

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent : revue des controverses récentes

E. Deniau, D. Cohen

Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, université Pierre-et-Marie-Curie, FRE CNRS psychologie et neurosciences cognitives, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, 47, boulevard de l'Hôpital, F-75013, Paris, France

Résumé : Plusieurs appels récents des agences anglaises, américaines et européennes du médicament ont mis en garde contre l'utilisation des antidépresseurs, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent. À partir d'une revue approfondie de la littérature, nous essaierons : i) de décrire les principaux arguments qui ont pu motiver les décisions des agences ; ii) de présenter les données rendues publiques et les méta-analyses construites depuis ; iii) de discuter comment intégrer ces recommandations dans notre pratique clinique quotidienne en nous dégageant de toute démarche manichéenne. En effet, nous touchons là aux limites du concept d'*Evidence Based Medicine*, fondement scientifique du travail des agences.

Mots clés : Dépression – Enfance – Adolescence – Inhibiteur de la recapture de la sérotonine – Traitement – Tentative de suicide

Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood and adolescent depression: recent controversies

Abstract: European and US drug regulatory authorities have recently warned against the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in childhood and adolescent depression. Through an extensive literature review on the use of SSRIs to treat depression in children and adolescents – including psychiatric clinical trials, pharmacology, and drug safety data – we will: i) describe the main arguments justifying various regulatory decisions; ii) present published data and subsequent meta-analyses; iii) discuss how to integrate the recommendations into daily clinical practice, freeing professionals from a Manichean approach. We reach the limits of evidence-based medicine, which provide the basis of the scientific work of the regulatory authorities.

Keywords: Depression – Childhood – Adolescence – Serotonin reuptake inhibitors – Treatment – Suicidal behaviour

Introduction

Les passages à l'acte suicidaires de l'enfant et de l'adolescent, et leur très forte intrication avec les manifestations dépressives, font de la dépression chez l'enfant et l'adolescent une préoccupation de santé publique ancienne. L'arrivée au cours des années 1980 des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, présentant beaucoup moins d'effets secondaires que les anciens antidépresseurs tricycliques ou IMAO, est apparue comme une avancée notable dans le traitement des troubles de l'humeur de l'adulte d'abord, de l'enfant et de l'adolescent ensuite. Sachant que l'épisode dépressif majeur est le facteur proximal de risque suicidaire le plus important, le rôle des antidépresseurs dans sa prévention est un enjeu de santé publique majeur. Malgré de multiples recherches, il n'a pas été possible de démontrer de manière formelle que l'utilisation des antidépresseurs diminuait ce risque suicidaire chez l'enfant et l'adolescent.

À partir du début des années 1990, on a constaté dans la plupart des pays développés une augmentation très importante de la consommation des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) chez l'enfant et l'adolescent, parfois dans des proportions bien supérieures aux taux de prévalence dans la dépression à cet âge de la vie. Pour autant, les mises en garde contre l'utilisation excessive de ces molécules sont toutes récentes et ont abouti à une première décision en avril 2003, le Comité du médicament du *Royal College of Medicine* interdisant l'utilisation de la paroxétine chez le mineur dans l'indication de dépression. En décembre 2003, le Comité étendait cette interdiction à tous les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine dans cette indication, à l'exception de la fluoxétine. En juin puis décembre 2003, la *Food and Drug Administration* américaine s'alignait sur la décision anglaise. Enfin, un an plus tard, en décembre 2004, l'agence européenne du médicament, de création récente, formulait les mêmes recommandations. L'écho

donné dans la presse à ces décisions a surpris tout autant les familles et nos malades que les praticiens. En effet, ceux-ci fondaient leur pratique sur les données issues d'essais médicamenteux réalisés en population adulte, et pour la plupart connaissent mal les données plus spécifiques à l'enfant et l'adolescent. Le 1^{er} juin 2006, le Parlement européen donnait son accord définitif au règlement concernant les médicaments pédiatriques qui entra en vigueur dès janvier 2007. Il prévoit une obligation d'évaluation de tout médicament susceptible d'être utilisé chez l'enfant et l'adolescent, avec la création, au sein de l'agence européenne du médicament, d'une instance scientifique d'expertise, le comité du médicament pédiatrique, constitué d'une trentaine de membres indépendants.

Dans ce contexte, il nous est apparu utile de synthétiser les données de la littérature concernant cette question en essayant de décrire les arguments qui ont pu motiver les décisions des agences. Pour autant, il nous paraît contestable de tomber dans une dialectique manichéenne, c'est pourquoi nous essaierons également de discuter comment intégrer ces recommandations dans notre pratique clinique en faisant appel à d'autres études concernant le traitement et la prise en charge de la dépression de l'enfant et de l'adolescent. Il nous semble en effet que l'idée de nous limiter à l'étude des seuls essais médicamenteux randomisés contre placebo ne nous permet pas une réflexion approfondie. En effet, nous touchons là aux limites du concept d'*Evidence Based Medicine*, fondement scientifique du travail de ces agences.

