

Lignes directrices cliniques du traitement des troubles dépressifs

VII. Comorbidité

Murray W Enns, FRCPC, J Robert Swenson, FRCPC, Roger S McIntyre, FRCPC, Richard P Swinson, FRCPC, Sidney H Kennedy, FRCPC et le Groupe de travail sur la dépression du CANMAT

Contexte: L'Association des psychiatres du Canada et le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments ont uni leurs efforts pour produire des lignes directrices cliniques du traitement des troubles dépressifs à l'intention des psychiatres.

Méthode: L'évaluation des lignes directrices est conforme aux règles courantes dans ce domaine. Les auteurs ont relevé la documentation pertinente par une recherche documentaire informelle dans Medline, suivie de l'examen de la bibliographie des documents recensés. La qualité des faits scientifiques a été déterminée par l'application de critères opérationnels, et les recommandations quant au choix des options thérapeutiques et à leur ordre de priorité se fondent également sur l'opinion clinique consensusuelle. La présente section sur la comorbidité selon l'axe I, l'axe II et l'axe III constitue l'un des sept articles rédigés et examinés par des cliniciens. La version préliminaire révisée a fait l'objet d'un examen par des pairs spécialistes du pays et de l'étranger.

Résultats: La comorbidité par la dépression selon l'axe I est particulièrement prévalente chez les personnes souffrant de troubles de l'anxiété, de troubles de consommation de substances psychoactives et de troubles de l'alimentation, mais elle se produit également en présence de schizophrénie, du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) et de démence. Dans la dépression, la comorbidité a des répercussions sur l'évaluation, la prise en charge et le résultat clinique. Le rapport entre la dépression et les troubles de la personnalité est complexe. Les personnes présentant cette comorbidité nécessitent souvent un traitement multimodal, long et intense. La dépression accompagnée également de diverses affections médicales; la démarche diagnostique est alors complexe, mais la maladie est jugulée par les traitements antidépresseurs courants.

Conclusion: La comorbidité peut influencer l'évolution et l'issue des deux affections concomitantes. Lorsque le clinicien diagnostique la dépression, en concomitance avec une autre affection, il doit envisager de recourir aux psychothérapies et/ou à la pharmacothérapie particulière à la dépression.

INTRODUCTION

La comorbidité renvoie à l'occurrence simultanée d'au moins deux troubles distincts. La comorbidité à vie s'applique à la survie d'au moins deux troubles distincts pendant la vie d'une personne. La *National Comorbidity Survey* aux États-Unis révèle que la plupart des troubles psychiatriques à vie (79 %) sont des troubles en comorbidité (1). Les troubles psychiatriques sont fréquents dans la population en général, mais

ce sont les personnes atteintes de multiples affections qui subissent la plus grande incapacité fonctionnelle. Néanmoins, il reste à savoir si la comorbidité psychiatrique découle de la présence d'au moins deux troubles distincts, représente une mesure de la gravité d'un trouble, ou constitue, par fois, un effet de la nosologie actuelle, en vertu de laquelle des symptômes semblables peuvent correspondre à l'expression de plus d'une catégorie diagnostique.

L'objectif de la présente section est d'offrir des lignes directrices sur la prise en charge de la dépression associée à des troubles de l'axe I, de l'axe II ou de l'axe III. On compte, toute fois, peu d'études sur des options thérapeutiques précisément conçues pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) associé à d'autres affections. La plupart des données probantes disponibles proviennent d'études ouvertes ou d'observation naturaliste. Par conséquent, l'insuffisance des faits ne permet pas de formuler des recommandations précises à l'égard de chaque situation de comorbidité. La présente section est plutôt axée sur les difficultés que pose le diagnostic de la dépression en présence d'autres maladies ou troubles, et examine les données probantes actuelles concernant le traitement du TDM et des troubles associés, notamment l'opinion clinique d'experts.

¹Pro fesseur agrégé, Département de psychiatrie, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba).

²Pro fesseur agrégé, Département de psychiatrie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario).

³Pro fesseur adjoint, Département de psychiatrie, Université de Toronto, Toronto (Ontario).

⁴Pro fesseur et chef, Département de psychiatrie, McMaster University, Hamilton (Ontario).

⁵Pro fesseur et titulaire de la chaire d'études sur la dépression Cameron Parker Holcombe Wilson, Département de psychiatrie, Université de Toronto, Toronto (Ontario).

⁶Les membres du Groupe de travail sur la dépression du CANMAT sont Sidney H Kennedy (coprésident), Raymond W Lam (coprésident), Murray W Enns, Stanley P Kutcher, Sagar V Parikh, Arun V Ravindran, Robin T Reesal, Zindel V Segal, Lilian Thorpe, Pierre Vincent et Diane K Whitney.

COMORBIDITÉ SELON L'AXE I

Troubles de l'anxiété

1. Répercussions cliniques de la comorbidité entre les troubles dépressifs et les troubles de l'anxiété

Des études épidémiologiques, familiales et cliniques confirment la théorie selon laquelle l'anxiété et la dépression sont reliées. Dans les enquêtes sur la population générale environ 50 % des personnes qui répondent aux critères du TDM à vie répondent également aux critères d'un trouble de l'anxiété concomitant (2,3). Les types de troubles de l'anxiété se manifestent le plus fréquemment chez les personnes souffrant du TDM sont la phobie simple (spécifique), suivie de l'agoraphobie, de la phobie sociale, du trouble panique et du trouble obsessionnel-compulsif (TOC) (4). Une proportion allant de 29 % à 46 % des personnes dont le diagnostic primaire est celui du trouble de l'anxiété généralisée (TAG) souffrent également du TDM (5-7). Le taux de comorbidité chez les adolescents en général de la collectivité atteints de trouble de l'anxiété varie de 20 % à 60 % (8), et ce taux grimpe en flèche dans les échantillons cliniques.

Les prestataires de soins primaires peuvent déceler beaucoup plus facilement l'anxiété que la dépression chez les personnes atteintes des deux troubles simultanément (9). Il faut reposer les tentatives des trois dernières décennies en vue d'établir la distinction entre le syndrome dépressif et le syndrome anxieux (10-12) dans le contexte des données probantes récentes met tant en relief le chevauchement des signes neurobiologiques. Le chevauchement symptomatique, notamment en ce qui concerne l'altération du sommeil et de la concentration, le sentiment de tension, l'inquiétude démesurée, les crises de panique et la peur, est courant dans les troubles de l'anxiété et les troubles dépressifs (13). L'usage veut que le diagnostic de trouble de l'anxiété ne soit pas justifié à moins que les symptômes anxieux se manifestent de façon indépendante des épisodes dépressifs (10). Malgré cela, de nombreux cliniciens diagnostiquent à la fois un trouble de l'anxiété et un trouble dépressif dans des situations où ces deux affections ne sont pas nettement distinctes.

Des données probantes mettent en évidence que l'association des syndromes de dépression et d'anxiété se traduit par la gravité accrue des symptômes, la chronicité et l'incapacité fonctionnelle plus importante, et que, dans ce cas, la réponse à un antidépresseur en monothérapie est réduite et l'incidence du suicide s'élève (3,14,15). L'anxiété symptomatique de base élevée, l'anxiété réactionnelle élevée et des antécédents personnels d'un trouble de l'anxiété à vie représentent des indicateurs prévisionnels de l'échec du traitement de la dépression majeure par absence de rémission (16).

2. Efficacité de la pharmacothérapie et de la psychothérapie

Le fait que les mêmes neuromodulateurs interviennent dans la dépression et l'anxiété constitue la logique scientifique de la prescription d'antidépresseurs aux malades atteints des deux syndromes. L'efficacité de diverses classes d'antidépresseurs est établie dans le traitement de syndromes anxieux dissociés et des symptômes de nature anxieuse chez les malades souffrant de dépression (3,17) (voir la section IV). La combinaison de benzodiazépines et d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), dès le début du traitement, peut réduire le taux d'abandon et améliorer le résultat thérapeutique (18). Toutefois, les données tirées d'essais contrôlés et de répartition aléatoire (ECR) décrivant l'efficacité d'antidépresseurs dans le traitement du TDM et d'un trouble de l'anxiété en concomitance sont extrêmement limitées. Jusqu'à ce que de telles études soient effectuées et répétées, seules des études observationnelles et d'observation naturelle sont disponibles pour informer le clinicien.

Les antidépresseurs de troisième génération (c'est-à-dire, les ISRS, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN], les antagonistes de la sérotonine et inhibiteurs de son recaptage [ASIR], les antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques [ANSS] et les inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase-A [IR-MAO]) représentent des choix judicieux chez les personnes souffrant à la fois d'un trouble dépressif et d'un trouble de l'anxiété. L'utilisation de ces médicaments, dont la marge thérapeutique est élargie, réduit le risque de suicide par surdose (19), par comparaison avec les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (3,20). La polysomnographie pendant la phase initiale et la phase d'entretien du traitement de la dépression associée à l'anxiété, et la durée optimale du traitement n'ont pas été établies de façon scientifique.

L'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) dans le traitement du TDM associée à un trouble de l'anxiété est incertaine. Des données préliminaires laissent entrevoir l'efficacité de la TCC dans le traitement de la dépression majeure concomitante à des troubles de l'anxiété (21,22). Bien que son efficacité doive être démontrée par des études répétées, la TCC peut représenter une solution de rechange appropriée chez les personnes qui ne désirent pas se soumettre à la pharmacothérapie ou qui ont des antécédents d'intolérance à la médication.

Troubles découlant de l'abus de substances psychoactives

3. Répercussions cliniques de la comorbidité entre les troubles dépressifs et les troubles découlant de l'abus de substances psychoactives

On estime que le taux de comorbidité par des troubles de l'humeur et de l'anxiété chez les personnes consommant de façon abusive des substances psychoactives va de 30 % à 60 %, et environ le tiers des personnes atteintes d'un trouble de l'humeur ont des antécédents d'abus de substances psychoactives (23,24). Ce phénomène tire peut-être son origine du fait que la consommation de substances psychoactives provoque des changements sociaux, psychologiques et physiques qui débouchent sur la dépression, ou du fait que la consommation de substances psychoactives constitue une tentative d'auto-traitement d'un trouble de l'humeur sous-jacent, ou parce qu'il existe une cause commune pro quo quant à la fois un trouble de l'humeur et un trouble découlant de l'abus de substances psychoactives. Certaines données probantes laissent en outre penser que la prévalence élevée du TDM chez les consommateurs de substances psychoactives est, en grande partie, secondaire (25), par opposition au trouble affectif bipolaire, qui souvent précède l'abus de substances psychoactives. Environ 20 % des personnes éprouvant des problèmes d'alcool, 26 % des personnes subissant une dépendance à l'alcool et 35 % des personnes pharmacodépendantes ont des antécédents de troubles de l'humeur (26).

