



Déclaration de principes de l'APC

La prescription d'antidépresseurs dans la dépression en 2005 : nouvelles recommandations à la lumière des préoccupations soulevées dans les derniers mois

Addenda aux Lignes directrices cliniques du traitement des troubles dépressifs de l'Association des psychiatres du Canada (APC)¹

Cette déclaration de principes a été révisé et retiré de la liste des documents officiels de l'Association des psychiatres du Canada, le juin 2001. Il n'est offert qu'à des fins de référence historique. Le document a été approuvé à l'origine par le conseil d'administration de l'Association des psychiatres du Canada, le 17 octobre 2004 et entériné par le Conseil d'administration de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent le 3 novembre 2004.

Rédigé par

Raymond W Lam, médecin, FRCPC, et Sidney H Kennedy, médecin, FRCPC.

Examiné par

Serge Beaulieu, médecin, PhD, FRCPC, Marie-Josée Filteau, médecin, FRCPC, Jean-Michel Le Mellédo, médecin, Glenda MacQueen, médecin, PhD, FRCPC, Claire O'Donovan, MB, FRCPC, Sagar V Parikh, médecin, FRCPC, Arun Ravindran, MB, PhD, FRCPC, et Lakshmi N Yatham, MBBS, FRCPC, MRCPsych, par l'entremise du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

Examineurs externes

E Jane Garland, médecin, FRCPC, Stanley P Kutcher, médecin, FRCPC, Kiran Rabheru, médecin, FRCPC, et Isaac Sakinofsky, médecin, DPM, FRCPC, FRCPsych

Contexte

Les Lignes directrices cliniques du traitement des troubles dépressifs, publiées en 2001 par l'Association des psychiatres du Canada (APC) et le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), recommandent les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSN) et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération comme médicaments de première intention dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) sans égard pour/envers ou quelque soit l'âge des patients (1). Ces recommandations étaient fondées sur la

tolérabilité et l'innocuité de ces médicaments, supérieures à celles des antidépresseurs tricycliques (ATC) et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Chez l'adulte, les recommandations s'appuient sur des données probantes de niveau 1 (provenant de méta-analyses ou de multiples essais cliniques contrôlés et randomisés [ECR]). Chez l'enfant et l'adolescent, seules des données probantes de niveau 2 (issues d'au moins un ECR) étayent la recommandation de la fluoxétine et de la paroxétine en première intention; par contre, les ATC ne sont « pas recommandés » sur la foi de données probantes de niveau 1.

Dernièrement, l'innocuité des ISRS, des ISRSN et d'autres médicaments de nouvelle génération a été contestée au vu de

¹Association des psychiatres du Canada, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Lignes directrices cliniques du traitement des troubles dépressifs. *Can J Psychiatry* (la Revue canadienne de psychiatrie) 2001; 46(Suppl 1).

²L'Association des psychiatres du Canada (APC) a confié par marché la production du présent document. Les coûts de la recherche, de la préparation et de la publication sont entièrement couverts par l'APC à même ses revenus généraux.

©Association des psychiatres du Canada, 2004. Le présent document ne peut être reproduit sans l'autorisation écrite de l'APC. L'Association réservera un bon accueil aux observations des membres qui seront transmises aux comités ou conseils appropriés. Veuillez adresser la correspondance et les demandes de tirés à part à l'Association des psychiatres du Canada au 141, avenue Laurier Ouest, bureau 701 à Ottawa (Ontario) K1P 5J3. Téléphone : 613 234-2815; télécopieur : 613 234-9857; adresse de courrier électronique cpa@cpa-apc.org. Numéro de référence 2004-23s.

leur propension à provoquer ou exacerber l'agressivité et la suicidabilité (définie ici comme l'émergence ou l'aggravation des pensées et des comportements suicidaires et des tentatives de suicide). Les premiers comptes rendus ne concernaient que des adultes (2,3), mais par la suite, la controverse a porté principalement sur les enfants et les adolescents, suscitant l'attention tant des médias que des organismes de réglementation (4,5).