Revue des essais contrôlés randomisés impliquant un ISRS dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent et publiés dans la littérature internationale

Le tableau I résume l'ensemble des essais contrôlés randomisés impliquant un ISRS dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent. *En tout 13 essais médicamenteux ont été publiés jusqu'en 2006, dont un tiers concernait la fluoxétine.* Cette molécule a montré son intérêt dans le traitement de la phase aiguë de la dépression de l'enfant et de l'adolescent dans trois études différentes [8, 9, 20]. Néanmoins, la supériorité de la molécule contre placebo s'est avérée modeste puisque présente sur certaines variables et dans certaines analyses statistiques seulement.

Pour ce qui concerne les autres molécules, quatre essais concernent la paroxétine, même si l'un d'entre eux n'avait pas de bras placebo. Un seul de ces essais a suggéré une possible supériorité de la paroxétine *versus* placebo [19]. Une autre publication concerne la sertraline, et trois publications concernent le citalopram dont une seule peut mettre en évidence une discrète supériorité de la molécule *versus* le placebo, non confirmée par les deux autres. Il faut noter que les données publiées dans la littérature par les firmes ne sont que parcellaires puisque la plupart des essais

négatifs n'ont pas été rapportés dans la littérature internationale avant la controverse et le décret des *pediatrics rules* [11, 33, 36].

Quels sont les arguments qui ont amené la prise de décision des comités du médicament ?

Une première raison, et non des moindres, si l'on reste dans une perspective d'*Evidence Based Medicine*, est l'absence de données incontestables concernant l'efficacité des ISRS comparés au placebo dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent. En effet, les agences qui ont accès aux essais pharmacologiques non publiés ont pu constater que six essais en double aveugle contre placebo n'ont pas été publiés par les firmes car ils ne montraient pas de supériorité entre la molécule testée et le placebo, ou avaient un profil d'effets secondaires problématiques. Ainsi, les méta-analyses publiées à la suite des recommandations des agences qui ont mis à la disposition d'un certain nombre de méthodologistes les données des essais non publiés [19, 38] n'ont pas retrouvé de supériorité *versus* placebo pour la paroxétine, la sertraline, le citalopram et la venlafaxine. Seule la fluoxétine a montré un profil d'efficacité témoignant d'une discrète supériorité par rapport au placebo. En tout, six essais incluant plusieurs centaines d'enfants et d'adolescents n'ont pas été publiés dans la littérature scientifique par les firmes, même si depuis, certains essais ont fait l'objet de publications en 2006 et tous sont disponibles en ligne sur les sites des laboratoires pharmaceutiques.

La deuxième raison invoquée par les agences est l'absence d'indépendance des investigateurs par rapport aux industriels, ce qui a facilité dans plusieurs publications une discrète manipulation des données, ou une présentation avantageuse sans le détail du nombre de rémissions ou des effets secondaires (gestes suicidaires). De ce point de vue, la publication la plus exemplaire reste celle de Wagner *et al.* [34] (Tableau I) qui « montre la supériorité de la sertraline *versus* placebo dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent à partir de l'addition de deux essais différents ». Le regroupement de ces deux essais isolément négatifs et du coup non publiés, a permis l'augmentation de la puissance statistique et la « révélation » d'une discrète supériorité de la sertraline par rapport au placebo. Néanmoins, comme l'a montré Jureidini *et al.* [19] en reprenant les données des auteurs à six et huit semaines, aucune supériorité n'apparaît en faveur de la sertraline à ces durées de traitement, rendant assez peu convaincante la discrète supériorité apparaissant à dix semaines.

La troisième raison concerne la très forte réponse au traitement dans les bras placebo des essais pharmacologiques dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent. En effet, cette réponse rend les analyses statistiques très délicates et la démonstration de la supériorité d'une molécule *versus* le placebo finalement très aléatoire. Cela favorise le fait que les auteurs des études choisissent en

Tableau I. Essais contrôlés randomisés impliquant un ISRS dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent et publiés dans la littérature internationale