Il peut être ardu de diagnostiquer le TDM en présence de consommation de substances psychoactives en raison de la difficulté d'établir la distinction entre les symptômes dépressifs survenant par suite de la consommation de substances psychoactives et les troubles de l'humeur préexistants. On peut s'attendre à ce que la dépression provoquée par la consommation de substances psychoactives s'améliore de façon importante pendant une période d'abstinence soutenue (le DSM-IV préconise une période de quatre semaines). La situation n'est pas la même dans le cas du TDM primaire, dont l'apparition est antérieure à l'abus de substances psychoactives, qui persiste après la désintoxication et qui est caractérisée par des périodes de rémission du comportement addictif, une histoire familiale de TDM et la gravité marquée des symptômes dépressifs. En outre, la tradition veut que les centres de traitement des toxicomanies et les centres de traitement des troubles mentaux fonctionnent de façon distincte, d'où le risque de ne pas dépister une maladie psychiatrique concomitante chez les personnes désirant être traitées pour un trouble d'abus de substances psychoactives (27). Le clinicien peut s'en remettre à l'*Inventory to Diagnose Depression* (IDD) pour évaluer de façon fiable le TDM, par ticulièrement chez des alcooliques en période d'abstinence (28), mais la question de distinguer une dépression découlant de l'abus d'alcool d'un TDM distinct soulève toujours des problèmes chez les

personnes qui n'ont pas cessé de consommer de façon abusive.

La comorbidité par la consommation de substances psychoactives peut également en travers l'évaluation du cas, diminuer la réactivité thérapeutique, affaiblir l'observance thérapeutique, altérer le comportement pharmacocinétique et aggraver la chronicité du trouble de l'humeur. La volonté d'obtenir de l'aide peut être amoindrie : alors que 65 % des personnes souffrant de dépression sont en quête d'un traitement, seules 15 % des personnes aux prises avec des troubles liés à la consommation d'alcool et 6 % des personnes souffrant de troubles liés à la consommation de substances psychoactives sont en quête d'un traitement pour leurs symptômes dépressifs (29).

À noter que chez les gros fumeurs souffrant de trouble de l'humeur ou de l'anxiété, le risque de comorbidité par consommation de substances psychoactives est élevé. Malgré les tentatives d'enrayer cette comorbidité, 62 % des gros fumeurs traités par la fluoxétine et une thérapie comportementale en vue de juguler leur dépendance à la nicotine ont des antécédents de troubles de l'humeur, de l'anxiété ou découlant de la consommation de substances psychoactives (30). Reste à préciser si l'arrêt du tabagisme accroît le risque d'une rechute ou d'une récurrence du TDM (31,32). Le suicide est plus fréquent chez les personnes souffrant à la fois d'une dépression et d'un trouble découlant de la consommation de substances psychoactives (33).

4. Efficacité de la pharmacothérapie et de la psychothérapie

Les faits empiriques sont insuffisants pour être en mesure de déterminer les modalités thérapeutiques les plus susceptibles de réduire rapidement les symptômes de la dépression, de diminuer de façon marquée la consommation d'alcool ou de substances psychoactives et de maintenir la rémission à la fois des symptômes dépressifs et de la consommation d'alcool ou de substances psychoactives.

Tant les symptômes dépressifs que les symptômes liés à la consommation de substances psychoactives représentent des cibles thérapeutiques valables et distinctes. La technique d'intervention, qui intègre des principes cognitifs et comportementaux, est efficace en matière de réduction de la consommation d'alcool ou d'autres substances et de promotion de l'abstinence dans diverses populations caractérisées par la comorbidité entre ces deux troubles (34-36).

Dans le seul ECR portant sur un ISRS, la fluoxétine est efficace en ce qui a trait à la réduction des symptômes dépressifs et de la consommation d'alcool (37). Quant à l'imipramine, elle n'influence pas la consommation d'alcool, mais elle diminue les symptômes dépressifs (38), alors que la désipramine fait preuve d'efficacité dans le traitement de la

dépression et dans la prévention de la rechute de la consommation d'alcool (39). En règle générale, les benzodiazépines ne sont pas recommandées dans cette indication en raison du risque de consommation abusive (35).

L'utilisation d'an antidépresseurs chez des personnes atteintes de dépression et faisant un usage abusif de substances psychoactives entraîne des répercussions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Par exemple, l'administration concomitante d'un ISRS et d'Ecstasy ou d'un IMAO et d'un opiacé peut accroître le risque de survenue du syndrome sérotoninergique (40). Par ailleurs, l'usage du tabac et du cannabis stimule les iso-enzymes du cytochrome P450 (CYP), d'où le risque de chute du taux sérique de l'an antidépresseur. Comme la fluoxétine et la paroxétine sont de puissants inhibiteurs du CYP2D6, ce qui peut réduire la conversion de la codéine en son métabolite actif, soit la morphine, elles peuvent provoquer un syndrome aigu de sevrage aux opiacés. Il faut également tenir compte du profil de sécurité de chaque antidépresseur. Par exemple, le risque de crise épileptique associée au bupropion SR peut être accru chez les personnes consommant des substances psychoactives de façon abusive.

Troubles de l'alimentation

5. Répercussions cliniques de la comorbidité entre les troubles dépressifs et les troubles de l'alimentation

Environ 80 % des jeunes femmes aux prises avec un trouble de l'alimentation (anorexie [A] et boulimie [B]) sont caractérisées par la comorbidité avec des troubles de l'humeur, des troubles de l'anxiété ou la pharmacodépendance (41). Dans un échantillon clinique de femmes souffrant soit de A ou de B, 43 % répondent aux critères diagnostiques du TDM (42). Un suivi sur une période de dix ans de malades aux prises avec l'A révèle que 84 % de l'échantillon sont porteurs d'un diagnostic à vie de trouble affectif (43). En réalité, tant l'A que la B sont considérées comme l'expression atypique d'un trouble de l'humeur (44-46).

Le diagnostic est ardu en raison du chevauchement des symptômes entre les troubles de l'alimentation et les troubles de l'humeur. La priorisation nutritionnelle peut provoquer des symptômes de dépression, et à l'inverse, les troubles dépressifs peuvent exacerber des comportements alimentaires déviants. Des symptômes d'ordre cognitif, notamment le découragement, l'anticipation d'une punition et l'indécision, constituent des indicateurs prévisionnels de la dépression chez les personnes atteintes de B. De même, la perte d'intérêt envers les autres, l'anticipation d'une punition, la perte de poids et l'incapacité professionnelle représentent des indicateurs prévisionnels de la dépression chez les personnes souffrant d'A (42).

Les taux de mortalité et de suicides associés à l'anorexie sont passablement élevés (47), le suicide étant la cause la plus fréquente de décès dans cette population (48). Le taux de tentatives de suicide chez les femmes souffrant d'anorexie est comparable à celui des femmes atteintes du TDM (49).

6. Efficacité de la pharmacothérapie et de la psychothérapie

De façon générale, les ATC et les ISRS font preuve d'une efficacité modérée dans de petits échantillons de personnes aux prises avec l'anorexie, avec ou sans symptômes dépressifs (50,51), mais ils n'ont pas été étudiés de façon systématique dans de vastes groupes de la population marqués par la comorbidité avec la dépression. En présence de comorbidité entre la B et le TDM, le traitement par la fluoxétine amène une amélioration à la fois du comportement alimentaire et des symptômes dépressifs (52,53). Malgré que leur utilisation soit limitée en raison d'aspects de sécurité et de tolérabilité, les IMAO produisent des effets bénéfiques tant sur le comportement alimentaire que sur l'humeur (54,55). Les malades atteints à la fois de B et du TDM peuvent ne pas répondre aussi bien au traitement antidépresseur que les malades souffrant exclusivement de B (56).

Schizophrénie

7. Répercussions cliniques de la comorbidité entre la dépression et la schizophrénie

Des symptômes dépressifs se manifestent fréquemment dans la schizophrénie et ils risquent d'aggraver le cours de la maladie et d'assombrir l'issue, d'accroître le risque de suicide et de déteriorer la qualité de vie. L'incidence de la dépression chez les schizophrènes varie de 22 % à 60 % (va leur moidale de la prévalence de 25 %) selon les critères diagnostiques utilisés et le type d'échantillonnage (57,58). Le diagnostic de la dépression chez des personnes souffrant de schizophrénie soulève des problèmes, vu que les symptômes déficitaires peuvent s'apparenter à la dépression, au même titre que la démoralisation et les effets indésirables extrapyramidaux causés par les antipsychotiques. Les symptômes dépressifs peuvent constituer des signes avant-coureurs, s'inscrire dans le cadre d'un épisode dépressif ou suivre la psychose (59). Le clinicien peut utiliser l'échelle de Calgary de la dépression pour évaluer la gravité des symptômes dépressifs dans la schizophrénie (60). Un suivi sur une période de dix ans de personnes atteintes de schizophrénie révèle que l'évolution des symptômes dépressifs est distincte de l'évolution d'autres groupes de symptômes schizophréniques (61).

Il pourrait y avoir une corrélation entre le degré de dépression dans la schizophrénie chronique et l'inadaptation sociale (62). Selon toute probabilité, les schizophrènes souffrant de

dépression ont éprouvé tôt dans leur vie la perte d'un parent, ont déjà traversé des épisodes dépressifs, ont été hospitalisés souvent pour un motif psychiatrique, font preuve d'une estime de soi faible et vivent seuls (63). De 9 % à 13 % des malades atteints de schizophrénie s'enlèvent la vie, alors qu'une proportion allant de 40 % à 60 % d'entre eux attendent à leur vie au moins une fois (64). La présentation clinique de la comorbidité entre la dépression et la schizophrénie se traduit par un plus grand nombre de symptômes psychotiques, un pronostic global sombre, un taux de chômage élevé, une moins grande satisfaction découlant des activités autres que professionnelles et du fonctionnement social, et des idées suicidaires en grand nombre, par comparaison à la schizophrénie sans la dépression (65). Les malades traversant leur « premier épisode » sont beaucoup plus à risque de souffrir également de dépression que les personnes qui ont connu de multiples épisodes psychotiques (66). Il importe de faire preuve de vigilance pour déceler la comorbidité par des troubles de l'humeur dans la schizophrénie précoce afin de réduire le risque de suicide.

8. Efficacité de la pharmacothérapie et de la psychothérapie

Malgré l'abondance de la documentation appuyant l'utilisation de la TCC ou de l'entraînement aux habiletés sociales combinés à la pharmacothérapie pour améliorer à la fois les symptômes déficitaires et les symptômes positifs et le fonctionnement social des personnes souffrant de schizophrénie (67,68), on ne peut généraliser dès maintenant ces constatations pour les appliquer à la comorbidité entre la schizophrénie et le TDM. La TCC est à l'étude en tant que traitement d'appoint ou traitement de rechange prometteur de la dépression associée à la schizophrénie (69).

L'imipramine est efficace dans le traitement de la dépression postpsychotique (70). D'autres rapports soutiennent l'utilisation des ISRS dans le traitement des symptômes dépressifs chez les schizophrènes (58). Selon des données récentes, les ISRS atténueraient efficacement les symptômes déficitaires (71,72).

On préconise la résolution de l'épisode psychotique aigu et l'utilisation optimale de l'antipsychotique initial avant d'inclure au traitement l'administration d'un antidépresseur. Aucune étude ne vient orienter le clinicien quant à la sélection et à la durée optimales du traitement antidépresseur de la dépression en présence de schizophrénie. Toute fois, dans l'association d'antidépresseurs et d'antipsychotiques, le clinicien doit tenir compte du risque d'interactions sur le plan pharmacocinétique (par exemple, la fluvoxamine qui provoque une élévation du taux plasmatique de la clozapine et de ses métabolites [73]), du cumul d'effets indésirables, dont les effets indésirables extrapyramidaux causés par les ISRS (74), et du risque de toxicité accrue (par exemple, le risque accru de

crises épileptiques en combinant le bupropion (SR) et la clozapine).

Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA)

9. Répercussions cliniques de la comorbidité entre la dépression et le THADA

Le taux de comorbidité entre le THADA et plusieurs troubles psychiatriques est élevé. Ainsi, la cooccurrence du THADA et du TDM, de la dysthymie et du trouble affectif bipolaire dans des échantillons cliniques adultes varie de 15 % à 70 % (75,76). Le THADA pendant l'enfance ou l'adolescence est fréquemment un précurseur du TDM et du trouble affectif bipolaire chez l'adulte, quoique l'influence de la comorbidité par le THADA sur la phénotypologie du TDM, son évolution et son issue reste à préciser. Le THADA représente un facteur de risque de toute une gamme d'affectations concomitantes (dont les troubles de l'anxiété, l'abus de substances psychoactives et les troubles de la personnalité) qui ont des répercussions connues sur le cours et l'issue du TDM.

10. Efficacité de la pharmacothérapie et de la psychothérapie

Les médicaments stimulants (par exemple, le méthylphénidate) demeurent le traitement modèle de prédilection du THADA chez l'enfant, et des données préliminaires viendraient appuyer l'efficacité de ces médicaments chez l'adulte (77). La monothérapie par un antidépresseur couplée à la TCC d'appoint se révèle également efficace dans la suppression des symptômes du THADA chez l'adulte (78). Il n'existe pas, toute fois, d'essais évaluant la TCC ou d'autres psychothérapies dans la population souffrant à la fois du THADA et du TDM.

Il n'existe pas non plus d'études contrôlées par placebo sur des antidépresseurs dans le traitement du TDM associé au THADA. Des données tirées d'études ouvertes laissent entrevoir que le bupropion SR peut atténuer à la fois les symptômes dépressifs et les symptômes du THADA (79), mais que la sertraline et la fluoxétine ne sont efficaces qu'en matière de réduction des symptômes dépressifs, et dans ce cas, seul l'ajout du méthylphénidate a pu venir à bout des symptômes du THADA (80).

Démences

11. Répercussions cliniques de la comorbidité entre la dépression et la démence

Les symptômes dépressifs peuvent constituer des signes avant-coureurs d'une démence, ou un facteur de risque, ou

venir compliquer la démence (81). On rapporte des taux élevés de comorbidité entre le TDM (22 %) ou la dépression mineure (27 %) et la maladie d'Alzheimer dans un contexte de soins ambulatoires (82). On observe un chevauchement symptomatique étendu entre le TDM et divers types de démences, notamment la maladie d'Alzheimer (83). Les démences sous-corticales semblent être particulièrement propices à l'expression de symptômes dépressifs (84,85). Les symptômes reliés à l'humeur, de manifestation fréquente dans la démence, sont récurrents mais de courte durée et superficiels, et s'accompagnent d'idées dépressives inorganisées et transitoires (86). Des symptômes comme l'apatie, la passivité et l'affaiblissement de l'esprit d'initiative, ou les perturbations de la mémoire et de la concentration, peuvent être attribués autant à la démence qu'à un trouble de l'humeur. Chez les personnes souffrant de démence légère à modérée, ces symptômes dépressifs devraient être considérés comme étant principalement l'expression d'un trouble de l'humeur plutôt que de la démence (86). Le diagnostic du TDM devrait reposer sur la détection de symptômes comme l'humeur dépressive constante, l'estime de soi diminuée, le désespoir, des préoccupations centrées sur l'agonie et la mort, et des idées suicidaires (87).

12. Efficacité de la pharmacothérapie et de la psychothérapie

Le traitement de la dépression chez des malades souffrant de démence peut ne pas améliorer le fonctionnement cognitif, mais relever la qualité de vie et l'état fonctionnel. Des interventions comportementales thérapeutiques chez des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer et du TDM ou de dépression mineure produisent une amélioration de l'état du malade et de son dispensaire de soins (88). Des essais comportant un groupe sous placebo, portant sur des personnes souffrant à la fois du TDM et de démence, démontrent que la clomipramine réduit de façon importante les symptômes dépressifs (89), contrairement à l'imipramine (90). Parmi les ISRS, le citalopram (91) et la sertraline (92) sont d'efficacité supérieure à celle du placebo en matière de réduction des symptômes dépressifs. Un essai comparatif indique que la fluoxétine et l'amitriptyline améliorent toutes deux les scores d'évaluation de la dépression (93). La présence de démence chez des personnes souffrant de dépression est associée, toute fois, à une réponse plus faible aux ISRS, par rapport à des personnes souffrant de dépression mais pas de démence (94,95). Enfin, la psychothérapie est également efficace en termes de réduction des symptômes dépressifs lors de comorbidité entre le TDM et la démence (96).

COMORBIDITÉ SELON L'AXE II

La comorbidité entre la dépression et les troubles de la personnalité (TP) peut se produire de différentes façons. En

premier lieu, le dysfonctionnement de la personnalité peut précéder la dépression et constituer un facteur prédisposant qui accroît le risque d'apparition d'une dépression ultérieure. D'autre part, la dépression, particulièrement lorsqu'elle est chronique, peut causer des changements méssadaptés de traits de la personnalité, augmentant ainsi le risque d'un diagnostic de TP. En fin, la présence des TP peut modifier la présentation clinique, la réponse thérapeutique ou le cours longitudinal de la maladie dépressive. Chacune de ces interrelations potentielles influence grandement le traitement des malades souffrant du TDM.

13. Prévalence de la comorbidité entre le TDM et les troubles de la personnalité

La prévalence estimée des TP chez les personnes souffrant du TDM varie considérablement selon les milieux de pratique (milieux communautaires, de soins ambulatoires ou hospitaliers; soins primaires, secondaires ou tertiaires), la méthode d'évaluation et les paramètres de l'étude (nature des critères diagnostiques utilisés, inclusion de sous-types de troubles dépressifs et type d'enquête).

Les instruments diagnostiques structurés, utilisés à l'heure actuelle pour déceler les critères du DSM des troubles de l'axe II, se fondent principalement sur des questions directes. À l'opposé, les cliniciens ont très peu recours à de telles méthodes pour poser un diagnostic de TP. Le clinicien s'en remet plutôt à l'observation des attitudes et du comportement du malade et à sa description de ses interactions interpersonnelles (97). De plus, les entrevues structurées de dépistage des TP ont pour effet, en règle générale, d'attribuer au malade de trois à six diagnostics de TP selon l'axe II (98), tandis que le clinicien est enclin à favoriser un seul diagnostic de TP (99).

Étant donné ce qui précède, il n'est pas surprenant de constater que des études portant sur des personnes souffrant du TDM ne s'entendent pas quant à la prévalence estimative des TP, qui, selon elles, varie de 6 % à 87 % (100). Dans des échantillons cliniques, on estime que la prévalence des TP est de 30 % à 40 %, et que les troubles de la personnalité de type B (dramatique, affectif ou excentrique) et de type C (personnalité anxieuse ou rongée par la peur) prédominent. La prévalence relativement élevée (47 %) de TP dans un échantillon communautaire de personnes souffrant de dépression sans chercher à obtenir un traitement donne à penser que le taux élevé de comorbidité observé n'est pas simplement un artefact résultant du comportement de recherche de traitement (101). Les TP seraient particulièrement fréquents chez les personnes souffrant du TDM depuis leur jeune âge (102) et chez les personnes atteintes de dépression chronique, notamment de dysthymie et de double dépression (103).

Si l'évaluation du dysfonctionnement de la personnalité est de nature dimensionnelle (à l'aide d'une gamme de scores

d'une échelle d'évaluation) plutôt que catégorielle (comme selon le DSM-IV), on observe l'émergence d'un schéma central de résultats. Les personnes souffrant de dépression sont caractérisées par l'élévation de plusieurs indices de dysfonctionnement de la personnalité. Certaines des constatations les plus solides et bien établies par la répétition mettent en relief la prédominance de névrosisme, d'autodévalorisation, de comportement de dépendance et d'obésité, et un degré extérieur d'extroversion (104).

14. Validité de l'évaluation de la personnalité pendant l'épisode dépressif majeur

La prévalence apparente de TP chez les personnes souffrant de dépression s'est abaissée à la réévaluation de l'état de ces personnes par suite du traitement de la dépression (105-107). Les scores élevés de certaines mesures de la personnalité, notamment le névrosisme, la prudence craintive, l'autocritique et le comportement de dépendance, diminuent de façon marquée (108-111), alors que les scores d'ouverture au monde extérieur, faibles avant le traitement, augmentent (110) après le traitement de la dépression. Bien que les scores absolus de divers traits de personnalité considérés par certains comme des facteurs de vulnérabilité à la dépression changent par suite du traitement de la dépression, de récentes études démontrent par contre la relative stabilité de ces traits au fil du temps (112, 113). Ces observations mettent en évidence que la distinction entre la personnalité et la dépression ne peut être vue comme une distinction absolue entre des traits et un état (114).

15. Comorbidité entre le TDM et les TP et le risque suicidaire

La comorbidité entre les TP et le TDM est associée à une fréquence élevée d'idées suicidaires, de tentatives suicidaires (115) et de suicides (116). Cette corrélation est, en majeure partie, imputable à la comorbidité entre la dépression et la gamme de TP de nature impulsive/instable, notamment les TP du groupe B du DSM-IV, par conséquent le TP limite et le TP affectivement instable CIM-10 (116-118).

Des précautions particulières peuvent s'imposer dans le traitement de personnes souffrant de dépression et d'un TP concomitant et manifestant un comportement suicidaire aigu. Il peut être approprié, par exemple, d'éviter l'utilisation de médicaments potentiellement mortels en surdose ou de ne prescrire que des quantités limitées de ces médicaments (par exemple, les ATC ou le lithium). La combinaison de stratégies pharmacologiques antidépresseurs et d'autres modalités thérapeutiques axées sur le TP sous-jacent peut permettre de prendre en charge plus efficacement les personnes souffrant à la fois du TDM et d'un TP dont le comportement suicidaire est à risque élevé. Diverses formes de psychothérapie sont prometteuses dans le traitement du comportement suicidaire

des personnes atteintes d'un TP, dont la thérapie comportementale dialectique (119), l'hospitalisation partielle (120) et la thérapie d'orientation psychanalytique (121). Des données probantes préliminaires soulignent également l'utilité de traitements médicamenteux dans la réduction des symptômes marqués des TP. Par exemple, les ISRS (122, 123) et les anticonvulsifs (124, 125) feraient preuve d'une certaine efficacité en matière d'atténuation du comportement suicidaire ou de l'impulsivité dans les TP.

16. Influence de la comorbidité entre la dépression et les TP sur le résultat thérapeutique

De nombreuses études examinant le résultat du traitement de la dépression excluent les personnes atteintes de TP grave, particulièrement le trouble de la personnalité limite (TPL) (126). En dépit de cela, l'existence des données probantes soulignant que les TP (ou des dimensions mésoadaptées de la personnalité) entravent la réussite thérapeutique de la psychothérapie brève (127-129), de la pharmacothérapie (130-134) et de la psychothérapie (135-137). Ces effets néfastes se manifestent par une diminution des taux de réponse ou de rémission, un allongement du délai de réponse au traitement, l'élévation du risque de chronicité et du risque de rechute ou de récurrence. Il convient de noter, toute fois, la disparité des rapports sur le plan du choix des instruments de mesure, et que même une vaste étude ne parvient pas à déceler le lien escompté entre les diagnostics de TP et le taux de réponse au traitement médicamenteux dans la dépression chronique (138, 139).

