- la nécessité de poursuivre le traitement même après l'amélioration clinique,
- les effets indésirables les plus fréquents du traitement,
- les possibilités de contact avec le médecin en cas de question ou de problème, voire d'aggravation des troubles,
- la nécessité d'un avis médical pour l'arrêt du traitement ou l'introduction d'un autre médicament pendant le traitement.

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

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

Dans le cadre des épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère, le médecin peut proposer aux patients les conseils d'hygiène de vie suivants :

- l'arrêt de l'alcool, la diminution de la consommation de caféine (chez les patients anxieux),
- la pratique d'une activité physique,
- la pratique d'une méthode de relaxation,
- la pratique d'une méthode de méditation.

3. SPECIFICITES DES MODALITES DE PRESCRIPTION DANS LES EPISODES DEPRESSIFS MAJEURS, C'EST-A-DIRE CARACTERISES

3.1. CRITERES DE CHOIX DE L'ANTIDEPRESSEUR

- *Efficacité et effets pharmacologiques*

Pour les patients suivis en ambulatoire, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs.

En cas d'épisode dépressif d'intensité modérée à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un ISRS, un IRSN ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs » en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention (Grade B).

Dans les épisodes avec caractéristiques psychotiques (mélancolie délirante...), l'association antidépresseur-antipsychotique est le traitement médicamenteux le plus efficace (Grade A).

Dans les épisodes dépressifs des troubles bipolaires, la prescription d'un antidépresseur en monothérapie est déconseillée du fait du risque de virage maniaque (Grade A). La prescription d'un antidépresseur :

- n'est légitime qu'en association avec un thymorégulateur (Grade A) ;
- est déconseillée dans les épisodes d'intensité légère (Grade B) ;
- peut être envisagée dans les épisodes d'intensité modérée à sévère (Grade B). Dans cette indication, les imipraminiques induisent plus de virages maniaques que les autres antidépresseurs.

On notera que, si le tableau est sévère (caractéristiques psychotiques, catatonie, risque suicidaire notamment), l'électroconvulsivothérapie (ECT) est une alternative particulièrement efficace aux traitements médicamenteux.

Dans tous les « épisodes dépressifs majeurs », le traitement de consolidation à privilégier est le médicament qui a permis d'obtenir la rémission symptomatique tout en maintenant les mêmes posologies (Grade A).

- *Tolérance*

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les antidépresseurs ISRS, IRSN et les antidépresseurs de la classe « autres antidépresseurs ».

La toxicité en cas de surdosage (volontaire ou involontaire), en particulier le profil défavorable des imipraminiques, doit être prise en considération lors du choix du médicament.

- *Propriétés collatérales*

Outre leur effet à proprement parler antidépresseur, les antidépresseurs peuvent présenter des propriétés sédatives ou stimulantes. Elles se manifestent dès les premiers jours de traitement, avec une grande variabilité interindividuelle. L'effet sédatif est bénéfique chez les déprimés les plus anxieux et/ou insomniaques, l'effet stimulant chez les déprimés les plus ralentis.

- *Comorbidités psychiatriques et somatiques*

Les maladies somatiques associées peuvent justifier certaines précautions d'emploi, dues notamment aux interactions médicamenteuses. L'existence d'un trouble associé (par exemple anxieux) incitera à choisir un antidépresseur efficace également dans cette indication.

- *Traitements des épisodes dépressifs antérieurs*

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

Même si cette stratégie thérapeutique a été insuffisamment évaluée, il est recommandé de choisir préférentiellement un antidépresseur qui s'est avéré efficace et bien toléré lors d'un épisode antérieur (Grade C).

3.2. EVALUATION DE L'EFFICACITE

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

- un tiers des patients déprimés traités par antidépresseurs ont une réponse complète au traitement avec rémission des symptômes,
- un tiers ont une réponse partielle ou insuffisante au traitement,
- et un tiers ne répondent pas au traitement.

- *En phase aiguë*

Les antidépresseurs permettent une régression des symptômes dépressifs tels que la tristesse pathologique, la symptomatologie suicidaire, ou le ralentissement psychomoteur.