Auteurs, année	Nombre (âge) Durée	Traitement (dose)	Design et mesures	Pourcentage de réponders Molécule vs PBO
<i>Études avec la fluoxétine</i> Simeon <i>et al.</i> , 1990 [29]	30 (13-18) 7 semaines	Fluoxétine (20-60 mg/j) vs PBO	1 semaine PBO washout, parallèle, HDRS, CGI, SCL-58	66 vs 66 % (NS)
Emslie <i>et al.</i> , 1997 [8]	96 (8-18) 8 semaines	Fluoxétine (20 mg/j) vs PBO	3 semaines washout parallèle, CGI, CDRS	74 vs 58 % (NS) but ITT: 56 vs 33 % ($p = 0,02$)
Emslie <i>et al.</i> , 2002 [9]	219 (8-18) 8 semaines	Fluoxétine (20-60mg/j) vs PBO	3 semaines washout, parallèle, CGI, CDRS	ITT : 65 vs 53 % (NS) but responders 41 vs 20% ($p < 0,01$)
Emslie <i>et al.</i> , 2004 [10]	40 (6-17) 51 semaines	Fluoxétine (20-60 mg/j) vs PBO	Prévention de la rechute parallèle, CDRS-R	ITT jusque rechute : 180 vs 71 j ($p = 0,046$)
March <i>et al.</i> , 2004 [20]	439 (12-17) 12 semaines	Fluoxétine (10-40 mg/j) vs CBT vs Flu + CBT vs PBO	Parallèle, CDRS-R, CGI-I	Flu + CBT > Flu > CBT > PBO
<i>Études avec d'autres ISRS</i>				
Milin <i>et al.</i> , 1999 [22]	286 (13-19) 12 semaines	Paroxétine (20-40 mg/j) vs PBO	Parallèle, K-SADS-dep, MADRS	74 vs 71 % (NS)
Keller <i>et al.</i> , 2001 [19]	275 (13-17) 8 semaines	Paroxétine (20-40 mg/j) vs Imipramine (200-300 mg/j) vs PBO	1-2 semaines washout, parallèle, CGI, HDRS, K-SADS-dep	ITT : 65,6 vs 52,1 vs 48,3 % ($p = 0,02$)
Braconnier <i>et al.</i> , 2003 [5]	121 (12-20) 8 semaines	Paroxétine (20-40 mg/j) vs clomipramine (75-150 mg/j)	2 semaines washout, parallèle, MADRS, CGI	ITT : 65,1 vs 48,3 % (NS)
Emslie <i>et al.</i> , 2006 [11]	206 (7-17) 8 semaines	Paroxétine (10-50 mg/j) vs PBO	Parallèle, CDRS-R, CGI	ITT : 60,7 vs 62,6 % ($p = 0,68$)
Wagner <i>et al.</i> , 2004 [34]	174 (7-17) 8 semaines	Citalopram (20-40 mg/d) vs PBO	1 semaine placebo, parallèle, CDRS-R, CGI	ITT : 36 vs 24 % ($p = 0,05$)
Von Knorring <i>et al.</i> , 2006 [32]	244 (13-18) 12 semaines	Citalopram (10-40 mg) vs PBO	Parallèle, K-SADS, MADRS, GAF	ITT : vs 61 % (NS)
Wagner <i>et al.</i> , 2006 [35]	264 (6-17) 8 semaines	Citalopram (10 à 20 mg/j) vs PBO	Parallèle, CDRS-R, CGI-I, CGI-R	ITT : 45,7 vs 37,9 % ($p = 0,32$)
Wagner <i>et al.</i> , 2003 [33]	366 (6-17) 10 semaines	Sertraline (50-200 mg/j) vs PBO	2 semaines washout, parallèle, CGI	ITT : 69 vs 59 % ($p = 0,05$)

PBO = placebo ; CGI = impression clinique globale ; MADRS = échelle de dépression de Montgomery et Asberg ; HDRS = échelle de dépression d'Hamilton ; CDRS = échelle de dépression de l'enfant ; BDI = *beck depression inventory* ; GAF = *global assesment of functioning*.

général de très nombreuses échelles [27]. Ainsi, même l'étude TADS, qui est très remarquable sur le plan méthodologique puisqu'elle compare quatre groupes (fluoxétine seule, placebo, psychothérapie cognitive comportementale, et association des autres traitements actifs), montre que l'association des deux traitements est supérieure aux traitements efficaces isolément, et supérieure au placebo. Les différences sont extrêmement minimales et n'apparaissent qu'au prix de l'inclusion de plus de 400 patients [21]. Enfin, à l'importance de la réponse placebo qui rend douteuse toute analyse d'efficacité, de très nombreux problèmes méthodologiques introduisent des biais dans l'analyse des résultats : les sorties d'essais élevées (17 à 46 %) et l'utilisation de critères d'efficacité variable et multiples facilitant l'obtention de différences statistiques significatives [19].

Enfin, la dernière raison invoquée, et non des moindres, est la constatation de l'augmentation du risque de passage à l'acte suicidaire chez les patients sous molécules actives par rapport au placebo. Cette augmentation a été retrouvée dans les méta-analyses pour toutes les molécules ; le tout dans un contexte de prescriptions exponentielles. Ainsi, aux États-Unis, on est passé à des prévalences de consommations d'antidépresseurs de 0,3 % en 1987, 2,1 % en 1997 à 3,9 % en 2002 [32]. Les agences ont donc considéré que le ratio risque/bénéfice était défavorable pour la plupart des molécules dans cette indication à l'exception de la fluoxétine.

Avant de nous arrêter plus précisément sur certaines questions, permettons-nous quelques remarques. D'une part, le risque de passages à l'acte suicidaire est toujours présent en début de traitement et appartient à la clinique

de la dépression elle-même. D'autre part, il est évident que plusieurs problèmes éthiques graves ont été notés par les agences et que les firmes pharmaceutiques ont une position toute puissante dans ces domaines de recherche puisqu'elles ont la possibilité de ne pas publier certains essais parce qu'elles ne les considèrent pas suffisamment intéressants pour leurs molécules. Ce qui prive la communauté scientifique d'informations parfois cruciales. De la même façon, presque aucun essai ne compare deux molécules entre elles. Les agences sont également conscientes de l'inflation tout à fait injustifiée des prescriptions d'ISRS chez l'enfant et l'adolescent et laissent apparaître une volonté de contrôle des prescriptions. Néanmoins, dans leurs avis, rien n'est dit du pourquoi de la réponse placebo élevée dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent ; de la même façon, rien n'est précisé sur une éventuelle spécificité pour l'âge dans l'action des ISRS.