17. Effets précis des antidépresseurs dans le traitement de la dépression associée à un trouble de la personnalité

Les ISRS font preuve d'efficacité dans la maîtrise du comportement impulsif, agressif et autodestructeur du TPL (17). Des études ouvertes laissent entrevoir l'utilité de la fluoxétine dans le traitement du TPL associée à la dépression (140-142). Dans une étude récente sur la dépression chronique, où la plupart des participants sont aux prises avec un TP coexistant, la pharmacothérapie se révèle efficace, les résultats les meilleurs étant obtenus grâce à des traitements pluralistes qui englobent la pharmacothérapie et la psychothérapie (143). Qui plus est, la thérapie interpersonnelle (TI) pourrait être une solution de rechange viable dans le traitement de la dépression majeure couplée à un TP. En effet, les défis interpersonnels, l'un des principaux axes d'intervention de cette psychothérapie, sont précisément ciblés et modulés en vue de réduire les symptômes de la dépression majeure.

De plus, des études ouvertes appuient l'utilité de certains antipsychotiques de nouvelle génération (olanzapine), particulièrement en ce qui concerne les symptômes affectifs, la colère et la sensibilité interpersonnelle (144). Bien que l'utilisation des IMAO soit limitée en raison de préoccupations de

sécurité et de tolérabilité, des données probantes indiquent que la phénelzine et la tranylcypromine sont efficaces dans cette population à titre d'antidépresseurs et dans la réduction de l'hospitalité et de la colère (145-147).

COMORBIDITÉ SELON L'AXE III

La coocurrence de la dépression et d'affections médicales diverses est fréquente. La prévalence à vie des troubles dépressifs et de l'anxiété chez des personnes atteintes d'une affection médicale est de 42 % (148,149). Les taux de dépression rapportés varient considérablement selon le trouble médical (150). Les troubles neurologiques, endocriniens et cardiovasculaires, de même que le cancer, se compliquent fréquemment par la survenue de troubles dépressifs. La présence d'une dépression concomitante peut prédisposer une personne à l'amplification de la symptomatologie physique, à la résistance face à la maladie, au relâchement de l'adhésion au régime thérapeutique et à l'incapacité fonctionnelle. En outre, la comorbidité par la dépression accroît l'utilité des soins de santé et le taux de mortalité (151-153).

Des symptômes dépressifs comme la fatigue, l'anorexie, l'insomnie et la perte de poids sont souvent assimilés à tort à l'incapacité apparemment décollante de la maladie physique. Au vu de ce chevauchement symptomatique, il importe de déceler les symptômes cognitifs et affectifs de la dépression, dont l'anhédonie profonde, le désespoir, les pleurs, la culpabilité, le sentiment de par faite inutilité et les idées suicidaires. À moins que l'on puisse établir avec certitude que les symptômes somatiques sont causés par l'affectation médicale sous-jacente, ces symptômes devraient être attribués à la dépression majeure en comorbidité. Il importe également de tenir compte de la possibilité que des médicaments provoquent la dépression (voir le tableau 7.1).

Il est vrai que le traitement de certains troubles somatiques peut être à l'origine de la dépression. Par exemple, l'emploi de l'alpha-interféron, courant dans le traitement de l'hépatite et de certaines formes de cancer, est associé à la dépression de nature itrogénique. Dans une telle situation, où il n'est pas question d'arrêter le traitement médical, l'instauration d'un traitement antidépresseur est efficace (154).

18. Efficacité de la psychothérapie dans le traitement de la dépression couplée à diverses affections médicales

Le choix de la stratégie de prise en charge appropriée repose sur la prise en compte des préférences du malade, du

Tableau 7.1 Médicaments susceptibles de provoquer une dépression^a

Médicaments pour lesquels le lien de cause à effet est **probable** :

- Les stéroïdes anabolisants
- Les interférons
- L'isotrétinoïne
- Les corticostéroïdes systémiques
- Les substances psychoactives : alcool, amphétamines, barbituriques, benzodiazépines, cocaïne, hallucinogènes, narcotiques
- Les contraceptifs oraux
- Certains anticonvulsifs (vigabatrine, clobazam, phénobarbital)

Médicaments pour lesquels le lien de cause à effet est possible :

- Cardiovasculaires
 - Le captopril (et d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
 - La clonidine (Catapres)
 - Ladigoxine
 - Le méthyl dopa (Aldomet)
 - Le propranolol (et d'autres bêta-bloquants)
 - Le vérapamil (et d'autres inhibiteurs calciques)
- Autres
 - Divers anticonvulsifs
 - Le baclofène (et d'autres myorelaxants)
 - Labromocriptine (Parlodel)
 - La dimétidine (et d'autres inhibiteurs du récepteur H2 de l'histamine)
 - Le disulfiram (Antabuse)
 - L'indométhacine (et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS])
 - Le lévodopa
 - La réserpine
 - La zidovudine (AZT et autres antirétroviraux utilisés chez les personnes infectées par le VIH)

^a Adapté de Rundell et Wise (228) et de Stoudemire et Fogel (229,230)

jugement clinique et de la disponibilité des options thérapeutiques. Souvent, la psychoéducation aborde le sujet de l'influence de la dépression sur la maladie physique (l'exacerbation de la douleur, les problèmes de sommeil et la fatigue). Spiegel (155) propose que la psychothérapie à l'intention des personnes atteintes d'affections médicales comporte quatre éléments fondamentaux : le soutien social, l'expression émotionnelle, la restructuration cognitive et l'entraînement aux habiletés d'adaptation. Certains types de psychothérapie, comme la TCC et la TI, seules ou combinées à un antidépresseur, peuvent se révéler appropriés dans le traitement de la dépression chez des personnes souffrant d'une maladie physique. On compte peu d'ECR portant sur ces stratégies thérapeutiques chez des personnes souffrant de divers troubles physiques en comorbidité. Les paragraphes qui suivent rendent compte de l'examen d'essais cliniques sur des interventions psychothérapeutiques dans les cas de comorbidité entre la dépression et la maladie cardiaque, l'infection par le VIH, le cancer ou d'autres affections physiques courantes.

Maladie cardiaque. Malgré les indications voulant que le rapport entre la dépression et la mortalité cardiaque s'affaiblisse en présence de soutien social accru (156,157), une intervention psychosociale à domicile par une infirmière se

révèle l'efficacité pour modifier le taux de survie du syndrome post-infarctus (158). À l'heure actuelle, la TCC est à l'étude dans le traitement de la dépression ou de l'isolement social chez des personnes souffrant d'affections cardiaques (159).

Infection par le VIH et SIDA. Des ECR démontrent que la TCC en groupe, la psychothérapie de soutien en groupe et des psychothérapies individuelles sont toutes efficaces dans la réduction des symptômes de détresse ou de dépression chez des personnes infectées par le VIH (160-164). Un essai clinique ouvert sur la TI chez des personnes infectées par le VIH et souffrant de dépression d'intensité modérée à grave ayant produit des résultats encourageants (161), on a mené un ECR ultérieur sur le même sujet : en matière de soulagement des symptômes de dépression, la TI ou l'imipramine associée à la psychothérapie de soutien en groupe sont beaucoup plus efficaces que soit la TCC ou la psychothérapie de soutien en groupe seule (163).

Cancer. De nombreuses interventions psychosociales effectuées chez des personnes souffrant de cancer ont souvent été axées sur le traitement de la détresse psychosociale, plutôt que centrées précisément sur les personnes atteintes de troubles dépressifs. L'éducation sanitaire, la gestion du stress, l'entraînement comportemental, des techniques de résolution de problèmes et du soutien psychosocial en groupe sont bénéfiques pour les malades dont le diagnostic est récent et les personnes en début de traitement (165). Des femmes atteintes du cancer du sein métastatique manifestent une amélioration, non seulement de l'humour mais également du délai de survie, à la suite d'une psychothérapie en groupe (166,167). Chez les personnes souffrant d'un cancer métastatique avancé, on préconise des programmes de soutien collectif hebdomadaires axés sur l'adaptation immédiate, le soulagement de la douleur et la prise en compte de questions existentielles liées à la mort et à son approche. Le *National Comprehensive Cancer Network* a élaboré des lignes directrices de pratique en ce qui concerne la prise en charge de la détresse psychosociale, considérée comme allant des réactions normales au stress d'être confrontés au cancer aux troubles psychiatriques véritables, tels le TDM, les troubles découlant de la consommation de substances psychoactives et les TP (168). Dans un examen de 10 ECR sur des interventions de conseil psychologique au près de malades cancéreux souffrant de dépression, les stratégies de counselling individuelles personnalisées sont aussi efficaces que le counselling cognitivo-comportemental structuré, et le traitement médicamenteux associé à la TCO est également très efficace dans le traitement de la dépression chez des malades cancéreux (169).

Autres affections. Certains ECR appuient l'utilisation de la TCC chez des diabétiques de type II (170) et chez des personnes souffrant de sclérose en plaques (171). Des indications tirées d'essais ouverts soulignent également l'efficacité

pratique de la TCC chez des personnes souffrant de dépression à la suite d'un accident cérébral vasculaire (172).

19. Efficacité de la pharmacothérapie dans le traitement de la dépression couplée à diverses affections médicales

Une méta-analyse d'essais cliniques sur les troubles dépressifs chez les personnes souffrant de maladie somatique démontre que les antidépresseurs, notamment les ISRS, les ATC et d'autres antidépresseurs, atténuent de façon importante les symptômes de la dépression en concomitance avec une vaste gamme d'affections somatiques (173). Néanmoins, certains marqueurs de maladie physique peuvent laisser supposer une réponse réduite au traitement antidépresseur.

Maladie cardiaque. Dans un ECR, tant la paroxétine que la nortriptyline sont efficaces, mais la paroxétine entraîne moins d'effets indésirables cardiovasculaires (174). D'autres essais cliniques en ouverts sur la sertraline dans le syndrome post-infarctus couplé à la dépression (175), de même que sur la fluoxétine (176) ou d'autres ISRS (177) et sur le bupropion (178) dans le TDM associé à des troubles de conduction cardiaque ou à l'insuffisance cardiaque globale, mettent en évidence la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité pratique de ces médicaments. De l'hypertension orthostatique peut se manifester chez des personnes atteintes d'hypertension orthostatique préexistante ou d'insuffisance cardiaque globale, entraînant un risque accru de chutes et de fractures subséquentes, de même que chez des personnes âgées souffrant d'ostéoporose. Les effets des ATC sur la conduction cardiaque s'apparentent à ceux des anti-arythmiques de type IA, ce qui explique le risque de mortalité accrue lorsque des ATC sont administrés à des personnes souffrant de cardiopathie ischémique, comme le démontre un vaste ECR. Par conséquent, ces données probantes justifient qu'on ne puisse recommander l'utilisation des ATC en tant que traitement de premier recours chez les personnes souffrant à la fois de dépression et de maladie cardiaque (179).

