



Effets secondaires des antidépresseurs

Side and adverse effects of antidepressant drugs

H. Lôo (Professeur des Universités, Praticien hospitalier) *,
J.-P. Olié (Professeur des Universités, Praticien hospitalier)

Service hospitalo-universitaire de santé mentale et de thérapeutique, Centre hospitalier Sainte-Anne,
1, rue Cabanis, 75674 Paris cedex 14, France

MOTS CLÉS

Antidépresseurs ;
Effets secondaires ;
Levée de l'inhibition ;
Tendance suicidaire ;
Virage maniaque ;
Hépatites ;
Troubles du rythme
cardiaque ;
Arythmie

Résumé Les effets secondaires des antidépresseurs peuvent être psychiques : anxiété, troubles du sommeil, levée de l'inhibition et activation de tendances suicidaires, virage maniaque, confusion mentale et délire. Ils peuvent être neurologiques : tremblements, épilepsie, dyskinésies et troubles cognitifs. Ils peuvent affecter l'appareil digestif : bouche sèche, hépatite, constipation. Les effets cardiovasculaires sont importants à prévenir : hypotension, troubles du rythme cardiaque, modifications de l'électrocardiogramme. Ils peuvent aussi porter sur l'appareil génito-urinaire. Le risque de décompensation d'un glaucome par augmentation de la tension oculaire est très important. Il faut connaître les troubles métaboliques comme la prise de poids. En cas d'absorption massive, le risque mortel de collapsus cardiaque ou d'arythmie est à prendre en compte, ce qui nécessite des contrôles systématiques de l'électrocardiogramme dès que possible.
© 2004 Publié par Elsevier SAS.

KEYWORDS

Antidepressants;
Adverse side effects;
Reduction of
inhibition;
Suicidal tendencies;
Induced mania;
Hepatitis;
Cardiac rhythm
disorders;
Glaucoma;
Heart collapse;
Arrhythmia

Abstract Adverse effects of antidepressant drugs may be of psychic type: anxiety, sleep disorders, emergence of suicidal tendencies and reduction of inhibition, induced mania, mental confusion and delirium. They may be neurological: tremor, epilepsy, dyskinesia, cognitive disturbance. They may affect the digestive system: mouth dryness, hepatitis, constipation. Cardiovascular effects are very important and must be prevented: lowered blood pressure, cardiac rhythm disorders, ECG modifications. Side effects may also affect the genitor-urinary system. The risk of glaucoma decompensation induced by increased eye-pressure is very important. Metabolic disorders such as weight gain are to be taken into account. In case of massive absorption, the risk of fatal cardiogenic shock or arrhythmia is to be considered, what necessitates early implementation of systematic ECG control.
© 2004 Publié par Elsevier SAS.

Introduction

Les effets secondaires ou indésirables des antidépresseurs sont divers :^{2,19,21,50,70} cliniques, biologiques et électrophysiopathologiques. Ils peuvent gê-

ner ou interdire la prescription, ou entraver l'observance.^{21,53} La variété des effets secondaires rapportés^{2,37,38,50,54,93} paraît importante ; en effet, de nombreux effets secondaires sont mentionnés dans la littérature mais certains sont exceptionnels et l'imputabilité à l'antidépresseur reste discutable. Des effets secondaires attribués aux antidépresseurs sont en réalité sous la dépendance de la

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : loo@chsa.broca.inserm.fr (H. Lôo).

maladie dépressive ou liés à un effet nocebo de la prescription.⁹³ Les troubles secondaires sont liés aux activités biologiques de l'antidépresseur, particulièrement anticholinergiques et adrénolytiques ; ils sont prévisibles en pharmacologie expérimentale.^{51,72} Les antidépresseurs ont aussi une cardiotoxicité directe.

Trois types d'effets indésirables sont assez fréquents : les troubles neuropsychiques, cardiovasculaires et hépatodigestifs. Certains sont assez banals et d'autres sont rares.

Tous les antidépresseurs n'ont pas la même incidence d'effets secondaires.

Les tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les « nouveaux » antidépresseurs possèdent chacun des effets secondaires propres et d'autres communs : cependant, la fréquence des effets latéraux communs est variable selon le groupe considéré et selon le composé à l'intérieur de chaque groupe. Une étude¹ rapporte une incidence d'effets latéraux de 15 % chez les patients traités par des tricycliques classiques (imipramine, amitriptyline, désipramine). La fatigue est l'effet le plus fréquent, précédant l'agitation et la désorientation, puis les effets anticholinergiques. Lambert⁵⁰ remarque judicieusement que beaucoup d'effets latéraux sont subjectifs, et que leur fréquence varie selon les malades et les modalités de recueil ; l'auteur rappelle la difficulté particulière à objectiver certains effets latéraux des antidépresseurs qui sont identiques à certains symptômes dépressifs.

Dans l'ensemble, les nouveaux tricycliques ainsi que les antidépresseurs non tricycliques et non IMAO, notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, semblent mieux tolérés, notamment sur les plans anticholinergique et cardiovasculaire.^{41,55,68} Les IMAO spécifiques et réversibles comme la toloxatone (Humoryl[®]) possèdent beaucoup moins d'inconvénients que les IMAO non spécifiques comme l'iproniazide et la tranylcypromine⁶² qui en limitaient l'utilisation. Il en est de même pour le moclobémide (Moclamine[®]) en comparaison des tricycliques.⁴

Les effets secondaires et les manifestations toxiques sont parfois liés à des surdosages posologiques, ou à des susceptibilités individuelles (sujet âgé, atteinte organique cérébrale), voire au non-respect des contre-indications. Beaucoup de manifestations toxiques semblent en relation linéaire avec les taux plasmatiques des antidépresseurs. De nombreuses revues, presque exhaustives, sont consacrées aux effets indésirables des antidépresseurs.^{2,10,31,37,50,54,78,93} La classification des effets secondaires peut être établie par grandes fonctions ou par appareils.^{21,37,53} Simon et Colonna⁷⁸ distin-

guent quatre groupes d'effets secondaires dans une perspective plus pathogénique :

- les troubles liés à la nature de la maladie traitée (suicide, inversion de l'humeur...) ;
- ceux liés aux effets centraux des antidépresseurs (épilepsie, troubles neurologiques...) ;
- ceux liés aux effets périphériques des antidépresseurs (sécheresse buccale, tachycardie, sueurs...) ;
- ceux liés à l'association à d'autres médicaments.

Effets secondaires psychiques

Fatigue

Elle semble être l'un des effets secondaires les plus fréquents.¹ Elle s'observe particulièrement avec les antidépresseurs sédatifs et médians, surtout en début de traitement. Elle s'accompagne de difficultés de concentration intellectuelle, de ralentissement idéique, de gêne à l'action et parfois de somnolence. Les antidépresseurs paraissent ainsi aggraver initialement la sémiologie dépressive.