Antidépresseurs ISRS et risques suicidaires chez l'enfant et l'adolescent

Les méta-analyses ont montré des données incontestables quant à l'augmentation du risque de passage à l'acte suicidaire sous ISRS dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent. Néanmoins, cette augmentation reste mesurée puisqu'on a, en fonction des molécules, 2,4 à 7,7 % de gestes suicidaires dans les groupes sous traitement actif comparé à 0,6 à 3,6 % dans les groupes sous placebo [19, 38]. La méta-analyse réalisée par la FDA rapporte les mêmes résultats, soit un risque relatif modéré mais significatif chez les jeunes sous molécule active comparée au placebo (RR = 1,78 : 95 % CI, 1,14-2,77) [14]. Pour autant, si l'on se donne une perspective plus macroscopique, il est intéressant de noter qu'aux États-Unis, on n'a pas constaté d'augmentation des gestes suicidaires depuis les années 1990, date de l'inflation et de la surconsommation des ISRS mais plutôt une discrète diminution du nombre de morts par suicide chez l'enfant et l'adolescent [13, 16, 31]. L'amélioration de ces statistiques au plan macroscopique n'est pas du tout à lire comme la conséquence de la prescription et de la surconsommation des ISRS puisque dans le même temps, les pouvoirs publics ont mis en œuvre des politiques et des campagnes de prévention [4]. Dans la même perspective, on peut citer l'étude d'Olfson *et al.* [28] qui a retrouvé une relation inverse entre consommation régionale d'antidépresseurs et taux de suicide chez les garçons, les adolescents les plus âgés, et les régions socialement défavorisées. Il est très difficile là encore de savoir s'il s'agit là d'un effet spécifique des ISRS. Les auteurs de l'étude posent en tout cas la question tout en précisant que de très nombreuses variables n'ont pas été contrôlées, en particulier la consommation de drogues et surtout l'existence d'intervention psychosociale. En effet, aux États-Unis, les années Clinton ont été marquées par des programmes très importants de prévention dans les régions socialement défavorisées. Cela étant, la question de l'éventuelle augmentation du risque suicidaire associé aux

ISRS a été également abordée dans plusieurs études naturalistes à partir de données de mutuelles ou d'assurances mais également de registres nationaux aux États-Unis et dans certains pays scandinaves. Elles retrouvent toutes une augmentation du risque de passage à l'acte suicidaire chez le jeune sous ISRS mais pas toujours une augmentation du risque de suicide complété [13, 16, 28, 31]. Ce résultat peut s'expliquer par la moindre toxicité des ISRS en surdosage, par le suivi mis en place le plus souvent en parallèle à la prescription, voire par un effet propre de l'antidépresseur apparaissant de façon décalée.

De plus, si l'on regarde la question du suicide et des ISRS en population adulte, malheureusement, la supériorité des molécules actives *versus* placebo en ce qui concerne l'augmentation du risque suicidaire est retrouvée également pour tous les composés dans les études réalisées chez l'adulte. Un travail considérable de compilation des données a été réalisé par le sociologue et psychiatre David Healy [15]. Il conclut à cette supériorité problématique dans les groupes de patients traités sous composants actifs puisqu'il retrouve un odd-ratio entre composés actifs *versus* placebo supérieur à 4. Enfin, des études récentes permettent d'aborder cette question chez l'adulte au plan de la temporalité du passage à l'acte. Dans un essai s'intéressant au traitement de la dépression de l'adulte et comparant quatre molécules entre elles, l'amitriptiline, la fluoxétine, la paroxétine et l'atotiépine, Jick *et al.* [18] ont montré que l'augmentation du risque suicidaire se concentrait durant les dix premiers jours de traitement. En seconde analyse d'une étude prospective multicentrique de patients ambulatoires traités par fluoxétine pendant 12 semaines, Prelis *et al.* [29] confirment l'essai précédant en démontrant que la majorité des nouvelles idées suicidaires émergent pendant les quatre premières semaines de traitement avec un risque accru pendant la première semaine. Ils questionnent ainsi la nécessité d'évaluer l'intérêt d'un traitement prophylactique pouvant faire diminuer ce risque. Les auteurs retrouvent là une vieille notion toujours citée dans notre Vidal, celle du risque de désinhibitions et de passages à l'acte suicidaire sous antidépresseurs en début de traitement, et qui impose une surveillance et une prévention spécifique. Enfin, une étude naturaliste sur les données d'une assurance privée américaine confirme que :

- le risque de passage à l'acte suicidaire est au plus haut avant toute prise en charge ;
- qu'il diminue tout en restant élevé le premier mois de traitement ;
- que cet effet est plus net chez l'adolescent que chez l'adulte [30].