Infection par le VIH et SIDA. La plupart des ECR dans la population de personnes infectées par le VIH ou atteintes du SIDA, portent sur les ATC. Ces ECR démontrent que l'imipramine est supérieure au placebo (180) et comparable à la paroxétine (181), alors que la desipramine et le méthylphénidate sont d'efficacité équivalente (182). Dans les essais auxquels participent des personnes infectées par le VIH ou atteintes du SIDA, la gravité de l'immunosuppression n'est pas associée à la réponse au médicament antidépresseur (180,181,183). Des données tirées d'essais cliniques en ouverts sur des ISRS (184) et la néfazodone appuient également leur efficacité pratique et leur tolérabilité. L'ajout de la fluoxétine à la psychothérapie structurée de groupe chez des hommes infectés par le VIH et souffrant de dépression d'intensité légère à modérée accroît les effets bénéfiques dans un essai (185), mais pas dans l'autre (186).

Cancer. Dans deux ECR, la miansérine (non disponible aux États-Unis ni au Canada) est efficace chez les femmes souffrant de dépression et de cancer (187,188).

Accident vasculaire cérébral aigu. Dans un ECR, comparant un groupe sous placebo, auquel participent des personnes souffrant de dépression majeure ou de dépression mineure et en période aiguë d'un accident vasculaire cérébral, la nortriptyline est beaucoup plus efficace que la fluoxétine ou le placebo (189), confirmant les constatations d'un essai antérieur contrôlé par placebo sur la nortriptyline (190). Le citalopram (191) se révèle également efficace dans un essai contrôlé par placebo, mais pas la trazodone (192).

Autres affections. Dans des ECR distincts, tant la nortriptyline (193) que la fluoxétine (194) sont efficaces à titre d'antidépresseurs chez des diabétiques, quoique les bienfaits sur le plan du contrôle glycémique soient ténus. Dans la maladie de Parkinson, la nortriptyline est d'efficacité supérieure à celle du placebo dans l'atténuation des symptômes dépressifs, mais elle n'exerce pratiquement pas d'influence sur les symptômes moteurs (195), alors que des études ouvertes appuient l'utilisation de la sertraline (196) ou de la paroxétine (197). La desipramine se révèle supérieure au placebo dans le traitement de la dépression compliquée à la sclérose en plaques (198). Des données limitées tirées d'études ouvertes soutiennent également l'utilisation de la desipramine (199) et de la fluoxétine (200) chez des patients souffrant de diabète.

20. Aspects à prendre en compte dans l'utilisation d'antidépresseurs chez la personne atteinte d'une affection médicale

Les caractéristiques pharmacocinétiques des antidépresseurs sont modifiées chez les personnes souffrant d'une affection somatique. Les interactions médicamenteuses et les maladies gastro-intestinales, hépatiques et rénales influencent respectivement l'absorption, le métabolisme et l'excrétion des médicaments (201). Le ralentissement de la vidange gastrique occasionné par des médicaments comme le métoprolol et la diminution de la motilité gastro-intestinale attribuable à des médicaments ayant des effets anticholinergiques altèrent la vitesse d'absorption de l'antidépresseur. Les maladies de l'iléum proximal, où la plupart des psychotropes sont absorbés, peuvent entraver la réponse thérapeutique en diminuant l'absorption du médicament. Les ATC et leurs métabolites sont peu filtrés dans le dialyse, et donc susceptibles de causer des effets toxiques chez des personnes en insuffisance rénale, même si les analyses de laboratoire indiquent que le taux plasmatique des médicaments et de leurs métabolites diméthylés est dans la fourchette normale. Les renseignements d'ordre pharmacocinétique quant aux ISRS chez des personnes en insuffisance rénale sont limités; toutefois, des études laissent entrevoir que les

caractéristiques pharmacocinétiques de la fluoxétine et du citalopram ne sont pas modifiées, et cela est probablement vrai en ce qui concerne les autres ISRS (201-203). L'élimination de la venlafaxine et de la mirazapine est diminuée en présence d'insuffisance rénale, et, pour cette raison, la dose de ces antidépresseurs devrait être réduite, et le délai d'augmentation progressive prolongé. Dans l'insuffisance rénale, il est recommandé de réduire la dose de l'antidépresseur à tout le moins au début, ou, dans certains cas, d'accroître l'espacement des doses, particulièrement avec les ATC (201). La maladie hépatique avancée altère le phénomène de liaison protéinique et entrave le métabolisme de tous les antidépresseurs. Bien que les données probantes cliniques concernant l'utilisation des antidépresseurs en présence de dysfonction hépatique soient limitées, il semble logique d'utiliser l'un des ISRS de courte demi-vie, comme la sertraline, la fluvoxamine ou le citalopram, à une dose réduite (201,203). En raison de la possibilité d'une déficience cognitive par suite d'encéphalopathie hépatique infraclinique, on préconise le choix d'un antidépresseur non sédatif, de même que le suivi étroit de la fonction cognitive (201).

En présence de maladie neurologique, le défi consiste à réduire au minimum le risque d'effets indésirables causés par les médicaments antidépresseurs. Chez des personnes souffrant de la maladie de Parkinson et de dépression, des ISRS sont recommandés pour aggraver l'état fonctionnel moteur, qui s'améliore après le retrait de l'antidépresseur (204,205). Néanmoins, des rapports indiquent que cela ne se produit pas souvent (205-207). Par rapport aux ATC, les ISRS sont mieux tolérés et font preuve d'une efficacité comparable chez des personnes souffrant à la fois de dépression et de maladie de Parkinson (208).

On rapporte que les crises épileptiques causées par les antidépresseurs à la dose thérapeutique sont rares, mais ont été rapportées jusqu'à une fréquence de 4% (209). Ce risque de crise épileptique est accru à l'utilisation de certains ATC et antidépresseurs hétérocycliques (par exemple, la maprotiline) et du bupropion SR, principalement en surdose ou lorsque le taux plasmatique du médicament est élevé chez les métaboliseurs lents (210). En cas d'utilisation d'antidépresseurs à la dose thérapeutique, tant les aspects relatifs aux malades (antécédents de crises épileptiques, de lésions cérébrales, de démence ou d'abus d'alcool) que des facteurs en rapport avec le médicament (dose de l'antidépresseur et des médicaments concomitants qui abaissent le seuil épileptogène ou inhibent le métabolisme de l'antidépresseur) peuvent favoriser la survenue de crises épileptiques (211). Tous les antidépresseurs peuvent entraîner de l'hypotension en stimulant une sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, ce qui peut provoquer des crises épileptiques, particulièrement chez les personnes âgées qui prennent également des diurétiques. Lorsque l'on tient compte des facteurs de risque relatifs aux malades et des thérapeutiques médicamenteuses de la

dépression, on constate que la dépression majeure en elle-même accroît le risque, d'un facteur 6, d'apparition spontanée d'épilepsie idiopathique chez des personnes âgées de 55 ans ou plus (212). Les ISRS, le moclobémide, la néfazodone et la venlafaxine auraient un faible potentiel d'induction de crise épileptique, et c'est pour quoi certains cliniciens les considèrent comme des traitements de premier recours chez les malades souffrant à la fois de dépression et d'épilepsie (211,213).

21. Interactions entre les antidépresseurs et les médicaments utilisés dans le traitement d'affections médicales

Le risque d'interactions entre les ISRS ou les antidépresseurs de nouvelle génération et les autres médicaments prescrits en cas d'affections somatiques devrait être évalué, sans toutefois que cela empêche l'utilisation de ces antidépresseurs. Si le risque d'interactions médicamenteuses est élevé, le choix du citalopram, de la mirazapine ou de la venlafaxine est à considérer, parce que ces médicaments n'ont qu'un effet léger ou inexistant d'inhibition du CYP (201,214). Outre le fait de tenir compte du potentiel de l'antidépresseur en particulier d'inhiber les iso-enzymes du CYP, le clinicien doit également savoir que le métabolisme enzymatique du CYP subit des variations génétiques parmi les malades de la même race, et les malades d'autres ethnies, ce qui limite sa capacité à prévoir les interactions médicamenteuses (215). Par conséquent, le clinicien doit faire preuve de vigilance clinique soutenue à l'égard des interactions médicamenteuses chez les personnes atteintes d'affections somatiques, traitées pour une dépression par les nouveaux antidépresseurs.

La section IV aborde le sujet du degré d'inhibition du CYP des nouveaux antidépresseurs et des substrats d'importance clinique des iso-enzymes inhibées par les antidépresseurs. Bien que le risque d'interactions médicamenteuses existe chez toutes les personnes traitées par plusieurs médicaments, les patients les plus à risque sont les personnes sous médication cardiaque, antirétrovirale ou anticonvulsivante, traitées également par de nouveaux antidépresseurs.

Les antidépresseurs qui inhibent l'iso-enzyme hépatique CYP2D6, comme la paroxétine, la fluoxétine et la sertraline, ne devraient pas être utilisés en combinaison avec les antiarythmiques de type IC, tels l'encainide, la flécaïnide, le mexilétine et la propafenone. De plus, si des bêta-bloquants sont administrés avec des antidépresseurs, il faut exercer une surveillance étroite de la fréquence cardiaque et de l'électrocardiogramme, en raison du risque d'effets bêta-bloquants acrus. La néfazodone, la fluvoxamine et la fluoxétine inhibent toute l'iso-enzyme CYP3A4, qui métabolise plusieurs médicaments cardiaques, notamment les inhibiteurs calciques, les statines (à l'exception de la pravastatine) qui abaissent le taux sanguin de lipides, certains anti-

arythmiques comme l'amiodarone, la lidocaïne, la quinidine et la propafenone, et la cyclosporine, médicalement à risque. Dans la mesure du possible, il faut éviter de combiner la néfazodone, la fluvoxamine ou la fluoxétine à ces médicaments cardiaques.

Les médicaments prescrits aux personnes infectées par le VIH, notamment les inhibiteurs de protéase, d'autres antirétroviraux et les médicaments utilisés pour traiter des infections opportunistes (par exemple, le kétoconazole) représentent des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs des iso-enzymes du CYP. D'où le risque d'interactions entre ces médicaments et les nouveaux antidépresseurs (216). Chez les personnes infectées par le VIH qui prennent des inhibiteurs de protéase (particulièrement le ritonavir, qui inhibe de façon marquée les multiples iso-enzymes du CYP), il est préconisé d'éviter l'utilisation d'antidépresseurs qui inhibent les iso-enzymes du CYP, comme la néfazodone, la paroxétine ou la fluoxétine (217,218). Les inhibiteurs de protéase peuvent également entraîner une augmentation du taux plasmatique des ATC, et d'accroître, par le fait même, le risque d'effets indésirables ou de toxicité des ATC.

Les anticonvulsifs, tels la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone, peuvent stimuler les iso-enzymes du CYP, et donc entraîner la chute du taux sérique des antidépresseurs métabolisés par le même système enzymatique (213). Les nouveaux anticonvulsifs, comme la gabapentine, la lamotrigine et le topiramate, semblent ne pas stimuler vraiment les iso-enzymes du CYP hépatique (213). Les antidépresseurs qui inhibent les iso-enzymes du CYP, tels la fluoxétine, la paroxétine, la néfazodone, la fluvoxamine et la sertraline, peuvent contribuer à l'augmentation du taux sérique des anticonvulsifs métabolisés par le même système enzymatique. Cette inhibition risque d'entraîner l'apparition d'effets indésirables ou de toxicité de certains anticonvulsifs, particulièrement la phénytoïne et la carbamazépine (211).