La fatigue tend à s'estomper avec la poursuite du traitement, mais il faut aussi tenir compte de l'amélioration progressive de l'inhibition dépressive.

Anxiété ou recrudescence anxieuse

Elles s'observent surtout avec les antidépresseurs stimulants et parfois médians. Cependant, l'évolution spontanée de la maladie peut déterminer des résurgences anxieuses avant l'amélioration thymique ; elles ne doivent pas être systématiquement attribuées au traitement. Les acmé anxieuses peuvent favoriser le passage à l'acte suicidaire.

Troubles de la vigilance et du sommeil

Les antidépresseurs psychotoniques et médians sont capables d'entraîner une insomnie ou de la majorer ; elle est souvent accompagnée de nervosité,⁵⁰ nécessitant l'adjonction de substances hypnotiques et justifiant la règle de prescription de ces antidépresseurs avant 16 heures.

En revanche, les antidépresseurs sédatifs et quelquefois les composés médians peuvent favoriser le sommeil, et, au-delà, provoquer un réveil difficile et une somnolence diurne entravant les performances psychomotrices comme les gestes professionnels précis, la concentration intellectuelle et la conduite automobile.

Certains malades ont le sentiment de rêver davantage ou de faire des cauchemars sous traitement.⁵⁰

Levée de l'inhibition psychomotrice et suicide

Tous les antidépresseurs sont aptes à lever l'inhibition psychomotrice avant que les ruminations pessimistes et les propensions suicidaires n'aient disparu. En ce sens, les antidépresseurs favorisent transitoirement, au moment de l'amélioration initiale, les comportements suicidaires. Cet inconvénient est signalé par tous les auteurs.^{2,19,21,31,53,58,61,82} Il s'observe avec tous les antidépresseurs, mais il semble plus fréquent avec les antidépresseurs psychotoniques qu'avec les sédatifs qui estompent l'anxiété et la prégnance des velléités suicidaires.

Virage maniaque de l'humeur

Le passage de la dépression à l'excitation euphorique de l'humeur constitue autant un inconvénient secondaire qu'une preuve de l'efficacité des antidépresseurs. Le plus souvent, le virage maniaque survient lors du traitement d'une dépression survenue au cours d'une évolution bipolaire ; néanmoins, il apparaît parfois chez des sujets à l'évolution unipolaire, posant le problème d'une évolution bipolaire potentielle ou de l'effet pharmacologique propre de l'antidépresseur. Les patients présentant un tempérament hyperthymique seraient plus exposés au virage maniaque de l'humeur.⁴²

Le virage maniaque impose l'arrêt du traitement antidépresseur et la mise sous traitement thymorégulateur.

Confusion mentale

Le syndrome confusionnel sous antidépresseur est en règle dû à un surdosage posologique,⁵⁰ ou plutôt à des taux plasmatiques élevés d'antidépresseurs, même si la posologie paraît modérée. Il survient surtout chez le sujet âgé^{2,37} chez qui le catabolisme est ralenti, ce qui impose certaines règles de prescription³⁹ chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, chez les sujets parkinsoniens ou ceux présentant une altération organique cérébrale.² Parfois, il se manifeste pour des posologies et des taux plasmatiques qui sont dans les limites normales : il traduit en règle une sensibilité individuelle et particulièrement un syndrome organique cérébral. L'amitriptyline pourrait déterminer des confusions à doses thérapeutiques qui représenteraient une réponse idiosyncrasique au médicament.⁹⁴ Les tri-

cycliques de première génération^{30,41} sont les plus confusionnants, ainsi que les antidépresseurs les plus sédatifs.⁵⁰

Le syndrome confusionnel sous antidépresseurs est favorisé par les associations médicamenteuses, particulièrement les sédatifs qui diminuent la vigilance ou les substances qui ralentissent le catabolisme des antidépresseurs comme les neuroleptiques,⁷ ou par l'addition d'autres substances anticholinergiques.³⁷ Il peut également survenir en cas d'association de deux ou plusieurs antidépresseurs. L'association tricycliques et fluoxétine entraîne une élévation des taux plasmatiques de tricycliques, parfois sans effets secondaires notoires.^{86,88}

Le début de la confusion est souvent marqué par une insomnie entrecoupée de cauchemars.⁵⁰ Il peut s'exprimer par une agitation anxieuse.²

Tout syndrome de type préconfusionnel ou confusionnel doit faire suspendre le traitement antidépresseur. La survenue d'une confusion chez un déprimé bien équilibré sous traitement doit aussi faire suspecter une intoxication volontaire.

La détermination du taux sanguin de l'antidépresseur lors d'une confusion doit être effectuée pour suivre l'évolution et prévoir les mesures de surveillance et de réanimation.

Délire

Des manifestations délirantes peuvent survenir sous antidépresseur. Il s'agit le plus souvent de syndrome hallucinatoire et/ou de dépersonnalisation chez un psychotique, d'où la règle d'associer un neuroleptique chez les psychotiques sous antidépresseur.^{2,21,50} Cependant, la prescription d'un antidépresseur peut décompenser un sujet à structure prépsychotique et révéler la maladie.^{19,53} Les symptômes délirants sont plus souvent induits par les antidépresseurs psychotoniques, et particulièrement les IMAO et les substances prodopaminergiques. Les antidépresseurs sédatifs comme l'amitriptyline seraient particulièrement bien tolérés chez les sujets psychotiques,⁷⁴ entraînant peu de résurgences délirantes. Des hallucinations visuelles seraient assez fréquentes sous antidépresseurs.⁵⁰ Des hallucinations auditives ont été décrites.⁸⁵

En réalité, la plupart des effets latéraux psychiques des antidépresseurs ne sont que l'exacerbation de symptômes psychopathologiques du déprimé, hormis le virage maniaque qui renvoie au processus évolutif, la confusion qui est un phénomène toxique et le délire qui est en rapport avec la personnalité prémorbide.

Effets secondaires neurologiques

Les effets secondaires neurologiques sont essentiellement le tremblement et l'activité proconvulsivante.^{2,46,93} Ils sont liés en grande partie à l'activité anticholinergique des antidépresseurs et aux sensibilités individuelles, parfois à un syndrome toxique.

Tremblement

Il peut s'observer avec tous les antidépresseurs qui possèdent une certaine activité anticholinergique, même lorsque les posologies et les taux plasmatiques sont adaptés. Il toucherait 10 % des sujets sous tricycliques.³⁷ C'est en règle un tremblement digital fin, se majorant à l'émotion, pouvant gêner l'écriture et les gestes volontaires chez le sujet âgé, l'alcoolique et ceux qui ont des antécédents personnels ou familiaux de tremblement idiopathique. Une fine trémulation peut aussi atteindre la langue.²¹ L'existence d'un tremblement plus ample, irrégulier, pouvant toucher les membres inférieurs, la tête et le cou accompagné de dysarthrie est en règle le signe d'un surdosage² imposant la diminution posologique.

