

Rapport 2008 sur l'utilisation des ISRS chez les enfants et les adolescents

E. Jane Garland MD, FRCPC^{1,2}; Stan Kutcher MD³; Adil Virani BSc (Pharm), PharmD, FCSHP^{4,5}

¹Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, Colombie-Britannique

²Mood and Anxiety Disorders Clinic, British Columbia's Children's Hospital, Vancouver, Colombie-Britannique

³WHO Collaborating Center in Mental Health Policy and Training, Dalhousie University, and the IWK Health Center, Halifax, Nouvelle-Écosse

⁴Fraser Health Authority, Vancouver, Colombie-Britannique

⁵Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, Vancouver, Colombie-Britannique

Introduction

Ce rapport présente une mise à jour des connaissances sur l'emploi des ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) dans le traitement de la dépression majeure et des troubles anxieux chez les enfants et les adolescents. Ce n'est pas une compilation exhaustive du traitement de l'anxiété et de la dépression, mais un rapport sur le rôle des ISRS dans le traitement de cette population. L'ACPEA a révisé sa position sur ce point à la lumière des informations les plus récentes. Elle continuera d'actualiser sa position, exposée plus bas, à mesure que les informations sur les applications cliniques des ISRS dans le traitement des enfants et des adolescents seront disponibles.

Vue d'ensemble des faits

Dépression majeure

Il existe au moins 16 études, publiées ou non, sur des essais cliniques aléatoires contrôlés en double aveugle effectués sur des enfants et des adolescents souffrant de dépression majeure (Bridge et al., 2006; Cheung, Emslie, & Mayes, 2006). À l'heure actuelle la fluoxétine est le seul ISRS qui a démontré que son utilisation présentait plus d'avantages que de risques, et qui a été approuvé pour traiter cette population (Emslie et al., 1997; Emslie et al., 2002; Whittington et al., 2004; March et al., 2004b).

Il est intéressant de constater que les études effectuées sur des populations adultes n'ont pas fait ressortir de différence notable dans l'efficacité, la tolérance ou l'innocuité des différents ISRS. Ce point n'ayant pas été suffisamment étudié dans le traitement des enfants et des adolescents, il est difficile d'étendre ces conclusions à toute une famille

d'ISRS. C'est pourquoi nous recommandons d'éviter les généralisations et d'étudier les effets de chaque antidépresseur individuellement, et non par catégorie.

La qualité des études sur l'utilisation des ISRS chez les enfants et les adolescents est variable (Bridge et al., 2006). Certaines études présentent des problèmes de conception, d'application ou d'analyse, ce qui rend les résultats difficiles à interpréter. D'autres ne parviennent pas à montrer nettement l'efficacité des ISRS à partir des résultats primaires; l'analyse des résultats secondaires fait apparaître un écart significatif par rapport au placebo ou aux comparateurs tricycliques (Keller et al., 2001; Emslie et al., 1997). Cela signifie que la majorité des essais cliniques ne font pas ressortir de différence mesurable dans le résultat final (prédéfini), lequel sert souvent à mesurer la validité statistique de l'essai. La grande variabilité constatée dans le score du placebo (qui oscille entre 30 et 60 pour cent) influe aussi sur l'interprétation des résultats des différentes études (Bridge et al., 2006; Cheung et al., 2006).

Malgré ces difficultés, les données disponibles indiquent que la fluoxétine, et peut-être la sertraline (Wagner et al., 2003) et le citalopram, ont un effet thérapeutique de niveau 1. Lorsque les résultats secondaires sont utilisés pour évaluer la paroxétine, un essai est considéré positif, alors que deux essais assortis de difficultés méthodologiques sont considérés négatifs (Bridge et al., 2006; Wagner et al., 2003; Wagner et al., 2004). Ni la venlafaxine ni la mirtazapine n'ont démontré leur efficacité chez les adolescents souffrant de dépression majeure. Aucun ISRS n'a affiché de résultats positifs constants chez les enfants prépubères. Le nombre de patients à traiter, pour chaque

ISRS étudié, n'a pas été déterminé avec précision, mais la littérature donne un nombre approximatif de 10; ce nombre peut être aussi bas que 4 (pour la fluoxétine dans l'étude TADS) (Bridge et al., 2007; March et al., 2004b). Cela signifie que pour chaque groupe de 4 à 10 adolescents traités par ISRS (pendant environ 12 semaines) et non par placebo, un sujet supplémentaire constatera une atténuation significative de ses symptômes.