La situation est grave compte tenu de la prévalence accrue de la dépression chez l'enfant et l'adolescent, et de l'échec documenté des ATC dans cette population. Tout a été clair tant et aussi longtemps que nous savions que plusieurs études publiées démontrent les effets bénéfiques notables des ISRS chez l'enfant et l'adolescent; le doute s'est insinué quand il est apparu que de nombreux essais cliniques financés par l'industrie, incapables d'attester des bienfaits de ces médicaments, sont demeurés inédits (6). Qui plus est, ces études révèlent l'existence d'effets indésirables néfastes comme la labilité, l'impulsivité, l'agitation, les idées suicidaires et les comportements autodestructeurs. Plusieurs articles d'opinion ont soulevé la question de savoir si ces essais cliniques défavorables, inédits, ont été tenus secrets délibérément (7).

L'inquiétude du public et des médias à propos de l'influence des ISRS et des nouveaux antidépresseurs sur le risque suicidaire a incité dans une certaine mesure les organismes de réglementation au Canada, aux États-Unis, au Royaume-Uni et ailleurs à imposer la nécessité de modifier l'étiquetage ou la monographie de ces médicaments (8-10). Des médecins et d'autres professionnels de la santé ont reçu de nombreux avis contradictoires provenant de divers organismes et sources. Par exemple, certains comptes rendus ont déformé la réaction du Royaume-Uni pour la transformer en " bannissement " des antidépresseurs chez l'enfant (11). Tant les professionnels de la santé que le public sont de plus en plus perplexes et désappointés quant à l'usage clinique de ces médicaments.

Le présent énoncé vise à actualiser les lignes directrices sur la dépression de l'APC et de CANMAT en examinant les données probantes sur la suicidabilité découlant de l'emploi des antidépresseurs dans divers groupes d'âge dans le but d'offrir des recommandations aux médecins quant à la prescription de ces médicaments. Bien que les anti-dépresseurs soient utilisés dans le traitement de plusieurs troubles psychiatriques et autres affections, le présent énoncé est délibérément axé sur des études portant sur les antidépresseurs dans le TDM. La procédure appliquée ici est la même que celle sur laquelle reposent les lignes directrices originales, notamment la même cotation des données probantes (1). En résumé, nous avons effectué une recherche documentaire portant principalement sur les études méthodiques et les ECR publiés depuis 2001. Nous avons également examiné des comptes rendus récents issus des principaux organismes gouvernementaux, dont la nouvelle analyse des données issues d'essais cliniques de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis qui englobe toutes les études connues inédites. Après analyse de ces données, nous avons synthétisé les effets bénéfiques et les risques associés à la prescription d'antidépresseurs dans

divers groupes d'âge puis émis des recommandations cliniques. Le présent énoncé de principes a été examiné par des pairs, soit les membres du comité de direction de CANMAT et d'autres experts externes dans le domaine (voir la section des remerciements).

Considérations cliniques en matière d'évaluation de la suicidabilité

Avant d'examiner le lien entre les antidépresseurs et la suicidabilité, il est essentiel de souligner que les personnes souffrant d'un TDM ou d'autres troubles mentaux majeurs sont de ce fait à risque de suicide, quel que soit leur âge. En outre, les antidépresseurs sont habituellement prescrits au moment où les symptômes (y compris la suicidabilité) sont les plus graves; d'où la difficulté de démêler l'écheveau des liens qui existent entre les antidépresseurs et le suicide (12). La suicidabilité qui émerge à la suite de l'instauration d'un traitement antidépresseur peut découler : 1) de l'aggravation naturelle de la dépression sous-jacente et de l'inefficacité du traitement médicamenteux, 2) de l'atténuation de certains symptômes (comme la baisse d'énergie, par exemple) précédant l'amélioration de l'humeur, 3) de la survenue imprévue d'un événement déclencheur (par exemple, la rupture d'une relation), 4) d'un incident indésirable particulier attribuable à l'antidépresseur ou 5) d'un effet indésirable général (par exemple, anxiété ou agitation accrue) lié à l'antidépresseur.