Le traitement du tremblement réside dans les antitremoriques comme le tétrabamate (Atrium®) à dose faible (de 200 à 300 mg/j), ou le propranolol (Avlocardyl®).

Modifications électroencéphalographiques (EEG) et épilepsie

Expérimentalement, chez l'animal, les antidépresseurs ont une incidence variable sur l'électrogénèse, dépendant de la dose, mais ils peuvent provoquer des images d'hypersynchronisation et de crises électriques.³⁵

Chez l'homme, les tricycliques ont tendance à désynchroniser le tracé avec une augmentation des fréquences lentes de type thêta et rapides de type bêta, et une diminution de l'alpha. Les imipraminiques diminuent le seuil épileptogène³⁷ et peuvent déterminer l'apparition de pointes isolées ou de tracés de type épileptique. Des modifications EEG ont été observées avec l'imipramine, l'amitriptyline, la nortriptyline, la désipramine, la doxépine, la trimipramine^{44,50} et la maprotiline, composé apparenté aux tricycliques. L'aggravation des enregistrements de sujets épileptiques par les imipraminiques a été décrite,^{44,49,50} mais elle demeure peu fréquente.²

Les IMAO ont les mêmes répercussions électroencéphalographiques.⁴⁴

Les nouveaux antidépresseurs dépourvus d'activité anticholinergique perturberaient moins les tracés EEG et seraient moins épileptogènes.^{14,15} Cependant, des crises comitiales ont été rapportées sous miansérine³⁷ et sous fluoxétine.^{40,91}

L'apparition de crises d'épilepsie sous antidépresseur évoque une prédisposition antérieure ou un surdosage posologique. Les sujets alcooliques ou ceux présentant une altération EEG, les sujets ayant des antécédents d'épilepsie, ceux ayant reçu récemment une électroconvulsivothérapie, ou ayant subi un récent sevrage barbiturique ou benzodiazépinique, paraissent plus aptes à présenter des crises épileptiques sous antidépresseurs.^{50,57,93}

Dans certains cas, l'antidépresseur semble révéler une épilepsie infraclinique. Parfois, des crises épileptiques apparaissent alors que le sujet ne présentait aucun antécédent clinique et aucune anomalie EEG préalable.^{2,24}

Pour Lowry et Dunner,⁵⁷ les antidépresseurs déterminent des crises épileptiques dans 4 % des cas quand l'ensemble des déprimés, y compris les sujets à risque, est considéré. Chez les malades sans facteur prédisposant, l'incidence globale des crises épileptiques sous antidépresseurs se situerait vers 0,5 à 1 %.^{57,93}

Les fortes doses peuvent être incriminées. Ainsi, 11 cas d'épilepsie ont été rapportés par Dessain et al.²³ chez des déprimés traités par 300 mg/j de maprotiline. Les auteurs évoquent un métabolite épileptogène et recommandent des posologies inférieures.

Les antidépresseurs ne sont pas contre-indiqués chez l'épileptique, mais ils nécessitent une surveillance EEG et parfois une adaptation du traitement anticomitial en tenant compte des possibles interférences pharmacocinétiques entre les antidépresseurs et certains antiépileptiques.⁷

Quelques antidépresseurs, comme la miansérine et la viloxazine, sont considérés comme moins épileptogènes.

Autres effets secondaires neurologiques

Des *dyskinésies* et des *syndromes parkinsoniens* ont quelquefois été imputés à l'administration d'antidépresseurs tricycliques.^{1,25,50,93} Les manifestations parkinsoniennes toucheraient surtout le sujet âgé prenant de fortes posologies d'antidépresseurs.⁵⁰

Des *phénomènes akathisiques* ont aussi été rapportés,² particulièrement lors de la prescription de tricycliques chez des sujets recevant une œstrogénothérapie : ils sont interprétés comme secondaires à l'effet antidopaminergique des antidépresseurs potentialisé par l'action des œstrogènes sur

les récepteurs dopaminergiques.⁷¹ Ils ont aussi été observés sous maprotiline.³⁷

Une *exacerbation de tics* a été décrite dans un cas de maladie de Gilles de la Tourette.⁶⁴

Des *polynévrites des membres inférieurs* et des *névrites optiques rétrobulbaires* ont été décrites lors des prescriptions prolongées d'IMAO.^{20,21,54} Elles seraient prévenues par l'administration concomitante de vitamines B. Des cas exceptionnels ont été signalés avec les tricycliques, notamment l'imipramine et l'amitriptyline,⁵⁰ mais l'imputabilité reste parfois discutable.⁵⁴ Polynévrites et névrites s'observeraient plus volontiers chez les sujets dénutris, vasculaires, alcooliques, tabagiques.²¹

Des *troubles neurovégétatifs*, à type de bouffées de chaleur, de crises sudorales, sont fréquents,^{20,21} mais en règle peu invalidants. Ils surviennent volontiers la nuit.¹⁹ Les traitements préconisés (pilocarpine) ont une faible efficacité. Ces troubles, qui peuvent faire partie de la symptomatologie dépressive, sont parfois abusivement rapportés au traitement.

Une hyperréflexivité ostéotendineuse, une hypertonie ou une hypotonie musculaire, des myoclonies, des mouvements choréiformes, des fasciculations musculaires, sont parfois observés.^{2,17}

Un cas de *syndrome malin* a été décrit avec l'utilisation de désipramine.³

L'analyse des effets cognitifs et psychomoteurs des antidépresseurs est délicate, car les troubles intellectuels, mnésiques et psychomoteurs font partie du syndrome dépressif.

Les revues de la littérature sur ce sujet^{22,84} constatent des résultats contradictoires, liés à des divergences méthodologiques : populations étudiées (sujets sains ou malades), dose unique ou traitement continu, posologies, taux plasmatiques, outils d'évaluation, caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule.

Ainsi, certains auteurs ont noté une amélioration sous traitement, d'autres une aggravation. L'administration en dose unique chez des volontaires sains, l'utilisation de molécules sédatives (amitriptyline, miansérine, trazodone), l'âge supérieur à 60 ans, des taux plasmatiques élevés, expliqueraient l'atteinte des performances cognitives et psychomotrices.

En revanche, l'utilisation prolongée au-delà de 1 à 2 semaines chez des déprimés ne s'accompagne pas d'effets délétères, mais plutôt d'une amélioration témoignant de l'effet thérapeutique.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seraient dépourvus d'effets négatifs sur les performances cognitives et psychomotrices.