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

- en quelques jours de traitement pour l'anxiété et le sommeil,
- après 1 à 2 semaines pour le ralentissement psychomoteur et les idées suicidaires,
- après 2 à 4 semaines pour l'humeur proprement dite.

Ainsi, le délai d'action des antidépresseurs est compris entre 2 et 4 semaines. Il ne diffère pas de manière significative selon la classe d'antidépresseurs, ou selon la voie d'administration.

Une amélioration précoce, dans les 2 premières semaines de traitement, est prédictive d'une réponse favorable ultérieure.

Le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 6 à 8 semaines. Par conséquent, à l'exception des cas où les patients s'aggravent, il est recommandé de ne pas interrompre un traitement antidépresseur en l'absence d'amélioration avant 4 semaines de traitement à posologie efficace (Grade A).

Les consultations seront fréquentes en début de traitement, par exemple :

- au moins une fois la première semaine,
- une fois la deuxième semaine,
- au moins une fois après 4 semaines,

- et une fois après 8 semaines.

Des contacts téléphoniques intermédiaires entre deux consultations peuvent également être utiles.

La survenue ou la persistance d'idées suicidaires justifie une surveillance accrue, avec des consultations plus fréquentes, voire un avis spécialisé ou une hospitalisation.

- *En phase de consolidation*

Le rythme des consultations ultérieures sera déterminé avec le patient en fonction de son état clinique, de l'efficacité et de la tolérance du traitement, des traitements associés et de la qualité de l'alliance thérapeutique.

- *Dans la prévention des récurrences du trouble dépressif majeur unipolaire*

L'efficacité ne peut être confirmée qu'après plusieurs mois ou années de traitement. Le maintien du traitement peut nécessiter un avis spécialisé qui devra tenir compte de divers paramètres : fréquence, durée et intensité des épisodes, qualité du fonctionnement du patient et durée des périodes asymptomatiques.

3.3. EVALUATION DE LA TOLERANCE

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

3.4. ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

- *Benzodiazépines*

Une prescription concomitante de benzodiazépine (ou apparenté) ne doit pas être systématique du fait des effets indésirables des benzodiazépines (dépendance et, dans de rares cas, réactions paradoxales) (Grade A). Elle peut être justifiée en début de traitement lorsqu'existent une insomnie et/ou une anxiété invalidantes. Pour éviter le risque de dépendance, il est recommandé d'utiliser la dose minimale efficace et d'interrompre le traitement dès que l'anxiété et/ou l'insomnie se sont amendées du fait de l'effet de l'antidépresseur⁵.

- *Antipsychotiques*

La coprescription antidépresseur-antipsychotique est justifiée dans deux cas :

- les épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques (Grade A) ;
- les formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, lorsque l'anxiété est invalidante et le risque suicidaire élevé. Il est alors recommandé de prescrire des doses modérées d'antipsychotiques sédatifs (Grade C).

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

- *Coprescription de deux antidépresseurs*

Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention plus d'un antidépresseur lors de l'instauration du traitement d'un épisode dépressif.

- *Millepertuis*

Le millepertuis, qui n'est pas un antidépresseur⁶, induit de nombreuses interactions médicamenteuses et peut annuler l'effet de certains antidépresseurs.

⁵ Cf. Mise au point de l'Afssaps sur « Les troubles du comportement liés à l'utilisation des benzodiazépines et produits apparentés » (septembre 2001).

⁶ L'indication du millepertuis est : « Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ».

3.5. STRATEGIES THERAPEUTIQUES EN CAS DE REPONSE INSUFFISANTE

Avant d'affirmer qu'un patient est non répondeur à un traitement, il convient de s'être assuré de l'observance et d'avoir un recul de 6 à 8 semaines, sauf en cas d'aggravation symptomatique et/ou de risque suicidaire élevé.