Bien que les nouveaux antidépresseurs soient au cœur des préoccupations soulevées dernièrement, de telles craintes ont été exprimées avant l'arrivée des ISRS. Ainsi, l'émergence ou l'exacerbation d'idées suicidaires a été rapportée pendant le traitement de la dépression par la désipramine (13). (Notons à cet égard l'étude exhaustive inédite de I Sakinofsky.) Parce qu'il est impossible de prévoir avec exactitude qu'une personne se suicidera (14,15), on ne peut qu'estimer le risque suicidaire. Plusieurs facteurs démographiques et cliniques intervenant dans l'évaluation du risque suicidaire ont été déterminés dans diverses populations psychiatriques et sont abordés en profondeur ailleurs (16). Parmi ceux-ci, l'anxiété et l'agitation graves reviennent constamment comme étant d'importants facteurs de risque de tentative et de complétion de suicide (17-19). La présence insoupçonnée d'un trouble bipolaire accompagné d'agitation et d'hypomanie, peut-être provoqué par un antidépresseur, peut également être à l'origine de la suicidabilité chez l'adolescent (20). D'où la nécessité de soupeser le risque potentiel du « syndrome d'activation » (ainsi désigné pour le distinguer de l'acathisie, effet secondaire extrapyramidal causé par les neuroleptiques), à savoir l'apparition d'anxiété, d'hostilité, d'agitation ou de suicidabilité, et les bienfaits potentiels d'un antidépresseur. Dans la section suivante, nous synthétisons les données probantes démontrant ces risques et bienfaits.

Effets bénéfiques et risques des antidépresseurs

Adulte

Effets bénéfiques. Les données probantes à l'appui de l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement du TDM de l'adulte (dont l'âge va de 18 à 65 ans) abondent. De nombreuses études méthodiques récentes confirment les constatations de méta-analyses antérieures montrant que les antidépresseurs soient supérieurs au placebo quant à l'atténuation des symptômes dépressifs et à l'augmentation de la réponse clinique et du taux de rémission (21,22). Ces constatations s'appliquent à la fois aux anciens médicaments (par exemple, les ATC) et aux nouveaux médicaments (à savoir, les ISRS et autres médicaments de nouvelle génération).

Risques. Bien que la question de la suicidabilité liée aux ISRS ait été soulevée dans les premiers comptes rendus et dans de récents articles d'opinion (3), peu de données probantes examinées par des pairs confirment cette thèse. Une série d'analyses des données issues de tous les essais cliniques sur les antidépresseurs de nouvelle génération contenues dans la base de données de la FDA concluent à l'absence de différences notables entre les médicaments et le placebo quant aux tentatives de suicide et aux comportements suicidaires (23,24).

Enfant et adolescent

Effets bénéfiques. À l'encontre des études menées chez l'adulte, les études chez l'enfant et l'adolescent sont moins catégoriques quant aux bienfaits des antidépresseurs dans le traitement de la dépression de l'enfant ou de l'adolescent. Ainsi, des études méthodiques démontrent que la performance des ATC n'est pas meilleure que celle du placebo dans le traitement de la dépression de l'enfant ou de l'adolescent (25-27). Des études initiales publiées sur les ISRS révélaient que certains de ces médicaments comme le citalopram (28), la fluoxétine (29,30), la paroxétine (31) et la sertraline (32) étaient efficaces comparativement au placebo. À noter, cependant, à ce chapitre que des 15 ECR financés par des sociétés pharmaceutiques, seuls six ont été publiés. Lorsque l'analyse s'est étendue aux études inédites, il en est ressorti que la plupart des nouveaux antidépresseurs, soit le citalopram, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine, ne sont pas plus efficaces que le placebo dans l'atténuation des symptômes dépressifs. Seule la fluoxétine s'avérait supérieure au placebo (dans deux études) (33). L'ampleur de l'avantage clinique de la fluoxétine par rapport au placebo peut être estimée à un nombre supplémentaire de 20 ou 25 patients qui manifestent une réponse par tranche de 100 patients traités par le médicament.

D'autre part, les effets bénéfiques des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent doivent être évalués dans le contexte de données probantes limitées concernant la thérapeutique de la dépression dans ce groupe d'âge. Des études méthodiques ont mis en relief certaines données probantes appuyant l'efficacité de thérapies psychosociales, comme la

thérapie cognitivo-comportementale (TCC), dans le TDM; ces constatations sont toutefois tirées d'essais cliniques de petite envergure sans contrôle rigoureux portant le plus souvent sur la dépression d'intensité légère à modérée (27,34,35). Dans l'investigation récente Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS), un ECR effectué dans une population d'adolescents souffrant de dépression grave (n = 439), la fluoxétine seule était plus efficace que la TCC seule (dont la performance n'était pas significativement supérieure au placebo), tandis que la combinaison de la TCC et de la fluoxétine se révélait la plus efficace (36).