Effets digestifs

Sécheresse buccale

Elle est un effet secondaire fréquent,^{2,19,21} plus marqué avec les tricycliques doués de pouvoir anticholinergique. Cependant, les IMAO et même les antidépresseurs non anticholinergiques peuvent la provoquer. Elle s'accompagne de sensation de soif.^{20,50}

Elle doit être corrigée car, en dehors de la gêne fonctionnelle entravant l'observance du traitement,^{19,53} l'hyposialorrhée favorise les caries dentaires, ainsi que la survenue de glossites et de stomatites.^{19,21} La mastication d'un corps étranger dans la bouche (petit caillou) et la prescription d'un cholérétique (Sulfarlem[®]) stimulent la salivation.

La mastication de chewing-gum est en revanche déconseillée car ceci aboutit à repousser les particules alimentaires sous la gencive.

L'ingestion de boissons est recommandée.

Glossites et stomatites

Des glossites et des stomatites, avec sensations de paresthésies et de brûlures et une muqueuse linguale rouge et décapillée, s'observent essentiellement lors des traitements antidépresseurs prolongés et chez les sujets âgés ou dénutris.^{21,37,93} Elles semblent liées à des carences vitaminiques B iatrogènes et/ou à la sécheresse buccale. Elles doivent être traitées par des bains de bouche antiseptiques et l'administration de vitamines B par voie parentérale.

Constipation

La constipation, par ralentissement du péristaltisme, est fréquente, particulièrement avec les antidépresseurs anticholinergiques et/ou sédatifs, et dans le cas où l'antidépresseur est associé à d'autres substances anticholinergiques.¹⁹ Elle s'observe particulièrement chez le sujet âgé ou porteur d'un mégadolichocôlon ou chez le sujet hypothyroïdien sensibilisé aux effets anticholinergiques des médicaments.³⁷ Ces sujets peuvent développer un iléus paralytique. La constipation doit être traitée pour éviter la colopathie chronique et chez les vieillards le fécalome. Les stimulants de la motricité intestinale (Péristaltine[®], Prostimine[®]), l'huile de paraffine, les laxatifs inertes, l'alimentation comportant du son et parfois les lavements sont nécessaires.

Hépatites ou perturbation des fonctions hépatiques

Elles ont été décrites avec presque tous les antidépresseurs mais particulièrement avec les IMAO non

spécifiques de type hydrazinique²⁰ et certains tricycliques comme l'imipramine, l'amitriptyline, la désipramine.²⁸

Les antidépresseurs de nouvelle génération semblent présenter une toxicité hépatique moindre, à l'exception de la néfazodone pour laquelle le risque est supérieur.¹¹

Parmi les IMAO, l'iproniazide semble le produit qui provoque le plus d'ictères, parfois graves ; une évolution mortelle par atrophie jaune aiguë du foie²⁰ a été quelquefois observée.

Certains ictères sont survenus chez des sujets sans antécédents hépatiques, apparemment consécutifs à l'emploi de fortes posologies.²⁰ Il est difficile de savoir s'il s'agit d'hépatite toxique ou d'hépatite virale concomitante. L'iproniazide détermine en règle des hépatites avec cytolyse. Le mécanisme actuellement évoqué pour les IMAO hydraziniques (iproniazide) est la formation de métabolites « réactifs », toxiques pour les composants cellulaires hépatiques et pouvant déterminer une nécrose cellulaire.²⁸ Le même mécanisme d'hépatotoxicité par idiosyncrasie est évoqué pour les imipraminiques.⁶⁰

Les hépatites sous antidépresseurs sont favorisées par l'alcoolisme et la coprescription d'inducteurs enzymatiques comme les barbituriques et le méprobamate.^{28,60}

Douleurs épigastriques

Elles sont rapportées de manière assez rare ; elles s'observent plutôt lors des traitements prolongés ; elles peuvent accompagner une glossite ou une stomatite. L'absorption des antidépresseurs en cours de repas peut les éviter.

Nausées et vomissements

Des nausées et des vomissements ont aussi été signalés avec les tricycliques et certains antidépresseurs de seconde génération à action prévalente sur la sérotonine.¹⁹

Effets cardiovasculaires

Les données pharmacologiques montrent que beaucoup d'antidépresseurs, particulièrement les tricycliques, possèdent une toxicité cardiovasculaire par leur effet anticholinergique, adrénolytique, et par une action directe sur la conduction cardiaque et sur la fibre myocardique.^{33,37,93} Les effets prédominants sont l'hypotension, l'entrave à la conduction et la diminution de contractilité myocardique.³⁷

Les « nouveaux antidépresseurs » et les IMAO seraient dans l'ensemble moins cardiotoxiques que les tricycliques, mais pas dans toutes les conditions.¹⁶ Le travail de Goldman et al.³⁶ comparant la toxicité cardiovasculaire des IMAO et des tricycliques montre que :

- les IMAO à doses thérapeutiques diminuent plus la tension artérielle couchée et accroissent plus la chute posturale de la tension artérielle ; ils pourraient être les plus utiles chez les déprimés hypertendus ;
- les IMAO modifient peu les pulsations cardiaques et n'interfèrent pas avec la conduction cardiaque à la différence des tricycliques ; ils pourraient être utilisés lors des troubles de la conduction et lors de l'insuffisance cardiaque ;
- l'effet antiarythmique des antidépresseurs tricycliques lié à leur propriété *quinidine-like* semble bien établi alors qu'il existe peu d'informations sur l'action des IMAO à ce niveau ; les tricycliques peuvent être préférés dans les dysrythmies.

Hypotension

Elle s'observe avec tous les antidépresseurs mais particulièrement avec les imipraminiques adrénolytiques et avec les IMAO irréversibles. Les antidépresseurs de nouvelle génération semblent avoir une moindre incidence sur la tension artérielle.

Elle expose le sujet âgé aux chutes et aux fractures du col du fémur.⁶⁷

L'hypotension se manifeste surtout en orthostatisme et détermine une sensation de fatigue ou d'ébriété,⁵⁰ des vertiges, quelquefois des pertes de connaissance, particulièrement si le sujet se lève brutalement.^{20,53} Le déprimé âgé, athéroscléreux, est particulièrement sensible et peut présenter des pertes de connaissance avec chute et fracture osseuse.³⁷ L'hypotendu est également sensible à cet effet secondaire.²⁰

L'hypotension sous antidépresseur requiert la prescription de vasopresseurs de type Heptamyl[®] ou Néosynéphrine[®]. Certains auteurs¹⁹ recommandent la fluorohydrocortisone à doses modérées. Cependant, les vasopresseurs sont formellement interdits avec les IMAO. L'hypotension sous IMAO, qui se manifeste autant allongé qu'en orthostatisme,³⁶ requiert des mesures hygiéniques (lever progressif), l'administration de Cortine[®] naturelle et parfois la diminution des doses.