En cas de réponse insuffisante, il est recommandé :

- soit d'augmenter la posologie de l'antidépresseur, en particulier avec les imipraminiques et la venlafaxine (Grade B). Le contrôle des concentrations sériques permet d'adapter la posologie à chaque individu ;
- soit de changer de traitement antidépresseur. Le changement de classe est recommandé, même s'il n'a pas démontré sa supériorité par rapport au changement d'antidépresseur au sein d'une même classe (Accord professionnel) ;
- soit d'associer une psychothérapie, si tel n'était pas le cas. En effet, l'association d'un traitement antidépresseur et d'une psychothérapie est plus efficace que l'un des deux traitements administrés isolément (Grade C) ;
- soit, dans certains cas de dépression sévère, d'envisager l'ECT.

3.6. STRATEGIES THERAPEUTIQUES EN CAS DE RECHUTE OU DE RESISTANCE AU TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR

En cas de rechute sous traitement de consolidation, il convient, en première intention, d'augmenter les doses du traitement de consolidation (Grade B).

La dépression résistante nécessite un avis spécialisé (Grade C). Le spécialiste ré-évalue le diagnostic et les traitements proposés (molécules, posologies, durées et observance), et recherche des causes organiques ou psychologiques de résistance. Les stratégies thérapeutiques proposées comportent : l'augmentation des doses, la potentialisation par l'adjonction (hors AMM) de sels de lithium ou de triiodothyronine (Grade A), les associations d'antidépresseurs, l'adjonction d'une psychothérapie, ou un traitement par ECT (Grades B/C).

On ne peut parler de résistance au traitement antidépresseur chez un patient sans avoir essayé un imipraminique ou la venlafaxine, sous réserve des contre-indications.

3.7. DUREE DU TRAITEMENT

Dans les troubles dépressifs majeurs unipolaires, la durée du traitement antidépresseur est de 16 à 20 semaines après la rémission symptomatique.

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

Le traitement antidépresseur ne doit pas être interrompu lorsqu'il existe des symptômes résiduels. La persistance d'au moins deux symptômes dépressifs représente un facteur de risque de rechute qui justifie la poursuite du traitement tant que la rémission complète n'a pas été obtenue.

Dans le cadre d'un trouble bipolaire, la durée de traitement antidépresseur est insuffisamment documentée à ce jour. Elle doit prendre en compte le risque de virage maniaque et d'accélération des cycles thymiques.

3.8. SPECIFICITES LIEES A CERTAINS TERRAINS PARTICULIERS

- *Grossesse et post-partum*

Pendant le premier trimestre de la grossesse, dans les cas où un traitement antidépresseur est indispensable, le choix de l'antidépresseur est guidé par le risque tératogène. Le nombre élevé de grossesses documentées en pharmacovigilance permet d'affirmer le caractère peu ou pas tératogène des antidépresseurs ISRS et des antidépresseurs imipraminiques.

Quel que soit le terme de la grossesse, on préférera en raison de leur meilleure tolérance, un des ISRS les mieux connus en cours de grossesse, ou un imipraminique si celui-ci présente un avantage thérapeutique (Grade C).

En fin de grossesse, la conduite du traitement antidépresseur est guidée par les risques pour la mère dans les jours qui précèdent l'accouchement (risque de rechute ou récurrence, risque suicidaire), lors de l'accouchement (éventuel risque anesthésique) et pour l'enfant en période néo-natale. La diminution des posologies pour éviter chez le nouveau-né les effets anticholinergiques (cognitifs, cardiaques et digestifs) des antidépresseurs imipraminiques à fortes doses et le syndrome d'arrêt des antidépresseurs, est à mettre balance avec les risques de rechute ou récurrence chez la mère. Une surveillance néo-natale est instaurée dans les jours qui suivent l'accouchement.

Les antidépresseurs passent pour la plupart dans le lait maternel. Ainsi, l'indication d'allaitement pour une femme traitée par antidépresseurs doit être discutée en fonction du rapport bénéfices/risques pour la mère et pour l'enfant.

- *Sujet âgé*

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

Il n'y a pas de différences significatives en termes d'efficacité entre les différentes classes d'antidépresseurs. Toutefois, les pathologies somatiques associées et leurs traitements, ainsi que les risques d'interactions médicamenteuses sont particulièrement à prendre en compte. Sauf cas particuliers, les ISRS, IRSN et les « autres antidépresseurs » sont prescrits en première intention.