En outre, bien que les taux de réponse aux traitements donnés par de nombreuses études aient été acceptables, les taux de rémission étaient nettement insuffisants (Michael & Crowley, 2002). En outre, il existe peu d'études sur le traitement d'entretien. L'étude TADS sur le traitement d'entretien a montré que l'efficacité de la médication ne diminuait pas de façon significative pendant un an de traitement (March et al., 2007). Les données recueillies à 36 semaines de traitement ont confirmé une atténuation notoire des symptômes chez 86% des enfants et adolescents qui avaient reçu une combinaison de fluoxétine et de thérapie cognitivo-comportementale (March et al., 2007). En outre, à 36 semaines de traitement, on a constaté une atténuation des symptômes dépressifs chez environ 80% des sujets qui avaient participé à des séances de thérapie cognitivo-comportementale ou avaient été traités par fluoxétine seule (March et al., 2007). Ces données confirment les résultats d'une autre étude qui n'a pas constaté de différence dans les symptômes de dépression à 28 semaines de traitement lorsque les sujets qui avaient pris un ISRS et avaient suivi des séances de thérapie cognitivo-comportementale étaient comparés aux sujets qui avaient pris un ISRS et avaient reçu les soins habituels (Goodyer et al., 2007).

Très peu d'études ont été publiées sur le traitement d'entretien, et peu d'entre elles donnent des résultats significatifs. Récemment, Emslie et al. ont procédé à une étude ouverte aléatoire sur un traitement d'entretien de six mois. Cent deux enfants et adolescents (âgés de 7 à 18 ans) dont les symptômes dépressifs s'étaient atténués ont reçu de la fluoxétine (N = 50) ou un placebo (N = 52) (Emslie et al., 2008). Cette étude a montré que la fluoxétine était utile pour prévenir les rechutes. Le nombre de patients à traiter était de 4. Cela

signifie que pour chaque groupe de 4 enfants ou adolescents (dont les symptômes dépressifs s'étaient atténués) traités à la fluoxétine, et non par placebo, pendant six mois, un sujet supplémentaire ne ferait pas de rechute (Emslie et al., 2008).

Malheureusement, il est difficile de généraliser ces résultats et de les étendre à la population parce que les symptômes graves, la comorbidité et le risque suicidaire élevé sont souvent des critères d'exclusion des essais cliniques. Les meilleurs résultats obtenus avec la fluoxétine peuvent être en partie attribués au fait que les essais cliniques prévoyaient une période d'élimination du placebo et sélectionnaient des sujets déprimés depuis plus longtemps, ce qui donnait une moins bonne réponse au placebo. En outre, dans certains essais, on a constaté que les adolescents plus âgés avaient tendance à répondre au traitement de manière plus marquée que les enfants ou les adolescents plus jeunes. Il convient également de remarquer que, dans les essais cliniques portant sur des enfants et des adolescents, aucun antidépresseur ne s'est montré supérieur au placebo si on considère les taux de rémission ou mesure la réponse de manière plus traditionnelle, comme cela est le cas dans les études sur des sujets adultes (diminution d'au moins 50% de l'échelle de cotation de la dépression clinique dans les tests *Hamilton Depression Scale-D* ou *Children's Depression Rating Scale*).