Risques. Certains effets indésirables des ISRS ont été décrits dans certaines études sous les termes génériques suivants « labilité émotionnelle, hostilité et idées ou actes suicidaires » (31). Le risque suicidaire est ressorti sans équivoque pour la première fois de la méta-analyse de 15 ECR, publiés ou inédits, axés sur les ISRS et les ISRSN chez l'enfant et l'adolescent (33). Ces études montrent que les antidépresseurs de nouvelle génération, à savoir le citalopram, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine sont associés à un, un taux plus élevé de suicidabilité émergente, allant de 2,6 % à 7,7 %, que le placebo pour lequel le taux varie de 0,6 % à 3,8 % (33). Seule la fluoxétine n'augmente pas la suicidabilité comparativement au placebo (3,6 % contre 3,8 % respectivement) (33). Dans la même veine, l'étude TADS souligne que la fluoxétine s'accompagne d'un plus grand nombre d'effets indésirables que le placebo, sans toutefois qu'il y ait de différences notables entre le médicament et le placebo concernant les effets indésirables reliés au suicide (plus précisément, l'aggravation des idées suicidaires ou l'augmentation du nombre de tentatives) (36).

Dernièrement, la FDA a rendu compte d'une nouvelle analyse indépendante d'essais cliniques pédiatriques entrepris après la reclassification de tous les effets indésirables conformément aux critères stricts définis par le groupe de recherche sur le suicide de l'Université Columbia (37,38). Dans l'ensemble, les constatations sont du même ordre. Dans tous les essais cliniques, tous diagnostics confondus, le ratio du risque (RR) de suicidabilité est beaucoup plus élevé avec les antidépresseurs autres que les ATC qu'avec le placebo (RR : 1,78; IC de 95 % : 1,14 à 2,77) (à souligner qu'un RR de 1 équivaut à l'absence de différence de risque d'un incident entre deux situations, et qu'un RR de 2 signifie un risque deux fois plus grand). Si l'on s'en tient au traitement du TDM, les antidépresseurs autres que les ATC s'accompagnent également d'un RR beaucoup plus élevé (RR : 1,71; IC de 95 % : 1,05 à 2,77). Par contre, le RR attribué aux ISRS dans les essais portant sur le TDM n'est pas beaucoup plus élevé (RR : 1,41; IC de 95 % : 0,84 à 2,37), pas plus d'ailleurs que le RR imputé à la fluoxétine (RR : 0,92; IC de 95 % : 0,39 à 2,19). Les résultats illustrent que l'emploi d'antidépresseurs pose un certain risque dans ces essais, et que le risque varie selon le diagnostic ou le médicament. L'ampleur du risque chez l'enfant et l'adolescent peut être estimée à peut-être un à trois cas de plus de suicidabilité émergente par tranche de 100 patients traités par un antidépresseur autre qu'un ATC, à l'exception de la fluoxétine qui occasionne un risque plus faible.

Personne âgée

Effets bénéfiques. Même si les ECR portant sur des personnes âgées (de plus de 60 ans) sont moins nombreux, des études méthodiques confirment l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la dépression chez la personne âgée (39-42) et dans le traitement de la dépression en présence d'affections concomitantes (par exemple, à la suite d'un accident vasculaire cérébral), situation à laquelle sont confrontées de nombreuses personnes âgées (43-45).

Risques. Malheureusement, il n'existe pas d'analyse visant à déterminer la suicidabilité imputable aux antidépresseurs prescrits à des personnes âgées.

Limites des données probantes

La qualité des études méthodiques dépend de la qualité des études qu'elles couvrent. La plupart des ECR, particulièrement ceux conçus pour examiner l'efficacité d'un antidépresseur dans le cadre d'une demande de nouveau médicament, ont des limites qui entravent l'évaluation du poids relatif des effets bénéfiques et des risques dans divers groupes de patients. Par exemple, les effets indésirables sont souvent classés en fonction de catégories prédéfinies pas toujours tout à fait représentatives de ces effets, et ces études n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour déceler des écarts de taux d'incidents dont la fréquence est basse (comme la suicidabilité). En outre, la validité et la certitude des études méthodiques dans la détermination du poids relatif des effets bénéfiques et des risques sont entachées par les biais de publication, en vertu desquels les études défavorables demeurent habituellement inédites. C'est pourquoi l'inscription de tous les essais cliniques dans une base de données centrale et publique devrait être une priorité importante dans ce domaine. D'ailleurs, plusieurs revues médicales influentes imposent une telle inscription comme préalable à la publication (46).