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base d'herbes médicinales que certains malades prennent pour réduire les symptômes dépressifs, peut stimuler certaines enzymes du cytochrome et, par conséquent, réduire le taux plasmatique des médicaments suivants : les inhibiteurs de protéase, la cyclosporine (d'où le risque de rejet de la transplantation), la digoxine, la warfarine, les contraceptifs oraux, la théophylline, l'amitriptyline et peut-être d'autres ATC (219).

Existe également la possibilité d'interactions entre la warfarine et des ISRS, des antidépresseurs de nouvelle génération ou des ATC. Les antidépresseurs peuvent déplacer la warfarine de ses sites de liaison protéique, comme ils peuvent inhiber les iso-enzymes du CYP, ce qui peut prolonger le temps de prothrombine. Dans les cas où la warfarine est associée à

des antidépresseurs, une surveillance étroite de l'anticoagulation s'impose.

Le syndrome sérotoninergique découle d'une interaction médicamenteuse courante entre des médicaments sérotoninergiques et des IMAO (220). Sa présentation clinique est caractérisée par la confusion, l'agitation, l'hyperréflexivité, la transpiration abondante et les tremblements. La combinaison d'autres antidépresseurs (particulièrement les ISRS), de la mépéridine, du dex-trométhorphan, de la pentazocine ou du L-dopa avec des IMAO irréversibles (phénelzine et tranylcypromine) est contre-indiquée, et l'association d'ISRS ou d'ATC avec le moclobémide devrait s'effectuer en toute prudence (221). Le risque d'apparition du syndrome sérotoninergique existe également chez les personnes souffrant de la maladie de Parkinson à qui on administre des ISRS en association avec la sélégiline. On devrait éviter cette combinaison médicamenteuse et attendre deux semaines après l'arrêt de la sélégiline avant d'instaurer le traitement par un ISRS (221,222). On rapporte également que la combinaison de la fluoxétine et de la carbamazépine a provoqué un syndrome sérotoninergique (223).

22. Données probantes à l'appui de l'utilisation de la sismothérapie dans le traitement de la dépression associée à diverses affections médicales

L'utilisation de la sismothérapie associée à une évaluation médicale préalable, une stabilisation et un suivi appropriés n'est pratiquement jamais contre-indiquée, et peut se révéler une solution de rechange sûre, particulièrement chez les personnes âgées fragiles ou chez les personnes atteintes d'affections somatiques qui ne peuvent tolérer l'augmentation rapide de la dose du médicament, ou qui traversent de longues périodes de maladie dépressive sans rémission (224). On recommande d'envisager très tôt la possibilité d'utiliser la sismothérapie chez les personnes souffrant de dépression grave et de cancer qui ne répondent pas à la pharmacothérapie antidépressive ou qui ne peuvent tolérer les effets indésirables (225). Dans le cas de personnes souffrant de la maladie de Parkinson ou d'autres troubles moteurs, la sismothérapie permettrait non seulement d'atténuer la dépression mais également d'améliorer leur état fonctionnel moteur (226). La sismothérapie présente le traitement de choix de la stupeur cataleptique, un syndrome s'exprimant par du délirium, de la fièvre, de la rigidité, de l'instabilité du système nerveux autonome, de la déshydratation, du mutisme et de la posture cataleptique, et associée à la schizophrénie, aux troubles de l'humeur ou à des maladies organiques comme l'encéphalite (227). Les personnes souffrant du syndrome malin des neuroleptiques peuvent également bénéficier de la sismothérapie s'ils ne répondent pas aux traitements médicamenteux courants (224).

Voici les affections médicales suszeptibles d'accroître le risque de morbidité découlant de la sismothérapie : 1) les affections où la pression intracrânienne est augmentée, comme les tumeurs cérébrales, un hématome sous-dural, la méningite ou un

accident vasculaire cérébral aigu; 2) les affections comportant un risque d'hémorragie grave, comme l'hémorragie cérébrale et les anévrismes vasculaires instables; 3) l'instabilité cardiaque, comme un infarctus du myocarde récent ou de l'arythmie cardiaque instable. Pour réduire les effets indésirables cognitifs de la sismothérapie lorsqu'elle est appliquée à des personnes souffrant d'un défi cognitif ou de démence, la fréquence des séances peut être diminuée à une ou deux fois par semaine et la disposition unitaire des électrodes, sur l'hémisphère non dominant.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les personnes suivantes de leur contribution : les D^s Raymond W Lam, Juan C Ne grete, Ble nos AT Pedersen et Lilian Thorpe qui ont participé à la rédaction des versions préliminaires du document; les D^s Scott B Pat ten et Michael Rosenbluth qui sont intervenus à titre d'examinateurs externes avant la publication.

SOURCES DE RÉFÉRENCE

1. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993;29:85-96.
2. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry* 1998; Suppl: 24-28.
3. Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000;12 (Suppl 1):69-76.
4. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunik VL. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand* 1998;393 (Suppl 1):6-11.
5. Brown TA, Barlow DH. Comorbidity among anxiety disorders: implications for treatment and DSM-IV. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:835-44.
6. Massion AO, Warshaw MG, Keller MB. Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:600-7.
7. Noyes Jr R, Woodman C, Garvey MJ, Cook BL, Sulzer M, Clancy J, and others. Generalized anxiety disorder vs. panic disorder. Distinguishing characteristics and patterns of comorbidity. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:369-79.
8. Kendall PC, Kortlander E, Chan SK, Brady EU. Comorbidity of anxiety and depression in youth: treatment implications. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:869-80.
9. Leclercq Y. Is depression under-recognized and under-treated? *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13 (Suppl 5):S3-S6.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
11. Gurney C, Roth M, Garfield RF, Kerr TA, Schapira K. Studies in the classification of affective disorders. The relationship between anxiety states and depressive illnesses. II. *Br J Psychiatry* 1972;121:162-6.
12. Roth M, Gurney C, Garfield RF, Kerr TA. Studies in the classification of affective disorders. The relationship between anxiety states and depressive illnesses. I. *Br J Psychiatry* 1972;121:147-61.
13. Keller MB, Hanks DL. Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatry* 1995;56 (Suppl 6):22-9.
14. Bakish D. The patient with comorbidity of depression and anxiety: the unmet need. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 6):20-4.
15. Goldney RD, Fisher LJ, Wilson DH, Cheok F. Major depression and its associated morbidity and quality of life in a random, representative Australian community sample. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:1022-9.
16. Parker G, Wilhelm K, Mitchell P, Gladstone G. Predictors of 1-year outcome in depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:56-64.
17. Schatzberg AF. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl) 11:9-17.
18. Furukawa T, Streiner DL, Young LT. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001026.
19. Hoehn-Saric R, Niranjan P, Black DW, Stahl S, Grest JH, Lydiard B, and others. Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent

- rent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:76-82.
20. Goodnick PJ, Puig A, De Vane CL, Freund BV. Mirzapine in major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:446-8.
 21. King M, Sibbald B, Ward E, Bower P, Lloyd M, Gabbay M, Byford S. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy and usual general practitioner care in the management of depression as well as mixed anxiety and depression in primary care. *Health Technol Assess* 2000;4:1-83.
 22. Rief W, Trenkamp S, Auer C, Fichter MM. Cognitive-behavior therapy in panic disorder and comorbid major depression. A naturalistic study. *Psychother Psychosom* 2000;69:70-8.
 23. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, and others. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
 24. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, and others. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264:2511-8.
 25. Raimo EB, Schuckit MA. Alcohol dependence and mood disorders. *Addict Behav* 1998;23:933-46.
 26. Merikan gas KR, Mehta RL, Molnar BE, Walters EE, Swendsen JD, Aguilar-Gaziola S, and others. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav* 1998;23:893-907.
 27. Ross HE, Swinson R, Larkin EJ, Doumani S. Diagnosing comorbidity in substance abusers. Computer assessment and clinical validation. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:556-63.
 28. Hodgins DC, DuFour M, Armstrong S. The reliability and validity of the inventory to diagnose depression in alcohol-dependent men and women. *J Subst Abuse* 2000;11:369-78.
 29. Galbaud du FG, Newman SC, Boothroyd LJ, Bland RC. Treatment seeking for depression: role of depressive symptoms and comorbid psychiatric diagnoses. *J Affect Disord* 1999;52:31-40.
 30. Keuthen NJ, Niura RS, Borrelli B, Goldstein M, DePue J, Murphy C, and others. Comorbidity, smoking behavior and treatment outcome. *Psychother Psychosom* 2000;69:244-50.
 31. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1997;154:263-5.
 32. Thorsteinson HS, Gilin JC, Patena CA, Golshan S, Sutton LD, Drummond S, and others. The effects of transdermal nicotine therapy for smoking cessation on depressive symptoms in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:350-8.
 33. Statistical report on the health of Canadians. Statistical report on the health of Canadians prepared by the federal, provincial and territorial advisory committee on population health for the meeting of ministers of health, Charlottetown, PEI: September 16-17, 1999. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada; 1999.
 34. Martino S, Carroll KM, O'Malley SS, Rounsaville BJ. Motivational interviewing with psychiatrically ill substance abusing patients. *Am J Addict* 2000;9:88-91.
 35. Scott J, Gilvarry E, Farrell M. Managing anxiety and depression in alcohol and drug dependence. *Addict Behav* 1998;23:91-9-31.
 36. Swanson AJ, Pantalon MV, Cohen KR. Motivational interviewing and treatment adherence among psychiatric and dually diagnosed patients. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:630-5.
 37. Cornelius JR, Saloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, and others. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:700-5.
 38. McGrath PJ, Nunes EV, Stewart JW, Goldman D, Agosti V, O'Keefe-Welickson K, and others. Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: A placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:232-40.
 39. Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 1996;275:761-7.
 40. Mueller PD, Kozy WS. Death by "ecstasy": the serotonin syndrome? *Ann Emerg Med* 1998;32:377-80.
 41. Braun DL, Sunday SR, Halmi KA. Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychol Med* 1994;24:859-67.
 42. Kennedy SH, Kaplan AS, Garfinkel PE, Rockert W, Toner B, Abey SE. Depression in anorexia nervosa and bulimia nervosa: discriminating depressive symptoms and episodes. *J Psychosom Res* 1994;38:773-82.
 43. Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampurno V, Apple R, Cohen J. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:712-8.
 44. Cantwell DP, Sturzenberger S, Burroughs J, Salkin B, Green JK. Anorexia nervosa. An affective disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:1087-93.
 45. Hatsuami DK, Mitchell JE, Eckert ED. Eating disorders: a variant of mood disorders? *Psychiatr Clin North Am* 1984;7:349-65.
 46. Fava M, Abraham M, Clancy-Colechchi K, Pava JA, Mathews J, Rosenbaum JF. Eating disorder symptomatology in major depression. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:140-4.
 47. Herzog DB, Greenwood DN, Dorer DJ, Flores AT, Ekeblad ER, Blais MA, and others. Mortality in eating disorders: a descriptive study. *Int J Eat Disord* 2000;28:20-6.
 48. Patel DR, Phillips EL, Pratt HD. Eating disorders. In *Dian J Pe diatr* 1998;65:487-94.
 49. Bulik CM, Sullivan PF, Joyce PR. Temperament, character and suicide attempts in anorexia nervosa, bulimia nervosa and major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:27-32.
 50. Kaye WH, Weltzin TE, Hsu LK, Bulik CM. An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991;52:464-71.
 51. Atia E, Hamman C, Walsh BT, Flatter SR. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *Am J Psychiatry* 1998;155:548-51.
 52. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:1394-7.
 53. Goldstein DJ, Wilson MG, Ascroft RC, al-Banna M. Efficacy of fluoxetine therapy in bulimia nervosa regardless of comorbid depression. *Int J Eat Disord* 1999;25:19-27.
 54. Rothschild R, Quitkin HM, Quitkin FM, Stewart JW, O'Keefe-Welickson K, McGrath PJ, and others. A double-blind placebo-controlled comparison of phenelzine and imipramine in the treatment of bulimia in atypical depressives. *Int J Eat Disord* 1994;15:1-9.
 55. Kruger S, Kennedy SH. Psychopharmacotherapy of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:497-508.
 56. Wold PN. Eating disorder symptoms in affective disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1991;16:204-8.
 57. Lindenmeyer JP, Grochowski S, Kay SR. Schizophrenic patients with depression: psychopathological profiles and relationship with negative symptoms. *Compr Psychiatry* 1991;32:528-33.
 58. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000;157:1379-89.
 59. Keen AR, Siris SG, Chakos M, Alvir J, Mayhoff D, Lieberman J. Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:1643-8.
 60. Addingon D, Addingon J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenia. *Schizophr Res* 1992;6:201-8.
 61. Marengo J, Harrow M, Herberner ES, Sands J. A prospective longitudinal 10-year study of schizophrenia's 3 major factors and depression. *Psychiatry Res* 2000;97:61-77.
 62. Glazer W, Prusoff B, John K, Williams D. Depression and social adjustment among chronic schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1981;169:712-7.
 63. Roy A, Thompson R, Kennedy S. Depression in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1983;142:465-70.
 64. Meltzer HY. Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. In *International Clozapine/Levonorgestrel Suicide Prevention Trial*. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 12):47-50.
 65. Sands JR, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:157-71.
 66. Addingon D, Addingon J, Patena S. Depression in people with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172 (Suppl):90-2.
 67. Senky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Sidle R, and others. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:165-72.
 68. Tarrier N, Kinney C, McCarthy E, Humphreys L, Wittkowski A, Morris J. Two-year follow-up of cognitive-behavioral therapy and supportive counseling in the treatment of persistent symptoms in chronic schizophrenia. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:917-22.
 69. Inoue K, Kawabata S. Cognitive therapy for a major depressive episode in residual schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:563-7.
 70. Siris SG, Moran V, Fagerstrom R, Rifkin A, Cooper TB. Adjunctive imipramine in the treatment of post-psychotic depression. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:533-9.
 71. Silver H, Nasar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1992;31:698-704.
 72. Spina E, De Domenico P, Ruocco C, Longobardo N, Gitto C, Ancione M, and others. Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:281-5.
 73. Heeringa M, Beurskens R, Schouten W, Verduijn MM. Elevated plasma levels of clozapine after concomitant use of fluvoxamine. *Pharm World Sci* 1999;21:243-4.
 74. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998;12:192-214.
 75. Alpert JE, Madocks A, Nierenberg AA, Sullivan R, Pava JA, Worthington JJ III, and others. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood among adults with major depression. *Psychiatry Res* 1996;62:213-9.
 76. Carlson GA. Mania and ADHD: comorbidity or confusion. *J Affect Disord* 1998;51:177-87.
 77. Sanosh PJ, Taylor E. Stimulant drugs. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9 (Suppl 1):127-43.
 78. Seiringer HR, Burke JM, Rottnek F. Adult ADHD: evaluation and treatment in family medicine. *Am Fam Physician* 2000;62:2077-2.

79. Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained-release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:307-14.
80. Findling RL. Open-label treatment of comorbid depression and attentional disorders with co-administration of serotonin reuptake inhibitors and psychostimulants in children, adolescents, and adults: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1996;6:165-75.
81. Raskind MA. The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 10):9-12.
82. Lyketos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steiberg M, and others. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:556-61.
83. Heun R, Paspasotirou A, Jes sen F, Maier W, Bre itner JC. A family study of Alzheimer disease and early- and late-onset depression in elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:190-6.
84. Cummings JL. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia* 1994;5:177-80.
85. Cummings JL, Benson DF. Psychologic dysfunction accompanying subcortical dementias. *Annu Rev Med* 1988;39:53-61.
86. Katz IR. Diagnosis and treatment of depression in patients with Alzheimer's disease and other dementias. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (Suppl 9):38-44.
87. Mul sant BH, Gan guli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 20):9-15.
88. Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, Mc Curry SM. Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997;52:159-66.
89. Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of clobemipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:270-5.
90. Reifler BV, Teri L, Raskind M, Veith R, Barnes R, White E, and others. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:45-9.
91. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicenter study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894-901.
92. Lyketos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steiberg M, Baker AS, and others. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the depression in Alzheimer's disease study. *Am J Psychiatry* 2000;157:1686-9.
93. Taragano FE, Lyketos CG, Mangone CA, Al legrì RF, Comesana-Diaz E. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997;38:246-52.
94. Trappier B, Cohen CI. Use of SSRIs in "very old" depressed nursing home residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:83-9.
95. Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca LC, Nygaard H, Si manyi M, Taal M, and others. A randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to imipramine in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:295-305.
96. Rao V, Lyketos CG. The benefits and risks of ECT for patients with primary dementia who also suffer from depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:729-35.
97. Westen D. Differences between clinical and research methods for assessing personality disorders: implications for research and the evolution of axis II. *Am J Psychiatry* 1997;154:895-903.
98. Skodol AE, Rosnick L, Kellman D, Oldham JM, Hyler SE. Validating structured DSM-III-R personality disorder assessments with longitudinal data. *Am J Psychiatry* 1988;145:1297-9.
99. Widiger T, Frances A. Towards a dimensional model for the personality disorders. In: Costa P, Widiger T, editors. *Personality disorders and the five-factor model*. Washington (DC): American Psychological Association; 1994. p 19-36.
100. Corruble E, Ginetet D, Guelfi JD. Comorbidity of personality disorders and unipolar major depression: a review. *J Affect Disord* 1996;37:157-70.
101. Zimmerman M, Coryell W. DSM-III personality disorder diagnoses in a nonpatient sample. Demographic correlates and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:682-9.
102. Fava M, Alpert JE, Bores J, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Patterns of personality disorder comorbidity in early-onset versus late-onset major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1308-12.
103. Peeper CM, Klein DN, Anderson RL, Riso LP, Oulmette PC, Lizardi H. DSM-III-R axis II comorbidity in dysthymia and major depression. *Am J Psychiatry* 1995;152:239-47.
104. Enns MW, Cox BJ. Personality dimensions and depression: review and commentary. *Can J Psychiatry* 1997;42:274-84.
105. Joffe RT, Regan JJ. Personality and depression. *J Psychiatr Res* 1988;22:279-86.
106. Pelsow ED, Sanfilippo MP, Fieve RR, Gulbenkian G. Personality traits during depression and after clinical recovery. *Br J Psychiatry* 1994;164:349-54.
107. Stuart S, Simons AD, Thase ME, Pilkonis P. Are personality assessments valid in acute major depression? *J Affect Disord* 1992;24:281-9.
108. Brody AL, Saxena S, Fairbanks LA, Alborzian S, De ma ree HA, Maidment KM, and others. Personality changes in adult subjects with major depressive disorder or obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2000;61:349-55.
109. Hellerstein DJ, Kocsis JH, Chapman D, Stewart JW, Harrison W. Double-blind comparison of sertraline, imipramine, and placebo in the treatment of dysthymia: effects on personality. *Am J Psychiatry* 2000;157:1436-44.
110. Hirschfeld RM, Klerman GL, Clayton PJ, Keller MB, McDonald-Scott P, Larkin BH. Assessing personality effects of the depressive state on trait measurement. *Am J Psychiatry* 1983;140:695-9.
111. Joffe RT, Bagby RM, Levitt AJ, Regan JJ, Parker JD. The tridimensional personality questionnaire in major depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:959-60.
112. Santor DA, Bagby RM, Joffe RT. Evaluating stability and change in personality and depression. *J Pers Soc Psychol* 1997;73:1354-62.
113. Zuroff DC, Blatt SJ, Sanislow CA III, Bondi CM, Pilkonis PA. Vulnerability to depression: reexamining state dependence and relative stability. *J Abnorm Psychol* 1999;108:76-89.
114. Widiger TA. Issues in the validation of the personality disorders. *Prog Exp Pers Psychopathol Res* 1993;16:117-36.
115. Van Gastel A, Schotte C, Maes M. The prediction of suicidal intent in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:254-9.
116. Cheng AT, Mann AH, Chan KA. Personality disorder and suicide. A case-control study. *Br J Psychiatry* 1997;170:441-6.
117. Lesage AD, Boyer R, Grunberg F, Vanier C, Morissette R, Menard-Buteau C, and others. Suicide and mental disorders: a case-control study of young men. *Am J Psychiatry* 1994;151:1063-8.
118. Corbitt EM, Malone KM, Haas GL, Mann JJ. Suicidal behavior in patients with major depression and comorbid personality disorders. *J Affect Disord* 1996;39:61-72.
119. Korner K, Linhan MM. Research on dialectical behavior therapy for patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:151-67.
120. Simpson EB, Pistorello J, Be gin A, Costello E, Levinson J, Mulberry S, and others. Use of dialectical behavior therapy in a partial hospital program for women with borderline personality disorder. *Psychiatr Serv* 1998;49:669-73.
121. Bate man A, Fonagy P. Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1563-9.
122. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive-aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1081-8.
123. Verkes RJ, Van der Mast RC, Hengeveld MW, Tuyl JP, Zwin der man AH, Van Kempen GM. Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155:543-7.
124. Stein DJ, Simeon D, Frenkel M, Islam MN, Hollander E. An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:506-10.
125. Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive-aggressive behavior in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:676-80.
126. Sullivan PF, Joyce PR. Effects of exclusion criteria in depression treatment studies. *J Affect Disord* 1994;32:21-6.
127. Pilkonis PA, Frank E. Personality pathology in recurrent depression: nature, prevalence, and relationship to treatment response. *Am J Psychiatry* 1988;145:435-41.
128. Shea MT, Pilkonis PA, Beckham E, Collins JF, Elkin I, Sotsky SM, and others. Personality disorders and treatment outcome in the NIMH treatment of depression collaborative research program. *Am J Psychiatry* 1990;147:711-8.
129. Hardy GE, Barkham M, Shapiro DA, Stiles WB, Rees A, Reynolds S. Impact of cluster C personality disorders on outcomes of contrasting brief psychotherapies for depression. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:997-1004.
130. Ezquiaga E, Garcia A, Bravo F, Palares T. Factors associated with outcome in major depression: a 6-month prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:552-7.
131. O'Leary D, Costello F. Personality and outcome in depression: an 18-month prospective follow-up study. *J Affect Disord* 2001;63:67-78.
132. Patience DA, McGuire RJ, Scott AI, Freeman CP. The Edinburgh Primary Care Depression Study: personality disorder and outcome. *Br J Psychiatry* 1995;167:324-30.
133. Pelsow ED, Robins CJ, Sanfilippo MP, Block P, Fieve RR. Sociotropy and autonomy: relationship to antidepressant drug treatment response and endogenous-nonendogenous dichotomy. *J Abnorm Psychol* 1992;101:479-86.
134. Sato T, Sakado K, Sato S, Morikawa T. Cluster A personality disorder: a marker of worse treatment outcome of major depression? *Psychiatry Res* 1994;53:153-9.
135. Casey P, Meagher D, Butler E. Personality, functioning, and recovery from major depression. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:240-5.
136. Sareen J, Enns MW, Guertin JE. The impact of clinically diagnosed personality disorders on acute and 1-year outcomes of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2000;16:43-51.
137. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B, Corenthal C, Stangl D. ECT response in depressed patients with and without a DSM-III personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:1030-2.
138. Dugan CF, Lee AS, Murray RM. Does personality predict long-term outcome in depression? *Br J Psychiatry* 1990;157:19-24.
139. Surtees PG, Wainwright NW. Fragile states of mind: neuroticism, vulnerability and the long-term outcome of depression. *Br J Psychiatry* 1996;169:338-47.