Les ISRS ont-ils un effet spécifique lié à l'âge ?

Dans un contexte où aucune étude n'a montré qu'un tricyclique pouvait être intéressant dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent, il paraît utile de rappeler qu'il existe effectivement, au plan de la maturation des systèmes

aminergiques, des différences entre les systèmes noradrénergiques (cibles principales des tricycliques) et les systèmes sérotoninergiques (cibles principales des ISRS). En effet, les études animales dans les différentes espèces ont montré que seuls les systèmes sérotoninergiques et acétylcholinergiques semblaient matures chez l'animal à la naissance. En outre, il semble que les systèmes sérotoninergiques interviennent de manière très importante dans la différenciation et la spécialisation des sous-systèmes cérébraux. Ainsi, les études animales, sans apporter aucun élément de preuves, proposent une certaine forme de rationalité à la possible action psychotrope des ISRS chez le sujet jeune.

D'une part, concernant les études cliniques, même si plusieurs essais n'ont pas montré de supériorité par rapport au placebo, la littérature rapporte quatre études où l'on a une supériorité modeste, ce qui n'avait jamais été le cas avec les tricycliques. D'autre part, les quelques essais comparant des molécules entre elles supportent aussi l'idée de la possibilité d'une efficacité spécifique des ISRS chez le sujet jeune puisque, dans un essai qui compare la clomipramine à la paroxétine, sachant que la clomipramine est le seul tricyclique à effet sérotoninergique, les deux molécules ont le même profil d'efficacité. En revanche, dans un essai comparant paroxétine *versus* placebo et imipramine *versus* placebo, Keller *et al.* [20] ne retrouvent de différences significatives que dans le groupe de patients traités par paroxétine. Là encore, ces deux études vont dans le sens d'un possible effet spécifique des ISRS par rapport aux tricycliques chez le sujet jeune.

Une manière plus indirecte d'aborder cette question de l'effet antidépresseur des ISRS chez le sujet jeune est leur capacité à induire des virages de l'humeur chez le sujet déprimé. Très peu d'études ont abordé cette question dans la littérature mais on peut en citer tout de même deux. La première est une étude qui rapporte le suivi d'une cohorte de jeunes sujets bipolaires dans laquelle les auteurs se sont intéressés à étudier comment évolue l'humeur de leur sujet en fonction des prescriptions réalisées à la consultation précédente. Cette étude a pu retrouver l'intérêt des neuroleptiques et des thymorégulateurs lorsque les sujets avaient une symptomatologie maniaque. Mais, elle a également montré que seuls les ISRS pouvaient induire un virage de l'humeur chez les sujets bipolaires déprimés alors que les tricycliques n'entraînaient pas ce type d'effet, ni n'amélioraient l'humeur des sujets déprimés [2]. La deuxième étude est issue de l'analyse d'une banque de données d'une assurance privée américaine comprenant plus de sept millions de sujets. Parmi cette population, les auteurs ont analysé l'effet de l'âge sur le nombre de conversion maniaque déclarée chez les 87 920 consommateurs d'antidépresseurs âgés de moins de 29 ans de la cohorte. Concernant les ISRS, ils retrouvent de façon plus fréquente une déclaration de conversion maniaque après traitement par ISRS liée à l'âge, effet qu'ils ne

retrouvent pas pour les tricycliques. Cet effet de l'âge sur la fréquence de conversion maniaque n'apparaît qu'à partir de la puberté puisque les auteurs ne retrouvent pas cet effet pour les sujets âgés de moins de dix ans [22].

Deux autres études, ayant une perspective développementale, apportent également des données indirectes. La première étude permet d'aborder cette question avec une limite dans la mesure où il s'agit d'une étude réalisée chez l'adulte. Néanmoins, Mulder *et al.* [25] ont montré que chez les adultes jeunes, âgés de moins de 24 ans, les sérotoninergiques entraînaient beaucoup plus de rémissions que les noradrénergiques dans le traitement de la dépression. Cet effet âge dépendant n'est pas retrouvé chez les sujets plus âgés. La seconde a montré que lors du traitement d'une dépression de l'adolescent par un ISRS, il existe une corrélation entre la qualité de la réponse clinique et le niveau d'inhibition de la recapture de la sérotonine tel qu'il peut être mesuré sur les plaquettes sanguines. Cette corrélation modeste laisse à penser que l'effet pharmacologique des ISRS est associé à la réponse [1].

Enfin, pour ce qui concerne les effets secondaires, il paraît utile de rappeler que dans un certain nombre de cas, les ISRS peuvent avoir un effet sur la croissance chez l'enfant et l'adolescent. Weintrob *et al.* [37] ont montré que cet effet sur la croissance était probablement lié aux effets sérotoninergiques sur la sécrétion d'hormone de croissance puisque l'effet est réversible à l'arrêt du traitement, ou qu'il peut être compensé par une prescription de G.H. Ces données vont toutes dans le sens de l'existence d'un effet psychotrope même si elles ne valident pas l'effet antidépresseur.

Comment rendre compte de l'effet placebo dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent ?