De plus, le recrutement en fonction de critères d'admissibilité restrictifs dans les essais cliniques constitue un obstacle à la généralisation des résultats à des populations en situation réelle. À titre d'exemple, des symptômes graves, des affections concomitantes et une suicidabilité aiguë sont, dans bien des cas, des critères d'exclusion à la participation à un ECR. Il s'ensuit que les résultats d'ECR devraient être complétés par des études d'observation naturaliste menées dans de vastes réseaux cliniques, dans le cadre desquelles seraient méthodiquement rapportés le comportement des paramètres d'intérêt ainsi que les effets indésirables. Un tel exemple de complémentarité est l'étude cas-témoins de conception rigoureuse qui examine le comportement suicidaire de personnes traitées par des antidépresseurs inscrites dans la General Practice Research Database (GPRD) du Royaume-Uni (47). La GPRD contient de l'information sur 159 810 personnes à qui l'on a prescrit l'un des quatre antidépresseurs étudiés. Dans cette étude, 555 patients ayant manifesté un risque suicidaire suite à l'instauration du traitement antidépresseur ont été comparés à 2 062 personnes témoins. Comme il fallait s'y attendre, le risque de suicidabilité s'est avéré le plus élevé dans les dix premiers jours de l'instauration du traitement. Après la prise

en compte de tous les autres facteurs connus de suicidabilité, il ressort toutefois que rien ne vient démontrer que la fluoxétine, la paroxétine ou l'amitriptyline posent un risque de suicidabilité accru comparativement à l'ATC dothiépine (47). La constatation est également valable pour le sous-groupe de patients dont l'âge va de 10 à 19 ans. Il convient de noter qu'aucun suicide n'a été rapporté dans le groupe d'âge des 10 à 19 ans traités par un antidépresseur. En revanche, on compte 15 suicides dans ce groupe d'âge dans toute la population de GPRD pendant la période de l'étude, quoique aucune des victimes n'ait été sous antidépresseur au moment du décès (47). Ce bilan n'est qu'un triste rappel des ravages mortels de la dépression non traitée chez les jeunes.

Résumé

Les données probantes illustrent que le poids relatif des effets bénéfiques et des risques des nouveaux antidépresseurs varie selon le groupe d'âge et également selon le médicament. L'ampleur de l'élévation du risque suicidaire chez l'enfant et l'adolescent mise en évidence dans les ECR (environ de un à trois cas supplémentaires de suicidabilité émergente par tranche de 100 patients traités par un antidépresseur autre que la fluoxétine) doit être prise en considération à la lumière des effets bénéfiques potentiels du traitement, qui seraient réels pour la fluoxétine seulement (à savoir de 20 à 25 cas supplémentaires de réponse clinique). Pour leur part, de vastes études d'observation naturaliste ne constatent pas de risque de suicidabilité accru par suite de l'emploi de la fluoxétine ou de la paroxétine chez l'enfant et l'adolescent. Les organismes de réglementation doivent toutefois tenir compte des données probantes sachant que leur but ultime est de protéger le public. Ils font donc preuve de prudence, et ils ont exigé des fabricants des mises en garde plus strictes; ils préconisent en outre d'accorder une attention clinique accrue à la possibilité d'une suicidabilité émergente à l'instauration du traitement antidépresseur, quel que soit le médicament. Malgré que ce soit dans le groupe des jeunes que les risques semblent l'emporter sur les effets bénéfiques, la vigilance clinique devrait s'appliquer à tous les groupes de patients. Enfin, il convient de préciser que, bien que le présent énoncé porte exclusivement sur les antidépresseurs dans le traitement du TDM, ces médicaments sont également utilisés dans le traitement des troubles anxieux et d'autres affections. Les mêmes balises cliniques devraient encadrer leur emploi quelque soit la population clinique concernée.

Recommandations cliniques dans la prescription d'antidépresseurs

1. Chez l'adulte et la personne âgée, les effets bénéfiques des antidépresseurs sont clairement démontrés et, en ce qui concerne l'adulte, quasiment aucune donnée probante ne vient mettre en relief un risque de suicidabilité émergente. Par conséquent, les nouveaux antidépresseurs comme les ISRS, les ISRSN et les médicaments de nouvelle génération demeurent les traitements médicamenteux de première intention de la dépression dans ces groupes d'âge [données probantes de niveau 1].