Les effets secondaires dus au traitement sont d'ordre physique et émotionnel/comportemental. Parmi les effets physiques, citons les maux de tête, les problèmes gastriques, l'insomnie, l'hypersomnie et autres (Bezchlibnyk-Butler & Virani, 2007). Leur fréquence est variable et légèrement plus élevée qu'avec le placebo. Les effets émotionnels/comportementaux signalés sont notamment l'hyperactivité, l'irritabilité, l'hostilité, la désinhibition, la labilité émotionnelle et l'automutilation (Bezchlibnyk-Butler & Virani, 2007). Ces effets secondaires se manifestent chez environ 10 à 25% des enfants et des adolescents (Bezchlibnyk-Butler & Virani, 2007). Le taux d'abandon dû à la sévérité des effets secondaires est aussi très variable d'une étude à l'autre (de 0 à 9 pour cent), ce qui, là encore, empêche la généralisation par catégorie.

Certaines études de cas et études cliniques ont signalé un comportement suicidaire chez des enfants et des adolescents (Cheung et al., 2006; Hammad, 2004; Hammad, Laughren, & Racoosin, 2006). L'augmentation globale du risque relatif statistiquement significatif ($p < 0,05$) est de 1,66 dans les essais sur la dépression majeure, et de 1,95 lorsque les essais sont mis ensemble. Cela signifie qu'environ deux sujets sur 100 traités par ISRS vivront un « épisode suicidaire » (Hammad, 2004). Désignées de diverses façons – idéation suicidaire à court terme, idéation suicidaire durable, automutilation sans tentative de suicide, automutilation avec tentative de suicide – ces manifestations sont toutes englobées sous « épisode suicidaire ». Ces différentes définitions compliquent l'évaluation des comportements véritablement suicidaires. Aucun suicide ne figure dans la base de données des essais cliniques.

Les chiffres les plus fiables tirés des bases de données des essais contrôlés et des dossiers de patients montrent que le traitement par ISRS diminue significativement l'idéation suicidaire et le nombre de tentatives de suicide chez les enfants et les adolescents (Cheung et al., 2006; March et al., 2004b; Mosholder, 2008; Kutcher & Gardner, 2008). Les études populationnelles montrent une corrélation inverse entre la prise d'antidépresseurs et le suicide des enfants et des adolescents (Olson et al., 2003; Gibbons et al., 2006). En outre, les autopsies ne mettent pas en évidence de rapport entre l'utilisation des ISRS et le suicide des enfants et des adolescents (Leon et al., 2006; Isacson, Holmgren, & Ahlner, 2005). Si l'on se base sur les données disponibles à ce jour, il est nettement plus probable que les ISRS font baisser, et non augmenter, le taux de suicide chez ces sujets. Au niveau individuel, la prise d'ISRS peut s'accompagner d'effets secondaires de type émotionnel ou comportemental qui doivent être traités au niveau clinique.

Il convient également d'évaluer l'ampleur, de faible à modérée, de l'effet des antidépresseurs chez les enfants et les adolescents dans le contexte limité des données sur les autres traitements. Les études systématiques attestent que les interventions psychosociales comme la thérapie cognitivo-comportementale

ou la thérapie interpersonnelle sont efficaces pour traiter la dépression majeure; toutefois, l'ampleur de l'effet, de faible à moyenne, et la plupart de ces constatations se basent sur des essais cliniques ouverts ou contrôlés de manière insatisfaisante (Michael & Crowley, 2002; Compton et al., 2004). Une étude contrôlée (March et al., 2004b) montre que le traitement par thérapie cognitivo-comportementale et fluoxétine semble être plus efficace que le traitement par fluoxétine seule, mais ces résultats n'ont été confirmés par aucune étude clinique (Goodyer et al., 2007).

Conclusion: l'utilisation de la fluoxétine dans le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents présente plus d'avantages que de risques; cette supériorité est moins marquée dans la plupart des autres ISRS, sauf chez les adolescents plus âgés. Un suivi de l'efficacité et des effets secondaires s'impose.