Un préalable indispensable avant d'aborder plus concrètement ce qui permet de rendre compte de l'effet placebo dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent réside dans l'affirmation que l'épisode dépressif majeur de l'enfant et de l'adolescent n'est en aucune façon identique à l'épisode dépressif majeur chez l'adulte et même chez le jeune adulte. Il est très important de rappeler cette évidence dans la mesure où l'on voit beaucoup d'affirmations contraires ou plutôt d'affirmations implicites et tacites laissant penser que la dépression de l'enfant et de l'adolescent est de même nature que la dépression du sujet adulte. De très nombreuses études ont déjà montré le contraire, je n'en rappellerai qu'une seule dans la mesure où il s'agit d'une étude à la méthodologie extrêmement robuste. Jaffee *et al.* [17] ont comparé, dans une cohorte prospective de jumeaux suivis depuis la naissance jusqu'à l'âge de 26 ans, et pour lesquels l'ensemble des facteurs de risque précoces ont été répertoriés jusqu'à l'âge de neuf ans, les caractéristi-

ques des sujets qui avaient développé une dépression à l'âge de 11, 13 ou 15 ans comparés aux sujets qui avaient développé une dépression à l'âge de 18, 21 ou 26 ans. Le premier groupe correspond à une dépression survenue dans la préadolescence ou l'adolescence alors que le deuxième groupe correspond à une dépression survenue chez le jeune adulte. Un troisième groupe dans la cohorte était constitué des sujets qui n'avaient jamais fait d'épisode dépressif et qui n'avaient pas témoigné de problèmes psychiatriques au cours de leur développement. Les résultats sont sans équivoque puisque les profils de facteurs de risque précoces répertoriés sont totalement différents pour l'épisode dépressif majeur juvénile et l'épisode dépressif majeur du jeune adulte. Ainsi, dans le groupe épisode dépressif majeur juvénile, on retrouve plus de problèmes périnataux, de déficits moteurs, de ruptures et d'instabilité dans la fonction parentale, de criminalité et de problèmes de psychopathie dans la famille d'origine, de troubles du comportement et de troubles émotionnels dans l'enfance des sujets. Pour ce qui concerne le groupe des épisodes dépressifs majeurs du jeune adulte, le seul facteur de risque retrouvé plus fréquent par rapport aux contrôles est une surreprésentation d'expériences d'abus sexuels dans l'enfance. On voit donc, et ce sont les conclusions des auteurs, que l'épisode dépressif majeur est un groupe clinique hétérogène et que l'âge de début doit être pris en compte dans la compréhension à la fois clinique et psychopathologique des situations cliniques.

À partir de ce constat, on peut rendre compte de l'effet placebo dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent à partir de deux arguments différents. Le premier concerne l'alliance thérapeutique comme *primum movens* de tout soin chez l'enfant et l'adolescent, en particulier dans les épisodes dépressifs. Le second renvoie au fait que le travail psychothérapeutique est le traitement de choix dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent quelle que soit la technique utilisée. En effet, l'alliance thérapeutique est une notion bien connue des cliniciens psychiatres ou somaticiens de l'enfance et de l'adolescence, mais qui, dans les études pharmacologiques, est rangée dans les facteurs non spécifiques. Au mieux, on évalue dans ces essais la compliance en comptant le nombre de pilules prises par les sujets. Il est intéressant du coup de noter que les facteurs de risque de non-compliance au traitement dans les maladies pédiatriques chroniques comme l'asthme ou le diabète sont exactement les mêmes que les facteurs qui prédisent un devenir péjoratif, quel que soit le traitement, dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent : dysfonctionnement familial, consultations brèves, parents non satisfaits du praticien [6]. Lorsqu'on réalise un essai pharmacologique, le recrutement, du point de vue de l'alliance aux soins, est tout à fait biaisé puisque l'on s'attache à recueillir un consentement écrit de l'enfant ou de l'adolescent mais également un consentement écrit de ses deux parents le plus souvent. Du coup l'entrée dans un essai

implique de fait l'obtention d'un certain niveau d'alliance aux soins avec les enfants et adolescents et leur famille, ce qui est d'emblée un facteur de meilleur pronostic en termes de devenir quel que soit le traitement reçu [7].

Le deuxième argument concerne le travail psychothérapeutique à l'œuvre même dans un essai pharmacologique. Depuis la fin des années 1990 et le début des années 2000, plusieurs études bien conduites au plan méthodologique ont été réalisées pour valider l'efficacité de l'abord psychothérapeutique dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent. Plusieurs techniques ont été évaluées dans des essais randomisés et contrôlés comme la psychothérapie interpersonnelle [24], la thérapie cognitive et comportementale [3, 21], les thérapies familiales [3] et les thérapies psychodynamiques [26]. Recevoir un enfant ou un adolescent toutes les semaines, s'intéresser à son vécu, à l'impact du traitement qu'on lui propose, à sa situation actuelle, mais également répondre à ses questions implique, qu'on le veuille ou non, la mise en œuvre d'un processus de nature psychothérapeutique avec le médecin ou le clinicien qui sera en charge du patient pendant l'essai pharmacologique. Dans ces essais, les rendez-vous sont volontiers hebdomadaires, en tout cas en début de traitement, et durent toujours un certain temps puisque les cliniciens ont l'obligation d'investiguer un certain nombre de dimensions pour rendre compte du processus clinique en cours dans l'essai. Si bien que la réponse à l'effet placebo peut, selon nous, aussi être entendue comme le fait que l'enfant s'inscrit dans une dynamique de type psychothérapeutique, et ce quel que soit le point de vue du clinicien investigateur [7].