Le traitement doit être commencé à une dose plus faible que la posologie préconisée chez le sujet adulte (cf. 2.4.). La réponse thérapeutique peut être plus lente.

Un traitement par imipraminique ne doit pas être utilisé en première intention et n'est indiqué qu'exceptionnellement après 75 ans. De plus, leurs propriétés anticholinergiques sont susceptibles d'aggraver les fonctions cognitives chez le patient présentant un trouble démentiel. Une surveillance clinique régulière est indispensable en raison d'une sensibilité accrue à l'hypotension orthostatique et à la sédation, ainsi qu'aux effets anti-cholinergiques périphériques et centraux (constipation, iléus paralytique, rétention urinaire, glaucome aigu, confusion mentale).

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

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

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

Une réévaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance du traitement est nécessaire.

3.9. COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES

- *Troubles anxieux*

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

- *Troubles de la personnalité*

Certains troubles de la personnalité constituent un facteur de non-observance, de risque de non-réponse voire de résistance aux antidépresseurs. Dans cette population, les propriétés collatérales (effet anxiolytique ou stimulant par exemple) et le risque lié au surdosage en cas d'ingestion volontaire sont deux critères de choix qui peuvent aider le prescripteur.

- *Conduites addictives*

La consommation d'alcool et/ou de cannabis chez un sujet traité par antidépresseur potentialise les effets indésirables des antidépresseurs et les effets des toxiques concernés.

Chez le sujet alcoolo-dépendant déprimé, le sevrage doit être entrepris en première intention. Dans une majorité de cas, il permet une amélioration de l'humeur dans un délai de 3 à 6 semaines. Si des symptômes dépressifs persistent et satisfont aux critères de l'épisode dépressif majeur, alors un traitement antidépresseur est indiqué (Grade A).

Chez le sujet tabaco-dépendant, l'épisode dépressif majeur doit être traité avant d'envisager un sevrage tabagique (Accord professionnel).

3.10. COMORBIDITES SOMATIQUES

Il n'existe pas d'étude démontrant la supériorité d'un antidépresseur par rapport à un autre dans les épisodes dépressifs majeurs associés aux pathologies somatiques, notamment en cas de dépression au cours d'un cancer, d'une maladie cardio-vasculaire, de troubles neurologiques (épilepsie, maladie de Parkinson, démence) ou de maladies infectieuses (infection à VIH, hépatite virale chronique). Actuellement, sauf cas particuliers, il est recommandé de choisir, en première intention, un antidépresseur en fonction de sa tolérance (Accord professionnel), en veillant particulièrement aux risques d'interactions médicamenteuses.

4. SPECIFICITES DES MODALITES DE PRESCRIPTION DANS LES TROUBLES ANXIEUX (TOC, TP, PS, TAG, ESPT)

Dans la plupart de ces troubles anxieux, différents traitements ont fait la preuve de leur efficacité : les psychothérapies, notamment les thérapies cognitivo-comportementales, les antidépresseurs et l'association de ces deux modalités thérapeutiques. Ce chapitre n'aborde que l'aspect médicamenteux de leur prise en charge. Les aspects psycho-éducatifs et les informations à donner au patient sur les troubles et les traitements sont essentiels.

Il est recommandé d'informer le patient sur les effets spécifiques des antidépresseurs dans les troubles anxieux.

4.1. TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC)

Les antidépresseurs sont plus efficaces sur les pensées obsédantes que sur les compulsions.

Les antidépresseurs ayant une AMM dans cette indication sont : clomipramine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline.

Les ISRS sont recommandés en première intention (Grade A). La clomipramine est recommandée en seconde intention, pour des raisons de tolérance (Grade A).

Par rapport aux troubles dépressifs, les posologies efficaces dans le traitement du TOC peuvent être plus élevées (cf. Annexe 7 de l'argumentaire).

Le délai d'action des antidépresseurs est plus long (de l'ordre de 4 à 8 semaines) que dans les troubles dépressifs. De même, le temps de traitement nécessaire à l'obtention de la réponse thérapeutique maximale est plus long (10 à 12 semaines). Ainsi, le traitement doit être continué au moins 3 mois avant de pouvoir conclure à une inefficacité.