Crises hypertensives

Elles sont rares. Elles surviennent sous IMAO non réversibles et sont en règle dues à un non-respect

des contre-indications, en particulier l'absorption de substances contenant de la tyramine. Elles s'observent aussi chez des sujets âgés et vasculaires.²¹ Elles peuvent déterminer œdème pulmonaire et/ou cérébral, hémorragie cérébroméningée, qui peuvent être mortels.

Les crises hypertensives requièrent l'arrêt du médicament, la mise au repos, la prescription de vasodilatateurs de type Nicyl-Papavérine®.

Tachycardie

Liée à l'effet anticholinergique,^{9,20,93} c'est le trouble cardiovasculaire secondaire le plus fréquent et le plus durable sous traitement. Elle peut être isolée ou s'accompagner d'hypotension. Aux doses thérapeutiques, les antidépresseurs tricycliques et certains « nouveaux » antidépresseurs ne déterminent qu'une tachycardie avec quelques modifications de l'électrocardiogramme (ECG) (allongement de PR et aplatissement de l'onde T) ; après quelques semaines de traitement, seule la tachycardie peut persister.⁹ Les IMAO ne semblent pas modifier le rythme cardiaque.³⁶

L'importance de la tachycardie pourrait être sous la dépendance des taux plasmatiques pour certains antidépresseurs.^{95,96}

Bradycardie

Elle est observée quelquefois.^{54,75}

Troubles du rythme

Ils sont rares aux doses thérapeutiques, hormis la tachycardie sinusale. Ils expriment en règle un surdosage ou une prédisposition : *flutter* auriculaire, tachyarythmie supraventriculaire.⁵⁰

Modifications électrocardiographiques

Elles sont variables dans leur fréquence et leur intensité en fonction de l'antidépresseur et de l'état fonctionnel cardiaque préalable.

Les antidépresseurs, particulièrement tricycliques, sont aptes à induire une tachycardie, un allongement de PR, un aplatissement de l'onde T, un allongement de QT et un sous-dénivellement de ST, c'est-à-dire d'agir sur la conduction et la repolarisation.^{19,37,93}

Quelquefois, les troubles de la conduction cardiaque sont plus importants, surtout s'il existe une lésion cardiaque antérieure (insuffisance coronaire, troubles de conduction) ou si les taux plasmatiques de l'antidépresseur sont élevés : bloc de

branche complet ou incomplet, bloc auriculoventriculaire, tachycardie ventriculaire, contraction ventriculaire prématurée.³⁷ Les traitements antidépresseurs pourraient être facteurs de risque d'infarctus du myocarde.⁴³ Les nouveaux tricycliques et les antidépresseurs de seconde génération se prévalent d'une moindre toxicité cardiaque.

Cependant, il est de règle de pratiquer un ECG chez tout sujet de 50 ans ou plus avant la mise sous antidépresseurs et d'éviter la prescription chez un sujet porteur d'insuffisance coronaire sévère, d'infarctus récent ou de troubles graves du rythme.

Modifications hémodynamiques

Elles ont été rapportées lors de l'administration d'antidépresseur tricyclique et de seconde génération, authentifiant la diminution de contractilité du myocarde, c'est-à-dire l'effet inotrope négatif des antidépresseurs : prolongation de la phase de prééjection ventriculaire,⁸¹ diminution du temps d'éjection ventriculaire.⁸¹

Les IMAO semblent avoir moins de toxicité cardiaque directe que les tricycliques.³⁶

Troubles génito-urinaires

Dysurie

La dysurie, avec retard à la miction,⁵⁰ n'est pas rare ; elle est plus fréquente chez l'homme,² particulièrement chez le sujet âgé et/ou porteur d'une lésion prostatique, ainsi qu'avec les antidépresseurs anticholinergiques ; mais elle s'observe aussi chez tous les sujets par action des antidépresseurs sur le tonus du col vésical.

L'existence d'une hypertrophie prostatique impose le recours à un antidépresseur dénué d'activité anticholinergique.

La dysurie est parfois améliorée par la prescription de myorelaxants comme certaines benzodiazépines (Valium®). Les neuroleptiques sédatifs ont aussi été préconisés.²⁰

Rétention urinaire aiguë

La rétention aiguë d'urine sous antidépresseurs est relativement rare. Elle vient, en règle, révéler une lésion prostatique ou une maladie du col vésical.^{37,53}

Effet antidiurétique

Certains auteurs² rapportent un effet antidiurétique de l'imipramine.

Troubles sexuels

Ils sont assez fréquents et d'intensité variable : diminution de la libido, frigidité chez la femme, retard à l'éjaculation, difficulté à l'érection, voire impuissance chez l'homme ;^{27,50,53} ces troubles faisant partie de la symptomatologie dépressive ne doivent pas être systématiquement imputés à la chimiothérapie qui, parfois, les améliore avec la guérison de la dépression.⁵⁰ L'incidence des troubles sexuels, toutes classes d'antidépresseurs confondus, est de l'ordre de 59 %. La fréquence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.⁶³ Deux cas associant bâillements et excitation sexuelle spontanée ont été observés sous clomipramine, faisant discuter des mécanismes sérotoninergiques éventuellement mis en jeu.⁶

Les IMAO et les antidépresseurs dopaminergiques semblent dépourvus d'incidence sexuelle négative.

Il n'existe pas de traitement correcteur des troubles sexuels induits par les antidépresseurs. Les malades informés de ce risque semblent mieux tolérer cette éventualité.⁵³ Certaines mesures comportementales visent à réduire l'importance de ces effets secondaires.^{73,92}

Des cas de dysménorrhée et d'aménorrhée sont aussi rapportés mais l'influence de la dépression doit être prise en compte.

Troubles oculaires

Ils sont, en dehors de la rare névrite optique sous IMAO, strictement sous la dépendance de l'activité anticholinergique de l'antidépresseur :

- troubles de l'accommodation, avec vision floue de près, régressifs à l'arrêt du traitement ;¹⁹
- augmentation de la tension intraoculaire pouvant aboutir à une poussée de glaucome aiguë chez les sujets à angle caméculaire étroit ; les antidépresseurs anticholinergiques doivent être proscrits chez les sujets porteurs d'un glaucome à angle fermé ;
- mydriase³⁷ ou myosis.²

Troubles métaboliques

Prise de poids

Elle s'observe assez souvent sous antidépresseurs. Le mécanisme n'en est pas clair.⁴⁸

La prise de poids surviendrait plus volontiers avec les antidépresseurs sédatifs antihistaminiques.⁵¹ Les IMAO et les tricycliques entraîneraient

une prise de poids plus importante que les nouveaux antidépresseurs.²⁶

Il faut aussi tenir compte de l'amélioration de la dépression entraînant la régression de l'anorexie.

Les IMAO auraient tendance à stimuler l'appétit.

La prise de poids doit être combattue par la restriction calorique, particulièrement glucidique. Les anorexigènes, qui ont pour la plupart des propriétés de type amphétaminique, doivent être évités.