Troubles anxieux

Il existe au moins 12 études bien conçues, publiées ou non, sur des essais aléatoires contrôlés en double aveugle portant sur des enfants et des adolescents souffrant de divers troubles anxieux (Bridge et al., 2007). Six études ont porté sur les troubles obsessionnels compulsifs, cinq sur les troubles anxieux mixtes, et une sur la phobie sociale (Bridge et al., 2007). Un résumé de ces études montre que les avantages dépassent les risques dans la plupart des ISRS (*fluoxétine, fluvoxamine, sertraline et paroxétine*); il n'existe pas suffisamment de données sur les autres ISRS (*citalopram, escitalopram*), et les données sur la venlafaxine sont négatives. Lorsque le résultat à atteindre consiste à réduire les symptômes d'anxiété, on estime que le nombre de patients à traiter par la plupart des ISRS comparés au placebo est compris entre 3 et 6 (Bridge et al., 2007). L'ampleur de l'effet, de moyenne à grande, est due au fait que la réponse au placebo est moins marquée dans les troubles anxieux que dans la dépression, pour des raisons qui ne sont pas encore bien expliquées; la réponse à la médication est aussi plus marquée.

Comme on pouvait s'y attendre, les effets secondaires, au niveau émotionnel et com-

portemental, décrits plus haut, ont été constatés dans les diverses études sur les troubles anxieux (Bezchlibnyk-Butler & Virani, 2007). L'hyperactivité motrice a été la principale cause d'abandon de l'essai. Toutefois, le signal traduisant l'augmentation du nombre des pensées et des comportements suicidaires est moins marqué et plus variable que celui constaté dans les essais cliniques sur la dépression (Bridge et al., 2007; Hammad et al., 2006). Il semble que, pour 100 sujets traités par ISRS, il y ait un cas supplémentaire d'idéation suicidaire ou d'automutilation de plus que dans le traitement par placebo (Hammad et al., 2006).

Lorsqu'on étudie des solutions autres que pharmacologiques, on constate que l'ampleur de l'effet de la thérapie cognitivo-comportementale est plus grande dans les troubles anxieux que dans la dépression (Compton et al., 2004). Lorsque le traitement comportemental est individuel, comme dans les troubles obsessionnels compulsifs, les études concluent soit que la médication est aussi efficace que la thérapie cognitivo-comportementale, soit que cette dernière est supérieure à la médication, la thérapie cognitivo-comportementale combinée à la médication étant la plus efficace (March et al., 2004a).

Conclusion: au moins trois ISRS présentent plus d'avantages que de risques dans le traitement des troubles anxieux; les autres ISRS semblent être efficaces à court terme. Le suivi est essentiel dans le traitement par ISRS.

Perspective du clinicien

Lorsque le clinicien se trouve face à un enfant ou à un adolescent qui souffre de dépression légère ou présente des symptômes d'anxiété légère, il doit, dans un premier temps, proposer un traitement de support comme la psychoéducation, l'hygiène de sommeil, la résolution pratique des problèmes au moyen d'initiatives personnelles; il doit, au besoin, intervenir auprès de la famille et de l'école. Parallèlement, il doit procéder à une évaluation exhaustive en début d'étude afin d'évaluer la persistance des symptômes dépressifs et le fonctionnement pendant plusieurs semaines. Le clinicien peut prescrire

un antidépresseur aux enfants et adolescents qui présentent des symptômes de dépression ou d'anxiété moyenne à sévère lorsqu'il est évident que ces symptômes nuisent clairement au fonctionnement du sujet, en plus du traitement de support ou les séances de psychothérapie (Cheung et al., 2007). Comme indiqué plus haut, il est probable qu'un ISRS sera plus efficace pour traiter les anxiétés que la dépression. Rappelons qu'au moins 25% des patients souffrant de dépression majeure ont un trouble anxieux comorbide, ce qui justifie d'autant plus la prescription d'un ISRS chez ces patients.