La durée du traitement doit être suffisamment prolongée, souvent supérieure à un an. Elle sera d'autant plus longue que le trouble est chronique et qu'il existe des rechutes à l'arrêt du traitement.

La comorbidité avec un épisode dépressif majeur et l'existence d'un trouble de la personnalité sont des facteurs de risque de non-réponse au traitement antidépresseur dans le TOC.

4.2. TROUBLE PANIQUE (TP)

L'objectif du traitement est la disparition des attaques de panique, de l'anxiété anticipatoire et de l'évitement phobique, s'il est associé, et la prévention de nouvelles attaques de panique.

Les antidépresseurs sont sans effet thérapeutique sur la crise elle-même, une fois qu'elle est déclenchée.

Les antidépresseurs ayant une AMM dans cette indication sont : clomipramine, citalopram, escitalopram et paroxétine.

Les ISRS sont recommandés en première intention (Grade A). La clomipramine est recommandée en deuxième intention, pour des raisons de tolérance (Grade A).

Les posologies d'antidépresseurs recommandées sont généralement identiques à celles qui le sont dans le traitement de la dépression. Toutefois, l'instauration des posologies sera plus progressive (débuter à 50% voire 25% de la dose efficace), de façon à éviter une aggravation de la symptomatologie anxieuse en début de traitement.

La réponse clinique complète est attendue après 6 à 8 semaines de traitement, comme dans les épisodes dépressifs.

Le traitement est poursuivi plusieurs semaines après la disparition des attaques de panique. Il est d'au moins 6 mois, parfois compris entre 12 et 18 mois, et sera diminué très progressivement (Grade C).

4.3. PHOBIE SOCIALE OU TROUBLE ANXIÉTÉ SOCIALE (PS)

Les antidépresseurs ayant une AMM dans cette indication sont : paroxétine, escitalopram et venlafaxine. La prescription doit être limitée aux formes généralisées avec retentissement important sur le fonctionnement et l'adaptation, et associée à des mesures psychothérapeutiques de type cognitivo-comportemental.

L'amélioration symptomatique débute après 3 à 4 semaines de traitement. La réponse complète nécessite un traitement de 8 à 12 semaines. Une réévaluation du traitement est recommandée 1 à 2 semaines après la première consultation puis toutes les 4 semaines (Accord professionnel).

Le traitement doit être poursuivi au moins 6 à 12 mois après la rémission symptomatique (Accord professionnel). Il existe un risque de rechute à l'arrêt du traitement, qui peut justifier un traitement à plus long terme. Cependant, ce traitement prolongé n'a pas fait l'objet d'évaluations systématiques.

4.4. TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ (TAG)

L'information et l'éducation du patient, en particulier à propos des règles hygiéno-diététiques (arrêt de l'alcool, diminution de la consommation de café et de tabac, pratique régulière d'un exercice physique) sont envisagées en première intention (Accord professionnel).

Les antidépresseurs ont une action préférentielle sur la symptomatologie psychique de l'anxiété.

Les antidépresseurs ayant une AMM dans cette indication sont : paroxétine, venlafaxine et escitalopram.

Le délai d'action des antidépresseurs est de 1 à 3 semaines. La réponse complète est obtenue après plusieurs semaines de traitement. La durée du traitement doit être d'au moins 6 mois (Accord professionnel).

4.5. ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (ESPT)

Le seul antidépresseur indiqué dans l'ESPT est la paroxétine ; son utilisation prolongée nécessite une réévaluation régulière.

CONCLUSION

Ces recommandations définissent une stratégie médicale de l'utilisation optimale des antidépresseurs en fonction de l'état actuel des connaissances sur les médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux chez l'adulte.

Néanmoins de nouvelles voies de recherche seraient à explorer, notamment pour mieux préciser les durées et posologies de traitement, et les modalités d'utilisation des antidépresseurs au long cours.