140. Norden MJ. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:885-93.
141. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:151-4.
142. Markowitz JC. Combined therapy for a 30-year-old woman with early-onset dysthymia. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42:1103-4, 1107.
143. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, and others. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342:1462-70.
144. Schulz SC, Camlin KL, Berry SA, Jesberger JA. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999;46:1429-35.
145. Soloff PH, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel JM, Ulrich RF. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:377-85.
146. Parsons B, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Oceppek-Welikson K, and others. Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:524-34.
147. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, tricyclic antidepressants, and translycypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:111-9.
148. Patten SB. Long-term medical and comorbid major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *J Affect Disord* 2001;63:35-41.
149. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Psychiatric disorder and limitations in physical functioning in a sample of the Los Angeles general population. *Am J Psychiatry* 1988;145:712-7.
150. Rodin G, Craven J, Littlefield C. Depression in the Medically III: an Integrated Approach. New York: Brunner/Mazel; 1991.
151. Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR, Joyce PR, Oakley-Browne MA. Christchurch Psychiatric Epidemiology Study, Part I: Methodology and lifetime prevalence for specific psychiatric disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 1989;23:315-26.
152. Wulsin LR, Vailant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999;61:6-17.
153. von Ammon CS, Furlanetto LM, Creech SD, Powell LH. Medical illness, past depression, and present depression: a predictive triad for in-hospital mortality. *Am J Psychiatry* 2001;158:43-8.
154. Muselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, and others. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alpha. *N Engl J Med* 2001;344:961-6.
155. Spiegel D. Cancer and depression. *Br J Psychiatry* 1996; Suppl:109-16.
156. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, and others. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919-24.
157. Horsten M, Mitelman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomér K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 2000;21:1072-80.
158. Frasure-Smith N, Lesperance F, Prince RH, Verrier P, Garber RA, Juneau M, and others. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:473-9.
159. The ENRICH Investigators. Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICH): study design and methods. *Am Heart J* 2000;139:1-9.
160. Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR, Kalichman SC, Morgan MG, Stevenon LY, and others. Outcome of cognitive-behavioral and support group brief therapies for depressed, HIV-infected persons. *Am J Psychiatry* 1993;150:1679-86.
161. Markowitz JC, Klerman GL, Clougherty KF, Spielman LA, Jacobsberg LB, Fishman B, and others. Individual psychotherapies for depressed HIV-positive patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1504-9.
162. Lutgenдорff SK, Antoni MH, Ironson G, Starr K, Costello N, Zuckerman M, and others. Changes in cognitive coping skills and social support during cognitive behavioral stress management intervention and distress outcomes in symptomatic human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive gay men. *Psychosom Med* 1998;60:204-14.
163. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, Spielman LA, Jacobsberg LB, Francis AJ, and others. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:452-7.
164. Lee MR, Cohen L, Hadley SW, Goodwin FK. Cognitive-behavioral group therapy with medication for depressed gay men with AIDS or symptomatic HIV infection. *Psychiatr Serv* 1999;50:948-52.
165. Fawzy FI, Fawzy NW, Arndt LA, Pasnau RO. Critical review of psychosocial interventions in cancer care. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:100-13.
166. Spiegel D, Bloom JR, Yalom I. Group support for patients with metastatic cancer. A randomized outcome study. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:527-33.
167. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gotthelf E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989;2:888-91.
168. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:113-47.
169. Sellick SM, Crooks DL. Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guidelines for development of psychological interventions. *Psychosomatics* 1999;8:315-33.
170. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:613-21.
171. Larcombe NA, Wilson PH. An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis. *Br J Psychiatry* 1984;145:366-71.
172. Gordon WA, Hibbard MR. Poststroke depression: an examination of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:658-63.
173. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in people with physical illness (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001312.
174. Nelson JC, Kenedy JS, Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Narayan M, Nobler MS, and others. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:1024-8.
175. Shapiro PA, Lesperance F, Frasure-Smith N, O'Connor CM, Baker B, Ji ang JW, and others. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). *Sertraline antidepressant heart attack trial. Am Heart J* 1999;137:1100-6.
176. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EG, Bigger JT, Jr. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:660-5.
177. Askinazi C. SSRI treatment of depression with comorbid cardiac disease. *Am J Psychiatry* 1996;153:135-6.
178. Roose SP, Dack GW, Glassman AH, Woodring S, Walsh BT, Giardina EG. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1991;148:512-6.
179. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT, Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *JAMA* 1993;269:2673-5.
180. Rabkin JG, Rabkin R, Harri son W, Wagner G. Effect of imipramine on mood and enumerative measures of immune status in depressed patients with HIV illness. *Am J Psychiatry* 1994;151:516-23.
181. Elliott AJ, Uldall KK, Bergam K, Russo J, Claypoole K, Roy-Byrne PP. Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients. *Am J Psychiatry* 1998;155:367-72.
182. Fernandez F, Levy JK, Samley HR, Pirozolo FJ, LaChar D, Crowley J, and others. Effects of methylphenidate in HIV-related depression: a comparative trial with desipramine. *Int J Psychiatry Med* 1995;25:53-67.
183. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. Fluoxetine treatment for depression in patients with HIV and AIDS: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:101-7.
184. Ferrando SJ, Goldman JD, Charney WE. Selective serotonin reuptake inhibitors for treatment of depression in symptomatic HIV infection and AIDS. Improvements in affective and somatic symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:89-97.
185. Ziisook S, Peiterkin J, Goggin KJ, Sledge P, Atkinson JH, Grant I. Treatment of major depression in HIV-seropositive men. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *J Clin Psychiatry* 1998;59:217-24.
186. Targ EF, Karaic DH, Diefenbach PN, Anderson DA, Bystritsky A, Fawzy FI. Structured group therapy and fluoxetine to treat depression in HIV-positive persons. *Psychosomatics* 1994;35:132-7.
187. Costa D, Mogos I, Toma T. Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. *Acta Psychiatr Scand* 1985;320(Suppl):85-92.
188. van Heerigen K, Zivkov M. Pharmacological treatment of depression in cancer patients: A placebo-controlled study of mianserin. *Br J Psychiatry* 1996;169:440-3.
189. Robinson RG, Schultz SK, Casillo C, Koppel T, Koesier JT, Newman RM, and others. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000;157:351-9.
190. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984;1:297-300.
191. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;25:1099-1104.
192. Reding MJ, Orto LA, Winter SW, Fortuna IM, DiPonte P, McDowell FH. Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 1986;43:763-5.
193. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, and others. Effects of nortriptyline on depression and glycaemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;59:241-50.
194. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000;23:618-23.
195. Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, Pedersen HE. Antidepressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurol Scand* 1980;62:210-9.
196. Hauser RA, Zeisewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:756-9.

197. Tesei S, Antonini A, Canesi M, Zecchinelli A, Mariani CB, Pezzoli G. Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2000;15:986-9.
198. Schiffrer RB, Wine man NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990;147:1493-7.
199. Kennedy SH, Cra ven JL, Rodin GM, Roin GM. Major depression in renal dialysis patients: an open trial of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1989;50:60-3.
200. Levy NB, Blumenfeld M, Beasley CM Jr, Du bey AK, Solomon RJ, Todd R, and others. Fluoxetine in depressed patients with renal failure and in depressed patients with normal kidney function. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18:8-13.
201. Belliles K, Stoude mire A. Psychopharmacologic treatment of depression in the medically ill. *Psychosomatics* 1998;39(Suppl):S2-S19.
202. Bergstrom RF, Beasley CM, Jr., Levy NB, Blumenfeld M, Lemberger L. The effects of renal and hepatic disease on the pharmacokinetics, renal tolerance, and risk-benefit profile of fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:261-6.
203. Joffe P, Larsen FS, Pedersen V, Ring-Larsen H, Aaes-Jorgensen T, Sidhu J. Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:237-42.
204. Steur EN. Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology* 1993;43:211-3.
205. Richard IH, Maughn A, Kurlan R. Dose reduction in patients with Parkinson's disease? A retrospective case series. *Mov Disord* 1999;14:155-7.
206. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992;53:278-82.
207. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57:449-54.
208. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:711-8.
209. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993;54:289-99.
210. Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992;53:160-2.
211. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 10):S21-S47.
212. Hesdorfer DC, Hauser WA, Anegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47:246-9.
213. Kan ner AM, Nieto JC. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999;53:S26-S32.
214. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Har matz JS, Shader RI. Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 15):19-27.
215. Nemoff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996;153:311-20.
216. Tseng AL, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother* 1999;33:461-73.
217. Elliott AJ, Russo J, Bergam K, Claypoole K, Uldall KK, Roy-Byrne PP. Antidepressant efficacy in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder: an open trial of nefazodone. *J Clin Psychiatry* 1999;60:226-31.
218. Penzak SR, Reddy YS, Grimsley SR. Depression in patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:376-86.
219. Boulata JI, Nace AM. Safety issues with herbal medicine. *Pharmacotherapy* 2000;20:257-69.
220. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.
221. Shulman RW. The serotonin syndrome: a tabular guide. *Can J Clin Pharmacol* 1995;2:139-44.
222. Lieberman A. Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50(Suppl):S33-S38.
223. Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet* 1993;342:442-3.
224. Beale MD, Kellner CH. Electroconvulsive therapy: an overview. In: Rundell JR, Wise MG, editors. *The American psychiatric press text book of consultation-liaison psychiatry*. 1st ed. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1996. p 1039-50.
225. Beale MD, Kellner CH, Parsons PJ. ECT for the treatment of mood disorders in cancer patients. *Convuls Ther* 1997;13:222-6.
226. Faber R, Trimble MR. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease and other movement disorders. *Mov Disord* 1991;6:293-303.
227. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR, Welz WK, Kling MA, Hayashida M. Lethal catatonia. *Am J Psychiatry* 1986;143:1374-81.
228. Rundell JR, Wise MG, editors. *The American psychiatric text book of consultation-liaison psychiatry*. 1st ed. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1996.
229. Stoude mire A, Fogel BS. Organization and development of combined medical-psychiatric units: Part I. *Psychosomatics* 1986;27:341-5.
230. Stoude mire GA, Fogel BS. The emergence of medical psychiatry: a provocative viewpoint. *Psychosomatics* 1988;29:207-13.