Avitaminose B

Des avitaminoses B ont été rapportées lors des traitements prolongés par les tricycliques et surtout par les IMAO, à l'origine de complications neurologiques. Elles s'observent chez les sujets âgés et les déprimés dénutris. Elles peuvent être prévenues par l'administration parentérale d'une vitaminothérapie B.

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Des cas ont été décrits sous tricycliques⁶⁴ et sous fluoxétine.⁷⁹

Troubles hématologiques

Ils sont de plusieurs types et variables selon les composés antidépresseurs. Dans l'ensemble, ils sont rares. Le lien entre la prescription d'antidépresseurs et les modifications sanguines est parfois sujet à caution, soit du fait des séquences temporelles entre la prise de médicaments et l'apparition des symptômes, soit du fait des traitements associés.⁹³ Une revue portant sur 317 études conclut à l'absence de données fiables, car il s'agit essentiellement de cas uniques soumis à la subjectivité des auteurs.³²

Des *éosinophilies* ont été décrites avec l'imipramine et de nombreux autres antidépresseurs.^{2,50} Elles peuvent atteindre des chiffres très élevés⁴⁷ et même s'intégrer dans un syndrome de Löffler.^{50,54} L'éosinophilie est fréquente en début de traitement,¹⁸ elle disparaît spontanément ou à l'arrêt du traitement.

Des *leucopénies* et des *agranulocytoses* ont été signalées avec plusieurs tricycliques,^{2,19} la maprotiline, la miansérine.³⁷ Les traitements associés jouent parfois un rôle.⁵⁴

Des *hyperleucocytoses* sont aussi signalées.^{2,20}

Des *syndromes hémorragiques* ont été rattachés à la prescription d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.⁶⁵

Accidents rares

Divers incidents et accidents sont rapportés de façon rare :

- accidents allergiques, survenus avec pratiquement tous les antidépresseurs : *rash* cutané, urticaire, photosensibilisation, prurit, œdème de Quincke ;^{20,50}
- cas de gynécomastie et de galactorrhée avec quelques tricycliques : imipramine, amitriptyline, amoxapine ;^{45,48,50}
- dermatoses exfoliatives ;⁵⁰
- céphalées, vertiges en dehors de toute hypotension, paresthésies ;⁵⁰
- priapisme sous trazodone ;¹⁹
- thrombose avec embolie pulmonaire sous tricycliques ;⁵⁰
- hypothermie.⁴⁸

L'action tératogène des antidépresseurs n'est pas prouvée, mais l'usage est d'éviter la chimiothérapie antidépressive pendant les 3 premiers mois de la grossesse.³⁷ Des syndromes de « manque » ont été observés chez des nouveau-nés exposés durant le dernier trimestre de grossesse aux antidépresseurs sérotoninergiques.⁶⁶

Des phénomènes de tolérance et de dépendance sont rares ; la dépendance s'observerait plus volontiers avec les antidépresseurs stimulants, IMAO par exemple ;⁵ des abus ont été aussi rapportés pour des molécules comme la fluoxétine et la miansérine.⁸³ Différents symptômes, en règle peu marqués, réunis sous le terme de syndrome de « discontinuation », peuvent se manifester à l'arrêt d'un traitement antidépresseur.^{8,52,56,87}

La prescription d'antidépresseurs pourrait favoriser l'apparition de cancer du sein, dans les deux sexes. Les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires.^{77,89,90}

Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë par les antidépresseurs est l'accident le plus grave. Elle est plus souvent volontaire qu'accidentelle. Elle comporte un tableau clinique bien défini et des mesures thérapeutiques bien codifiées chez l'adulte^{1,13,16,29} et chez l'enfant.^{12,34,80} L'intoxication aiguë peut être mortelle. Les travaux de Crome et Newman^{16,17} ont spécifié les taux de mortalité lors des intoxications aiguës selon les antidépresseurs en les rapportant à la fréquence de leurs prescriptions. L'intoxication par l'amitriptyline paraît particulièrement dangereuse.

La gravité du tableau clinique et les risques semblent en partie sous la dépendance des taux

sanguins, qu'il convient de surveiller lors de la réanimation.^{69,95,96} Pour les tricycliques, des taux inférieurs à 700 ng/ml ne comporteraient pas de risques, mais ceux-ci deviennent majeurs au-dessus de 1100 ng/ml.⁵⁹

Pour Conso,¹³ une ingestion de 2 g de tricycliques chez l'adulte et de 10 mg/kg chez l'enfant engage le pronostic vital.

Une analyse récente des causes de mortalité par intoxication médicamenteuse conclut à une occurrence de 0,4 décès pour 100 000 prescriptions pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, alors qu'il est de 5,3 pour les tricycliques et de 4,4 pour les IMAO.

Le risque de décès par intoxication est pour ces nouveaux antidépresseurs de 10 % inférieur à celui des antidépresseurs de première génération.⁷⁶

Signes cliniques de l'intoxication^{7,17,93}

Neuropsychiatriques

Agitation au début, myoclonies, incoordination motrice, syndrome confusionnel avec onirisme, réflexes ostéotendineux vifs, réflexes cutanés plantaires en extension et parfois crises épileptiques. Puis, le coma peut survenir.

Cardiovasculaires

Les troubles cardiovasculaires engagent le pronostic vital et la possibilité de leur survenue impose un contrôle ECG permanent. Ce sont :

- la tachycardie sinusale et l'hypotension artérielle, puis l'arythmie et enfin le collapsus avec tachydysrythmie au plan clinique ;
- à l'ECG, allongement de PR, QRS et QT, modifications de ST et T, bloc de branche droit et/ou gauche et auriculoventriculaire, arythmie sinusale ou ventriculaire ;⁹³
- au plan hémodynamique, hypotension et diminution de la contractilité myocardique.

Respiratoires

Dépression respiratoire.

Anticholinergiques

Ils peuvent parfois s'observer lors d'intoxications avec des antidépresseurs non anticholinergiques :²⁷ bouche sèche, mydriase, rétention d'urine.

Traitement d'une intoxication aiguë

Il doit se faire en centre de réanimation. L'absence de signes cliniques de gravité ou l'allégation d'une absorption modérée ne doivent jamais faire surseoir au transfert en centre spécialisé.

Conclusion

Les effets secondaires des antidépresseurs sont nombreux et variés. Les effets anticholinergiques des tricycliques (sécheresse de la bouche, tachycardie ...) et sérotoninergiques des antidépresseurs de nouvelle génération (nausées, diarrhée, céphalées ...) sont les plus fréquents et sans gravité, et tendent souvent à s'estomper après les premières semaines de traitement.¹⁹

Seule la toxicité cardiaque et l'intoxication aiguë constituent de réels inconvénients à l'utilisation des antidépresseurs.