2. Chez l'enfant et l'adolescent, des données probantes de bonne qualité soutiennent les effets bénéfiques de la fluoxétine seulement. D'autre part, des données probantes démontrent le risque de suicidabilité accru que comportent les nouveaux antidépresseurs, à l'exception de la fluoxétine. Par conséquent, seule la fluoxétine est considérée comme un traitement de première intention de la dépression chez l'enfant et l'adolescent [données probantes de niveau 1].

3. Chez l'enfant et l'adolescent, les ISRS autres que la fluoxétine peuvent être considérés comme des options de deuxième intention, particulièrement lorsque la dépression est grave, chronique, associée à des affections concomitantes, ou que les thérapies psychosociales comme la TCC sont inefficaces. Les ISRSN et autres médicaments de nouvelle génération devraient être relégués en troisième intention en raison des nombreux effets indésirables qu'ils causent dans ces groupes d'âge [données probantes de niveau 3].

4. La surveillance étroite de la suicidabilité s'avère importante chez les personnes souffrant de dépression, particulièrement au début du traitement alors que le risque suicidaire est à son point culminant. Si l'on envisage l'emploi d'un antidépresseur, il est nécessaire d'en discuter au préalable avec le patient (et la famille le cas échéant) et d'aborder les effets indésirables potentiels susceptibles d'influer sur la suicidabilité, comme l'anxiété (dont les crises de panique), l'agitation (y compris l'irritabilité, l'hostilité et l'impulsivité), l'hypomanie et le syndrome d'activation. Il est important également de prévoir la réévaluation du traitement peu après l'instauration. Ainsi, des communications hebdomadaires régulières (consultations en cabinet ou conversations téléphoniques) devraient être prévues pendant le premier mois du traitement par un antidépresseur chez l'enfant ou l'adolescent pour évaluer notamment ces effets indésirables [données probantes de niveau 2].

5. D'autres études devront être menées pour déterminer le poids relatif des effets bénéfiques et des risques des antidépresseurs dans des groupes d'âge en particulier, dont les enfants, les adolescents et les personnes âgées. La conception de ces études devrait se rapprocher de la réalité, afin de comparer notamment la combinaison médicamenteuse et la psychothérapie par rapport aux monothérapies, d'examiner d'autres groupes de la population comme les patients souffrant de dépression grave et d'autres affections, et de suivre à longue échéance par observation naturaliste le comportement des paramètres d'intérêt et les effets indésirables. De plus, tous les essais cliniques, qu'ils évaluent un médicament, un traitement somatique ou une thérapie psychosociale, devraient être inscrits dans un registre central public afin d'assurer la disponibilité de toute l'information pertinente à l'évaluation valide et fiable du poids relatif des effets bénéfiques et des risques des traitements de la dépression et d'autres affections médicales.

Remerciements

Les auteurs remercient les membres du comité de direction de CANMAT (Serge Beaulieu, Marie-Josée Filteau, Jean-Michel Le

Mellédo, Glenda MacQueen, Claire O'Donovan, Sagar V Parikh, Arun Ravindran et Lakshmi N Yatham) et les examinateurs externes (E Jane Garland, Stanley P Kutcher, Kiran Rabheru et Isaac Sakinofsky) de leurs observations avisées concernant le présent énoncé de principes.

Divulgarion des conflits d'intérêts

À titre de conférencier ou de conseiller, ou comme bénéficiaire de subventions de recherche, le Dr Lam a eu des rapports avec les organisations suivantes : AstraZeneca, Biovail, les Instituts de recherche en santé du Canada, le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Litebook Company Inc, Lundbeck, Merck, Roche, Shire, Servier, la Fondation de l'Hôpital de Vancouver et Wyeth. À titre de conférencier ou de conseiller, ou comme bénéficiaire de subventions de recherche, le Dr Kennedy a eu des rapports avec les organisations suivantes : AstraZeneca, Biovail, Boehringer-Ingelheim, le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, les Instituts de recherche en santé du Canada, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen Ortho, Lundbeck, Merck, l'Alliance nationale de la recherche sur la schizophrénie et les troubles affectifs, la Fondation ontarienne de la santé mentale, Organon, Pfizer, Servier, Shire et Wyeth.