Est-il pertinent de prescrire un ISRS chez l'enfant et l'adolescent ?

Rappelons tout d'abord que nous nous situons dans le cadre de l'indication dépression de l'enfant et de l'adolescent puisque dans l'indication trouble obsessionnel compulsif (TOC) il existe un effet spécifique des ISRS sur la symptomatologie. La méta-analyse de Geller *et al.*, réalisée en 2003, montre que l'*effect size* moyen des sérotoninergiques, comparé au placebo est, dans le TOC infanto-juvénile, modéré et significatif [12]. La sertraline a obtenu une AMM spécifique chez l'enfant et l'adolescent dans cette indication. Pour ce qui concerne la dépression de l'enfant et de l'adolescent, on notera que :

- les traitements non pharmacologiques, c'est-à-dire psychothérapeutiques, sont particulièrement efficaces ;
- il existe de nombreux facteurs psychopathologiques et sociaux spécifiques de la dépression à un jeune âge de la vie ;
- il n'est pas exclu que les ISRS aient une action psychotrope efficace, la question étant de savoir dans quel cas ;

– il importe de gérer et tenir compte d'une manière plus prudente du risque de passage à l'acte suicidaire déjà élevé dans la pathologie dépressive et qui le semble plus encore en début de traitement par ISRS.

Sans tomber dans un manichéisme simpliste, et en tenant compte de notre expérience clinique, nous avons essayé de formuler dans quelles situations de dépression de l'enfant et de l'adolescent il nous paraissait légitime de nous appuyer sur une prescription médicamenteuse complémentaire. Les données de la littérature en cas de prescription supportent l'utilisation première de la fluoxétine. Nous avons résumé comment pouvait s'articuler cette

Tableau II. Conduite à tenir pour l'évaluation et le traitement d'un adolescent déprimé : indication d'une prescription d'antidépresseur (d'après Cohen *et al.*, 2004 ; Cohen, 2007)

Manager le risque suicidaire si nécessaire

Hospitalisation
Intervention de crise
Médicament sédatif

Évaluer la psychopathologie de l'adolescent et son contexte

Sévérité de la dépression
Évolution aiguë ou chronique
Comorbidité (trouble anxieux, personnalité limite...)
ATCD de bipolarité, de symptômes psychotiques
Environnement familial et contexte social
Stress psychosociaux, y compris violence physique ou sexuelle
Impact sur le développement de l'adolescent

Promouvoir l'alliance thérapeutique avec l'adolescent et ses parents

Choisir l'approche psychothérapeutique appropriée selon l'évaluation de l'adolescent

Psychothérapie interpersonnelle, psychothérapie psychodynamique
Psychothérapie cognitive et comportementale
Intervention familiale et discuter si une intervention psychosociale s'impose

Envisager un traitement pharmacologique quand

Une dépression sévère persiste
Une morbidité psychiatrique associée existe
Une approche psychothérapie n'est pas disponible
Un travail psychothérapeutique bien conduit a échoué

Avant la prescription

Évaluer l'acceptation de la prescription par l'adolescent et sa famille
Éduquer patient et famille sur le traitement et les possibles effets secondaires

Choisir la molécule selon les data scientifiques connus

Fluoxétine (20-40 mg/j)
Évaluer l'efficacité par des rencontres suffisamment fréquentes
Maintenir le traitement au moins trois à six mois

En cas de résistance, discuter

Hospitalisation et clinique soins études
Clomipramine, ou un autre tricyclique, ou miansérine, ou une autre molécule
Potentialisation (lithium...)
Électroconvulsivothérapie

Toujours réexaminer et soutenir la question du travail psychothérapeutique

prescription avec l'évaluation et la prise en charge globale du jeune déprimé et de sa famille dans le Tableau II, sachant que cette proposition n'est qu'une trame dont la chronologie ne colle pas toujours avec les possibilités pratiques que nous donnent nos jeunes patients.

Pour revenir à la question initiale, le lecteur aura compris que nous ne sommes pas favorables à une interdiction pure et simple de la prescription des ISRS dans la mesure où dans un certain nombre de cas, celle-ci nous apparaît utile pour prendre en charge certaines dépressions de l'enfant et de l'adolescent, en particulier les formes sévères et résistantes. En revanche, nous pensons que, vu les dérives inflationnistes de la prescription des ISRS à tous les âges de la vie, et principalement chez le sujet jeune, leur prescription devrait être limitée dans cette tranche d'âge aux seuls spécialistes.