Références

- Adverse reactions to the tricyclic antidepressant drugs. Report from Boston collaborative drug surveillance program. *Lancet* 1972;1:529-31.
- Angst J, Theobald W. *Tofranil*. Berne: Verlag Stampfi; 1970 272p.
- Baca L, Martinelli L. Neuroleptic malignant syndrome: a unique association with a tricyclic antidepressant. *Neurology* 1990;40:1797-8.
- Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R, Geretsegger C. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM III): an austrian double-blind, multicenter study. *Br J Psychiatry* 1989;6(suppl):78-83.
- Ben Arte O, George GL. A case of tranlylcypromine (Parnet) addiction. *Br J Psychiatry* 1979;135:273-4.
- Bertschy G, Vandel S, Sechter D, Bizouard P. Bâillements et excitation sexuelle sous clomipramine. Place des mécanismes sérotoninergiques. À propos de deux cas. *Encéphale* 1991;17:515-7.
- Boyer P. Métabolisme, pharmacocinétique et surveillance des niveaux plasmatiques des antidépresseurs. In: Gérard A, Lôo H, Olié JP, Zarifian E, editors, *Séminaire de psychiatrie biologique*. Gennevilliers: éditions médicales Fournier Frères; 1984. p. 87-102.
- Brown GM, Stancer HC, Moldofsky H, Harman J, Murphy JT, Gupta RN. Withdrawal from long-term high-dose desipramine therapy: clinical and biological changes. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1261-4.
- Burckhard D, Raeder E, Muller V, Imhof P, Neubauer H. Cardiovascular effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants. *JAMA* 1978;239:213-6.
- Burrows GD, Norman TR. Psychotherapeutic drugs: important adverse reactions and interactions. *Drugs* 1980;20:485-93.
- Carvajal GP, Garcia Sanchez SA, Velasco MA, Rueda Luana MI. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63:135-7.
- Carpentier DC, Beaubier AR, Mathieu LF, Hrdina PD. Amitriptyline and imipramine poisoning in children. *Br Med J* 1975;1:516-7.
- Conso F. Intoxication aiguë par les imipramines. *Rev Méd* 1976;17:1047-51.
- Costa E, Racagni G. *Typical and atypical antidepressants. Molecular mechanisms*. New York: Raven Press; 1982 391p.
- Costa E, Racagni G. *Typical and atypical antidepressants. Clinical practice*. New York: Raven Press; 1982 400p.
- Crome P, Newman B. Fatal tricyclic antidepressant poisoning. *J R Soc Med* 1979;72:649-53.
- Crome P, Newman B. The problem of tricyclic antidepressant poisoning. *Postgrad Med J* 1979;55:528-32.
- Cutler NR, Anderson DJ Proven asymptomatic eosinophilia with imipramine. *Am J Psychiatry* 1977;133:1296-7.
- Davis JM. Antidepressant drugs. In: Kaplan H, Sadock J, editors, *Comprehensive textbook of psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1985. p. 1513-37.
- Delay J, Deniker P. *Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie*. Paris: Masson; 1961 496p.
- Deniker P, Ginestet D, Lôo H. *Maniement des médicaments psychotropes*. Paris: Doïn; 1980 180p.
- Deptula D, Pomana N. Effects of antidepressants on human performance: a review. *J Clin Pharmacol* 1980;10:105-9.
- Dessain EC, Schatzberg AF, Woods BT, Colo JO. Maprotiline treatment in depression. A perspective on seizures. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:86-90.
- Evans L. Psychological effects caused by drugs in overdoses. *Drugs* 1980;22:220-42.
- Fann WE, Sullivan JL, Richman BW. Dyskinesias associated with tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1976;128:490-3.
- Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl2):37-41.
- Feguson JM. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl3):22-34.
- Ferrey G, Sicot C. Étude clinique et physiopathologique de l'hépatotoxicité des psychotropes y compris les antiépileptiques. *Encéphale* 1985;11:135-74.
- Fournier E. Intoxication par les antidépresseurs tricycliques. *Thérapie* 1973;28:307-20.
- Ginestet D, Goujet MA. Les confusions observées au cours des thérapeutiques par les médicaments neuroleptiques et antidépresseurs. *Rev Méd* 1971;28:1777-81.
- Ginestet D, Péron-Magnan P. *Chimiothérapie psychiatrique*. Paris: Masson; 1984 246p.
- Girard M, Biscos-Garreau M. Reliability of data haematotoxicity of antidepressants. A retrospective assessment of haematologic monitoring in clinical studies on tricyclics. *J Affect Disord* 1989;17:153-8.
- Glassman AH, Preud'homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1993;54(suppl):16-22.
- Goel KM, Shank RA. Amitriptyline and imipramine poisoning in children. *Br Med J* 1974;1:261-3.
- Gogolak G. Neurophysiological properties (in animals). In: Hoffmeister F, Stille G, editors, *Psychotropic agents (part 1): antipsychotics and antidepressants*. Berlin: Springer-Verlag; 1980. p. 415-35.
- Goldman LS, Alexander RC, Luchins DJ. Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressant comparison of their cardiovascular effects. *J Clin Psychiatry* 1986;47:225-9.
- Grohmann R, Gunther W, Ruthere E. Adverse effects of psychotropic drugs. In: Hippus H, Winokur G, editors, *Psychopharmacology (part 2) Clinical Pharmacology*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1983. p. 378-97.
- Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Safety* 2001;24:183-97.
- Hantouche E, Piau A, Lôo H. *Quels antidépresseurs pour le dément et le sujet âgé? Démences et dépression*. Paris: Maloine; 1989 122-175.
- Hargrave R, Martinez D, Bernstein AJ. Fluoxetine-induced seizures. *Psychosomatics* 1992;33:236-9.
- Henry JA. Toxicity of antidepressants: comparison with fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;33:236-9.