ANNEXES

ANNEXE 1 - DEFINITIONS SIMPLES DU TROUBLE DEPRESSIF ET AUTRES TROUBLES DE L'HUMEUR ET DU TROUBLE ANXIEUX CARACTERISE

ANNEXE 2 - CRITERES DIAGNOSTIQUES D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR, C'EST-A-DIRE CARACTERISE (DSM-IV-TR)

ANNEXE 3 - MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS COMMERCIALISES EN FRANCE DANS LES EPISODES DEPRESSIFS

ANNEXE 1

DEFINITIONS SIMPLES DES TROUBLES DEPRESSIFS ET AUTRES TROUBLES DE L'HUMEUR ET DU TROUBLE ANXIEUX CARACTERISE

➤ **Trouble dépressif unipolaire** : Entité pivot des troubles dépressifs, le trouble dépressif majeur unipolaire est défini par la présence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs dans la vie d'un sujet et par l'absence d'épisodes maniaques ou hypomaniaques.

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

- suffisamment nombreux,
- suffisamment durables,
- à l'origine d'une souffrance cliniquement significative,
- et à l'origine d'une incapacité fonctionnelle.

Remarque : Les critères diagnostiques du DSM-IV-TR d'un épisode dépressif majeur, c'est-à-dire caractérisé, figurent en Annexe 2.

➤ **Trouble bipolaire de l'humeur (trouble dépressif bipolaire)** : Trouble de l'humeur comportant le plus souvent une alternance d'épisodes dépressifs majeurs c'est-à-dire caractérisés et d'épisodes maniaques ou hypomaniaques.

➤ **Trouble dysthymique** : Trouble de l'humeur comportant des symptômes dépressifs en nombre inférieur à celui des épisodes dépressifs majeurs caractérisés, durant pendant au moins 2 années consécutives, à l'origine d'une souffrance cliniquement significative et d'une incapacité fonctionnelle.

➤ **Trouble cyclothymique** : Trouble de l'humeur comportant des symptômes hypomaniaques et/ou des symptômes dépressifs fluctuants et en nombre inférieur à celui des épisodes dépressifs majeurs caractérisés ou des épisodes maniaques, durant pendant au moins 2 années consécutives, à l'origine d'une souffrance cliniquement significative et d'une incapacité fonctionnelle.

➤ **Trouble anxieux caractérisé** : Un trouble anxieux caractérisé correspond à une association de symptômes anxieux tel que le trouble obsessionnel compulsif, le trouble panique, le trouble anxieux généralisé, la phobie sociale ou l'état de stress post-traumatique. Il est défini dans le DSM-IV-TR par l'existence de symptômes anxieux :

- suffisamment nombreux,
- suffisamment durables,
- à l'origine d'une souffrance cliniquement significative,
- et à l'origine d'une incapacité fonctionnelle.

Remarque : Les critères diagnostiques du DSM-IV-TR d'un trouble obsessionnel compulsif, d'un trouble panique, d'un trouble anxieux généralisé et d'une phobie sociale sont présentés respectivement dans les Annexes 12 à 15 de l'Argumentaire.

ANNEXE 2

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

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

ANNEXE 3

MEDICAMENTS ANTIDEPRESSEURS COMMERCIALISES EN FRANCE DANS LES EPISODES DEPRESSIFS*

- Imipraminiques : clomipramine (Anafranil[®]), amoxapine (Défanyl[®]), amitriptyline (Elavil[®], Laroxyl[®]), maprotiline (Ludiomil[®]), dosulépine (Prothiaden[®]), doxépine (Quitaxon[®]), trimipramine (Surmontil[®]), imipramine (Tofranil[®]).
- ISRS : citalopram (Séropram[®]), escitalopram (Séroplex[®]), fluoxétine (Prozac[®]), fluvoxamine (Floxyfral[®]), paroxétine (Deroxat[®]), sertraline (Zoloft[®]).
- IRSN : milnacipran (Ixel[®]), venlafaxine (Effexor[®]), duloxétine (Cymbalta[®], *non commercialisé en France*).
- IMAO non sélectifs : iproniazide (Marsilid[®]) ; IMAO sélectifs A : moclobémide (Moclamine[®]).
- « Autres antidépresseurs » : miansérine (Athymil[®]), mirtazapine (Norset[®]), tianeptine (Stablon[®]).

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