Remerciements

Les auteurs remercient le *CARPIJ*, la *fondation WYETH pour la santé de l'enfant et l'adolescent* et le *Programme Hospitalier de Recherche Clinique* pour le soutien qu'ils apportent aux recherches dans le champ des troubles de l'humeur chez l'enfant et l'adolescent.

Références

1. Axelson D.A., Perel J.M., Birmaher B., et al. 2005. Platelet serotonin reuptake inhibition and response to SSRIs in depressed adolescents. *Am J Psychiatry* 162 : 802-4
2. Biederman J., Mick E., Spencer T.J., et al. 2000. Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10 : 185-92
3. Birmaher B., Brent D.A., Kolko D., et al. 2000. Clinical outcome after short-term psychotherapy for adolescents with major depressive disorder. *Arch Gen psychiatry* 57 : 29-36
4. Brent D.A. 2004. Antidepressants and pediatric depression: the risk of doing nothing. *N Engl J Med* 351 : 1598-601
5. Braconnier A., Le Coent R., Cohen D. 2003. Paroxetine versus clomipramine in adolescents with severe major depression: a double-blind, randomized, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42 : 22-9
6. Cohen D., Girardin P., Flament M., et al. 2004. Pharmacological treatment of adolescent depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14 : 21-33
7. Cohen D. 2007. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned? *Psychother Psychosom* 76 : 5-14
8. Emslie G.J., Rush A.J., Weinberg W.A., et al. 1997. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 54 : 1031-7
9. Emslie G.J., Heiligenstein J.H., Wagner K.D., et al. 2002. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 41 : 1205-15
10. Emslie G.J., Heiligenstein J.H., Hoog S.L., et al. 2004. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43 : 1397-405
11. Emslie G.J., Wagner K.D., Kutcher S., et al. 2006. Paroxetine treatment in children and adolescents with

- major depressive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45 : 709-19
12. Geller D.A., Biederman J., Stewart S.E., et al. 2003. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 160 : 1919-28
 13. Gibbons R.D., Hur K., Bhaumik D.K., et al. 2005. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 165-72
 14. Hammad T.A., Laughren T., Racoosin J. 2006. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 332-39
 15. Healy D. 2004. Shaping the intimate: influences on the experience of everyday nerves. *Soc Stud Sci* 34 : 219-45
 16. Isacson 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 Psychiatr Scand* 111(4) : 286-90
 17. Jaffee S.R., Moffitt T.E., Caspi A., et al. 2002. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch Gen Psychiatry* 59 : 215-22
 18. Jick H., Kaye J.A., Jick S.S. 2004. Antidepressants and the risk of suicidal behaviours. *JAMA* 292 : 338-43
 19. Jureidini J.N., Doেকে C.J., Mansfield P.R., et al. 2004. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 328 : 879-83
 20. Keller M.B., Ryan N.D., Strober M., et al. 2001. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40 : 762-72
 21. March J., Silva S., Petrycki S., et al. 2004. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescent with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 292(7) : 807-20
 22. Martin A., Young C., Leckman J.F., et al. 2004. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158 : 773-80
 23. Millin R. 2000. *The Brown Univ Child Adolescent Psychopharmacol Update* 2 : 5-7
 24. Mufson L., Pollack Dorta K., Wickramaratane P., et al. 2004. A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescent. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 577-84
 25. Mulder R.T., Watkins W., Joyce P.R., et al. 2003. Age may affect response to antidepressants with serotonergic and noradrenergic actions. *J Affective Dis* 76 : 143-9
 26. Muratori F., Picchi L., Bruni G., et al. 2003. A two-year follow-up of psychodynamic psychotherapy for internalizing disorders in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42 : 331-9
 27. Newman T.B. 2004. A black-box warning for antidepressants in children? *N Engl J Med* 351 : 1595-8
 28. Olfson M., Shaffer D., Marcus S.C., et al. 2003. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescent. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 978-82
 29. Prelis R., Beasley Jr C.M., Wines Jr J.D., et al. 2007. Treatment-associated suicidal ideation and adverse effects in an open, multicenter trial of Fluoxetine for major depressive episodes. *Psychother Psychosom* 76 : 40-6
 30. Simeon J.C. 1990. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14 : 791-5
 31. Tiihonen J., Lönnqvist J., Wahlbeck K. et al. 2006. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 332-9
 32. Vitiello B., Zuvekas S.H., Norquist G.S. 2006. National estimates of antidepressant medication use among U.S. children, 1997-2002. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45 : 271-9
 33. Von Knorring A.L., Olsson G.I., Thomsen P.H., et al. 2006. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26 : 311-5
 34. Wagner K.D., Ambrosini P., Rynn M., et al. 2003. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 290 : 1033-41
 35. Wagner K.D., Robb A.S., Findling R.L., et al. 2004. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 161 : 1079-83
 36. Wagner K.D., Jonas J., Findling R.L., et al. 2006. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45 : 280-8
 37. Weintrob N., Cohen D., Klipper-Aurbach Y., et al. 2002. Decreased growth during therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156 : 696-701
 38. Whittington C.J., Kendall T., Fonagy P., et al. 2004. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363 : 1341-5