La compilation des essais cliniques montre que le nombre de patients à traiter est voisin de 10 dans le traitement de la dépression, de 6 dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs et de 3 dans le traitement des autres troubles anxieux. Ces chiffres sont comparables au nombre de patients à exposer à un facteur de risque (NNH) qui est de 50 pour un épisode suicidaire, et de 4 à 10 pour tout effet secondaire à court ou long terme (Bridge et al., 2007; Hammad, 2004; Bezchlibnyk-Butler & Virani, 2007).

Le clinicien qui prescrit un antidépresseur à un enfant ou à un adolescent doit avoir une conversation franche avec le patient et les personnes qui les soignent. Ils doivent expliquer les avantages et les risques du traitement, notamment les symptômes qui vont de pair avec le résultat visé, les effets secondaires possibles aux niveaux émotionnel et comportemental. Ces informations et les autres traitements possibles (comme la thérapie cognitivo-comportementale, son efficacité, son innocuité et sa tolérabilité) doivent être appuyés par des documents. Étant donné que les effets bénéfiques des antidépresseurs ne se font pas sentir immédiatement et qu'environ la moitié des patients dépressifs répond à des traitements non définis ou par placebo, il est rare que le clinicien ait à prescrire un antidépresseur lors de la première visite. Que vous prescriviez ou non un antidépresseur, un suivi attentif est recommandé; si vous prescrivez un

médicament, encouragez le patient à signaler tout ce qui l'inquiète; réévaluez le patient dans la semaine ou les dix jours qui suivent.

Vous trouverez ci-après les différentes étapes (résumées) à suivre pour prescrire des antidépresseurs aux enfants et aux adolescents, et pour faire le suivi (reportez-vous à la référence Kutcher, Gardner, & Virani, 2004).

Conclusion

Le traitement par ISRS des enfants et adolescents souffrant de dépression majeure et de troubles anxieux n'est ni à conseiller systématiquement, ni à déconseiller. Les faits attestent que la fluoxétine est la médication de choix dans le traitement de la dépression majeure et des troubles anxieux. Éviter le plus souvent de

prescrire des médicaments comme la venlafaxine ou la paroxétine, et ne pas les utiliser en traitement de première ligne.

Lorsqu'il est correctement appliqué et suivi régulièrement, le traitement médicamenteux est particulièrement bénéfique à certains patients. Réserver les antidépresseurs aux patients qui ont des symptômes de dépression modérés à graves, et faire un suivi très attentif. Informer correctement les patients et les dispensateurs de soins des avantages et des risques présentés par le médicament. À notre avis, la médication doit s'inscrire dans un cadre de traitement global prenant en compte le support, les interventions psychothérapeutiques ciblées, l'évaluation du risque suicidaire et son suivi, l'information sur le trouble et le traitement de celui-ci.