Sources de référence

1. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Lignes directrices cliniques du traitement des troubles dépressifs. IV. Pharmacothérapie et autres traitements biologiques. *Can J Psychiatry* (la Revue canadienne de psychiatrie) 2001;46(Suppl 1):38S-58S.
2. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:207-10.
3. Healy D. Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosom* 2003;72:71-9.
4. Check E. Trial analysis questions use of antidepressants in children. *Nature* 2004;428:682.
5. Couzin J. Psychopharmacology. Volatile chemistry: children and antidepressants. *Science* 2004;305:468-70.
6. Garland EJ. Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. *CMAJ* 2004;170:489-91.
7. Check E. Antidepressant reputation falls to new lows. *Nat Med* 2004;10:439.
8. Kondro W. UK bans, Health Canada warns about antidepressants. *CMAJ* 2004;171:23.
9. Hampton T. Suicide caution stamped on antidepressants. *JAMA* 2004;291:2060-1.
10. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ* 2004;329:34-8.
11. Abbott A. British panel bans use of antidepressant to treat children. *Nature* 2003;423:792.
12. Wessely S, Kerwin R. Suicide risk and the SSRIs. *JAMA* 2004;292:379-81.
13. Damluji NF, Ferguson JM. Paradoxical worsening of depressive symptomatology caused by antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:347-9.
14. Murphy GE. On suicide prediction and prevention. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:343-4.
15. Pokorny AD. Prediction of suicide in psychiatric patients. Report of a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:249-57.
16. American Psychiatric Association. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Am J Psychiatry* 2003;160:1-60.

17. Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, Clark DC, Young MA, Hedeker D, et autres. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:1189–94.
18. Busch KA, Fawcett J, Jacobs DG. Clinical correlates of inpatient suicide. *J Clin Psychiatry* 2003;64:14–9.
19. Hall RC, Platt DE, Hall RC. Suicide risk assessment: a review of risk factors for suicide in 100 patients who made severe suicide attempts. Evaluation of suicide risk in a time of managed care. *Psychosomatics* 1999;40:18–27.
20. Slama F, Bellivier F, Henry C, Rousseva A, Etain B, Rouillon F, et autres. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1035–9.
21. Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001;57:161–78.
22. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002;180:396–404.
23. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:311–7.
24. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160:790–2.
25. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002317.
26. Maneeton N, Srisurapanont M. Tricyclic antidepressants for depressive disorders in children and adolescents: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1367–74.
27. Michael KD, Crowley SL. How effective are treatments for child and adolescent depression? A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2002;22:247–69.
28. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, Jin J, Gutierrez MM, Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2004;161:1079–83.
29. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, et autres. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1205–15.
30. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et autres. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1031–7.
31. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, et autres. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:762–72.
32. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et autres. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290:1033–41.
33. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341–5.
34. Harrington R, Whittaker J, Shoebridge P, Campbell F. Systematic review of efficacy of cognitive behaviour therapies in childhood and adolescent depressive disorder. *BMJ* 1998;316:1559–63.
35. Compton SN, March JS, Brent D, Albano AM, Weersing R, Curry J. Cognitivebehavioral psychotherapy for anxiety and depressive disorders in children and adolescents: an evidence-based medicine review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:930–59.
36. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et autres. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:807–20.
37. Mosholder AD. Suicidality in pediatric clinical trials of anti-depressant drugs: comparison between previous analyses and Columbia University classification (Aug 16, 2004). <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1.htm>. Site consulté le 8 octobre 2004.
38. Hammad TA. Review and evaluation of clinical data: relationship between psychotropic drugs and pediatric suicidality (Aug 16, 2004). <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1.htm>. Site consulté le 8 octobre 2004.
39. Taylor WD, Doraiswamy PM. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology*. Forthcoming.
40. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of number needed to treat. *J Affect Disord* 2002;69:47–52.
41. Freudenstein U, Jagger C, Arthur A, Donner-Banzhoff N. Treatments for late life depression in primary care a systematic review. *Fam Pract* 2001;18:321–7.
42. Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000561.
43. Cole MG, Elie LM, McCusker J, Bellavance F, Mansour A. Feasibility and effectiveness of treatments for depression in elderly medical inpatients: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2000;12:453–61.
44. Cole MG, Elie LM, McCusker J, Bellavance F, Mansour A. Feasibility and effectiveness of treatments for post-stroke depression in elderly inpatients: systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14:37–41.
45. Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001312.
46. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et autres. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *CMAJ* 2004;171:606–7.
47. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA* 2004;292:338–43.