42. Henry C, Sorbara F, Lacoste J, Gindre C, Leboyer M. Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2001;62:249-55.
43. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wyun A, Meal A, Coupland C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case control study in primary care. *Br Med J* 2001;323:666-9.
44. Itil TM, Soldatos C. Clinical neurophysiological properties of antidepressants. In: Hoffmeister F, Stille G, editors, *Psychotropic agents (part 1): antipsychotic and antidepressants*. Berlin: Springer-Verlag; 1980. p. 437-69.
45. Jaffe K, Zisook S. Galactorrhea in a patient treated with amoxapine. *J Clin Psychiatry* 1978;39:821.
46. Jick SS, Jick H, Knass TA, Dean AD. Antidepressants and convulsions. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:241-5.
47. Joynt RJ, Clancy J. Extreme eosinophilia during imipramine therapy. *Am J Psychiatry* 1961;118:170-1.
48. Klein JJ, Segal RL, Warner RR. Galactorrhea due to imipramine. *N Engl J Med* 1964;271:510-2.
49. Lader M, Bhanji S. Physiological and psychological effects of antidepressants in man. In: Hoffmeister F, Stille G, editors, *Psychotropic agents (part 1): antipsychotic and antidepressants*. Berlin: Springer-Verlag; 1980. p. 573-90.
50. Lambert PA. Les effets indésirables des antidépresseurs tricycliques. *Thérapie* 1973;28:269-305.
51. Le Fur G. À propos du mécanisme d'action supposé des antidépresseurs. *Encéphale* 1980;6:303-13.
52. Le Joyeux M, Adès J. The antidepressant withdrawal syndrome. *Psychiatr Psychobiol* 1989;4:335-45.
53. Lôo H, Boulenger JP, Davy JP, Zarifian E. Médicaments psychotropes. *Rev Etudiant Med* 1986;2:161-81.
54. Lôo H, Bousser MG. Incidents et accidents des chimiothérapies par les antidépresseurs. *Cah Méd* 1972.
55. Lôo H, Ganry H, Dufour H, Guelfi JD. Long-term use of tianeptine in 380 depressed patients. *Br J Psychiatry [suppl]* 1992;15:61-5.
56. Lôo H, Olié JP. Problèmes liés à l'arrêt des antidépresseurs et du lithium. *Thérapie* 1984;39:403-10.
57. Lowry MR, Dunner FJ. Seizures during tricyclic therapy. *J Psychiatry* 1980;137:1761-2.
58. Mann JJ, Kapur S. The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1027-33.
59. Marrogeurra AS, Weaver LC. Poisoning with tricyclic antidepressant drugs. *Clin Toxicol* 1977;10:158-79.
60. Miguet JP, Berthelot P. Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. *Rev Prat* 1980;30:2317-24.
61. Moller HJ. Antidepressants: do they decrease or increase suicidality? *Pharmacopsychiatry* 1992;25:249-53.
62. Monoamine oxidase and disease. Prospects for therapy with reversible inhibitors. *Encéphale* 1983;9(suppl1):1-98.
63. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Valladmeros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish working group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl3):10-21.
64. Muller N. Exacerbation of tics following antidepressant therapy in case of Gilles-de-la-Tourette syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:243-4.
65. Nelva A, Guy C, Tardy-Poncet B, Beyens MN, Ratrema M, Benedetti C, et al. Syndromes hémorragiques associés aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. *Rev Méd Interne* 2000;21:152-60.
66. Nordeng H, Lindemann R, Peminov KU, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001;90:288-9.
67. Pacher P, Ungvari Z. Selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants increase the risk of falls and hip fractures in elderly people by inhibiting cardiovascular ion channels. *Med Hypotheses* 2001;57:469-71.
68. Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand [suppl]* 2000;403:17-25.
69. Petit JM, Spiker DG, Ruwitch JF, Weiss AN, Biggs JT. Tricyclic antidepressant plasma levels and adverse effects after overdose. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:47-51.
70. Pledger DR, Mathew H. Hyponatremia and clomipramine therapy. *Br J Psychiatry* 1989;154:263-4.
71. Ranga Rama Krishnand D, France RD, Ellinwood EH. Tricyclic-induced akathisia in patients taking conjugated estrogens. *Am J Psychiatry* 1984;171:696-7.
72. Richelson E. The newer antidepressants: structures, pharmacokinetics, pharmacodynamics and proposed mechanisms of action. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:213-23.
73. Rothschild AJ. New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin Ther* 2000;22(supplA):A42-A61.
74. Scotto JC, Dufour H, Huber JP, Crespin J, Pin M, Joseph A, et al. L'amitriptyline en thérapeutique psychiatrique. À propos de huit années d'utilisation en pratique hospitalière. *Encéphale* 1976;2:61-72.
75. Schubert SP, Bahler RC. Clomipramine, its effects on the electrocardiogram in patients with depression. *Clin Trials J* 1977;17:58-63.
76. Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new national database. *Psychol Med* 2001;31:1203-10.
77. Sharpe CR, Collet JP, Belzile E, Hanley JA, Boivin JF. The effects of tricyclic antidepressants on breast cancer risk. *Br J Cancer* 2002;86:92-7.
78. Simon P, Colonna L. *Mieux connaître et mieux prescrire les psychotropes*. Saint Mandé: Pil; 1979 172p.
79. Staab JP, Yerkes SA, Cheney EM, Clayton AH. Transient SIADH associated with fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1990;177:1569-70.
80. Starkey IR, Lawson AA. Poisoning with tricyclic and related antidepressants. *Q J Med* 1980;49:33-49 A ten-year review.
81. Taylor DJ, Braithwaite RA. Cardiac effects of tricyclic antidepressant medication: a preliminary study of nortriptyline. *Br Heart J* 1978;40:1005-9.
82. Teicher MH, Glod CA, Cole JO. Antidepressants drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Safety* 1993;8:186-212.
83. Theret L, Bertholon F, Germain MG. Two cases of mianserine abuse in psychiatric outpatients. *Eur Psychiatry* 1992;7:143-4.
84. Thomson PJ. Antidepressants and memory: a review. *Hum Psychopharmacol* 1991;6:79-90.
85. Vallada HP, Gentil V. Musical hallucinations triggered by clomipramine? *Br J Psychiatry* 1991;159:888-9.
86. Vandel S, Bertschy G, Bonin B, Nezelof S. Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition. *Neuropsychobiology* 1992;25:202-7.
87. Vanelle JM, Poirier MF. Pharmacodépendance aux médicaments. *Neuropsy* 1988;3:95-103.
88. von Ammon Cavanaugh S. Drug-drug interactions of fluoxetine with tricyclics. *Psychosomatics* 1990;31:273-6.

89. Wallace WA, Balsitis M, Harrison BJ. Male breast neoplasia in association with selective serotonin re-uptake inhibition therapy: a report of three cases. *Eur J Surg Oncol* 2001;**27**:429-31.
90. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Levin R, Avorn J. Antidepressant use and the risk of breast cancer: a non-association. *J Clin Epidemiol* 2001;**54**:728-34.
91. Wernicke JF. The side effects profile and safety of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1985;**46**:59-67.
92. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;**62**(suppl3):35-43.
93. Zarifian E, Lôo H. *Les antidépresseurs. Aspects biologiques, cliniques et thérapeutiques*. Neuilly-sur-Seine: Laboratoire Roche; 1982 475p.
94. Zechin R. Delirium and tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1984;**171**:1642.
95. Ziegler VE, Biggs JT. Electrocardiographic findings in patients undergoing amitriptyline treatment. *Dis Nerv Syst* 1977;**38**:697-9.
96. Ziegler VE, Co BT, Biggs JT. Plasma nortriptyline levels and ECG findings. *Am J Psychiatry* 1977;**173**:441-3.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®