Étape	Résumé	Explication
1.	Protégez le patient.	Faites une analyse risques-avantages de la situation. Présentez de manière exhaustive les risques et les avantages de la médication au patient/à la famille.
2.	Confirmez le diagnostic et la gravité de la maladie.	Exposez clairement les critères utilisés pour établir le diagnostic; expliquez les difficultés de fonctionnement du sujet. Réservez la médication aux troubles moyens à graves. Vérifiez s'il existe d'autres causes possibles de dépression (abus de substance, prodromes psychotiques, etc.).
3.	Risques d'effets secondaires dus aux antidépresseurs?	Vérifiez si des signes et des symptômes indiquent une intensification des effets secondaires ou un risque de manie. Exemple: symptômes d'anxiété (surtout les troubles panique), impulsivité, agitation, antécédents de manie ou d'hypomanie, interactions possibles avec d'autres médicaments.
4.	Idéation suicidaire en début d'étude?	Soyez très attentif aux idées suicidaires lorsque vous évaluez les symptômes de dépression. Consignez les informations par écrit.
5.	Engagez le dialogue.	Donnez des informations exhaustives sur la maladie et sur les différents traitements possibles au patient et à sa famille. Ayez de la documentation dans votre bureau. Donnez au patient et à sa famille une liste des sites web fiables qu'ils pourront consulter. Vous trouverez plus bas quelques sites web utiles.
6.	Première prescription d'antidépresseur.	Donnez au patient et à sa famille des détails sur les effets secondaires possibles (comportementaux et somatiques); indiquez-leur le temps qu'il faut compter avant de constater une amélioration; distribuez-leur de la documentation.
7.	Commencez doucement et continuez doucement.	Commencez par une faible dose; demandez à l'enfant, à l'adolescent ou au dispensateur de soins de vous contacter s'ils constatent un problème dans les premiers jours du traitement. Étant donné que la prise d'antidépresseurs est rarement motivée par une situation émergente et qu'il faut attendre plusieurs semaines avant de constater une réponse au traitement, vous pouvez augmenter lentement la dose (une fois par semaine jusqu'à ce que la dose minimale visée ait été atteinte). Si possible, attendez six à huit semaines pour évaluer l'efficacité du médicament.
8.	Suivi.	Voyez le patient toutes les semaines (si possible) pendant les premières semaines du traitement; faites ensuite un suivi téléphonique lorsque vous modifiez la dose. Demandez toujours au patient s'il a constaté des effets secondaires et consignez-les par écrit (si possible sur une feuille de suivi).
9.	Effet placebo.	Exploitez la réponse au placebo (élevée dans la plupart des essais cliniques sur la dépression des adolescents). Adoptez une approche semblable à celle exposée dans les études sur les soins dispensés aux patients: fréquent contact individuel dans les premiers temps de la thérapie; établissement d'une relation de confiance et d'appui; évaluation objective et subjective de la réponse au médicament; explication rigoureuse des effets secondaires; tolérance générale, préoccupations courantes, et satisfaction face au traitement.

Les patients et les dispensateurs de soins trouveront des informations théoriques et pratiques sur le traitement de la dépression et des troubles anxieux dans les sites web suivants:

- www.bcchildrens.ca/psychmeds
- www.nami.org
- www.teenmentalhealth.com
- www.cmha.ca/highschool/english.htm
- Lignes directrices sur les antidépresseurs utilisés pour soigner la dépression en première ligne (GLAD-PC) (Leon et al., 2006). Voir www.reachinstitute.net/documents/ShortGLAD-PCToolkitforWeb.pdf

Remerciements

Le Collège des médecins de famille du Canada (CMFC) et la Société canadienne de psychiatrie ont donné leur accord sur les positions exprimées dans ce rapport.

Références

- Bezchlibnyk-Butler, K. & Virani, A. S. (2007). *Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescents*, 2nd ed. Cambridge, MA: Hogrefe & Huber Publishers.
- Bridge, J. A., Iyengar, S., Salary, C. B., Barbe, R. P., Birmaher, B., Pincus, H. A., Ren, L. & Brent, D. A. (2007). Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 297, 1683-1696.
- Cheung, A. H., Emslie, G. J. & Mayes, T. L. (2006). The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *Canadian Medical Association Journal*, 174, 193-200.
- Cheung, A. H., Zuckerbrot, R. A., Jensen, P. S., Ghalib, K., Laraque, D. & Stein, R. E. (2007). Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics*, 120, 1313-1326.
- Compton, S. N., March, J. S., Brent, D., Albano, A. M., Weersing, R. & Curry, J. (2004). Cognitive behavioral psychotherapy for anxiety and depressive disorders in children and adolescents: An evidence-based medicine review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 930-959.
- Emslie, G. J., Heiligenstein, J. H., Wagner, K. D., Hoog, S. L., Ernest, D. E., Brown, E., Nilsson, M. & Jacobson, J. G. (2002). Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 1205-1215.
- Emslie, G. J., Kennard, B. D., Mayes, T. L., Nightingale-Teresi, J., Carmody, T., Hughes, C. W., Rush, A. J., Tao, R. & Rintelmann, J. W. (2008). Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 459-467.
- Emslie, G. J., Rush, A. J., Weinberg, W. A., Kowatch, R. A., Hughes, C. W., Carmody, T. & Rintelmann, J. (1997). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1031-1037.
- Gibbons, R. D., Hur, K., Bhaumik, D. K. & Mann, J. J. (2006). The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 1898-1904.
- Goodyer, I., Dubicka, B., Wilkinson, P., Kelvin, R., Roberts, C., Byford, S., Breen, S., Ford, C., Barrett, B., Leech, A., Rothwell, J., White, L. & Harrington, R. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behavior therapy in adolescents with major depression: Randomized controlled trial. *BMJ*, 335, 142-149.
- Hammad, T. A. (2004). Review and evaluation of clinical data: Relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality. Téléchargé le 24 novembre 2008 à partir du site <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-10-TAB08-Hammads-Review.pdf>
- Hammad, T. A., Laughren, T. & Racoosin, J. (2006). Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry*, 63, 332-339.
- Isacsson, G., Holmgren, P. & Ahlner, J. (2005). Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: A controlled forensic database study of 14,857 suicides. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111, 286-290.
- Keller, M. B., Ryan, N. D., Strober, M., Klein, R. G., Kutcher, S. P., Birmaher, B., Hagino, O. R., Koplewicz, H., Carlson, G. A., Clarke, G. N., Emslie, G. J., Feinberg, D., Geller, B., Kusumakar, V., Papatheodorou, G., Sack, W. H., Sweeney, M., Wagner, K. D., Weller, E. B., Winters, N. C., Oakes, R. & McCafferty, J. P. (2001). Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: A randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 762-772.
- Kutcher, S. & Gardner, D. M. (2008). Use of Selective Serotonin reuptake inhibitors and youth suicide: Making sense from a confusing story. *Current Opinion in Psychiatry*, 21, 65-69.
- Kutcher, S., Gardner, D. M. & Virani, A. (2004). A Clinical approach to treating major depressive disorder with SSRIs in adolescents: 12 steps to careful monitoring. *Child and Adolescent Psychopharmacology News*, 9, 1-4.
- Leon, A. C., Marzuk, P. M., Tardiff, K., Bucciarelli, A., Markham Piper, T. & Galea, S. (2006). Antidepressants and youth suicide in New York City, 1999-2002. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 1054-1058.
- March, J. S., Foa, E., Gammon, P., Chrisman, A., Curry, J., Fitzgerald, D., Sullivan, K., Franklin, M., Huppert, J., Rynn, M., Zhao, N., Zwellner, L., Leonard, H., Garcia, A., Freeman, J. & Tu, X. (2004a). Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: The Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 292, 1969-1976.
- March, J., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., Burns, B., Domino, M., McNulty, S.,

- Vitiello, B. & Severe, J. (2004b). Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, *292*, 807-820.
- March, J. S., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., Burns, B., Domino, M., McNulty, S., Vitiello, B. & Severe, J. (2007). The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): Long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of General Psychiatry*, *64*, 1132-1143.
- Michael, K. D. & Crowley, S. L. (2002). How effective are treatments for child and adolescent depression? A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, *22*, 247-269.
- Mosholder, A. D. Suicidality in pediatric clinical trials of antidepressant drugs: comparison between previous analyses and Columbia University classification. Téléchargé le 1^{er} mars 2008 à partir du site <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1.htm>.
- Olfson, M., Shaffer, D., Marcus, S. C. & Greenberg, T. (2003). Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Archives of General Psychiatry*, *60*, 978-982.
- Wagner, K. D., Ambrosini, P., Rynn, M., Wohlberg, C., Yang, R., Greenbaum, M. S., Childress, A., Donnelly, C. & Deas, D. (2003). Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: Two randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, *290*, 1033-1041.
- Wagner, K. D., Robb, A. S., Findling, R. L., Jin, J., Gutierrez, M. M. & Heydorn, W. E. (2004). A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *The American Journal of Psychiatry*, *161*, 1079-1083.
- Whittington, C. J., Kendall, T., Fonagy, P., Cottrell, D., Cotgrove, A. & Boddington, E. (2004). Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*, *363*, 1341-1345.