



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



REVUE DE LITTÉRATURE

Les antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent : mise au point des données d'efficacité et de tolérance

Antidepressants in children and adolescents: Update on efficacy and safety

D. Purper-Ouakil^{a,*}, D. Cohen^c, M.-F. Flament^d

^a Service de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, AP-HP, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^b Inserm U675/U894, centre de psychiatrie et neurosciences, équipe 1, analyse génétique et clinique des comportements addictifs et psychiatriques, 2 ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France

^c Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

^d Institut de recherche en santé mentale de l'université d'Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

MOTS CLÉS

Antidépresseurs ;
Essais
thérapeutiques ;
Efficacité ;
Tolérance ;
Enfant ;
Adolescent

Résumé Au cours des dernières années, la nécessité de disposer d'essais thérapeutiques spécifiques à la population pédiatrique est apparue comme un enjeu important, du fait des particularités cliniques de cette population et des profils de tolérance et de sécurité qui montrent des différences significatives par rapport à ceux de l'adulte. Cela s'applique, en particulier, aux antidépresseurs, pour lesquels des effets psychocomportementaux spécifiques à l'âge ont été observés dans une proportion faible mais non négligeable de jeunes patients. Cet article propose une mise au point des données actuelles d'efficacité et de tolérance concernant les antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Le développement d'études collaboratives multicentriques en psychopharmacologie pédiatrique a permis de mieux comprendre la place des antidépresseurs parmi les autres stratégies thérapeutiques dans un certain nombre de troubles internalisés de l'enfant et de l'adolescent. Dans la dépression de l'enfant, la fluoxétine a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les troubles dépressifs majeurs de l'enfant à partir de huit ans. L'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) est documentée dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC) de l'enfant, avec une AMM pour la sertraline et la fluvoxamine en France dans cette indication. Des arguments existent en faveur de l'efficacité des ISRS et de la venlafaxine dans les troubles anxieux – hors TOC – de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : diane.ouakil-purper@orange.fr (D. Purper-Ouakil).

l'enfant et de l'adolescent, mais sans AMM actuellement dans ces indications. Les données de tolérance et de sécurité (effets psychocomportementaux, incluant les idées et comportements suicidaires, tolérance à long terme, risque léthal) sont également passées en revue. Il s'ensuit des propositions de décision incorporant l'ensemble des modalités thérapeutiques disponibles pour les trois indications considérées : dépression, TOC et autres troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Antidépresseurs;
Clinical trials;
Efficacy;
Tolerability;
Child;
Adolescent

Summary The evidence of the past years has shown that specific studies in children and adolescents were mandatory, as important differences in the efficacy and safety profiles of psychopharmacological drugs have been documented between pediatric and adult populations. This applies in particular to antidepressants, in which age-dependent psychobehavioral effects have been shown in a small but significant proportion of young patients. Our review focuses on current efficacy and tolerability data on antidepressants in children and adolescents. Recent collaborative multicenter trials in pediatric psychopharmacology have provided evidence-based data on the use of antidepressants as part of the treatment strategies for internalized disorders in children and adolescents. Fluoxetine has been shown effective in pediatric major depression, with a label for children above eight years old. The efficacy of specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) has been documented in obsessive-compulsive disorder (OCD), with some SSRIs labeled for children and adolescents in this indication in both the USA and Europe. In non-OCD anxiety disorders, clinical trials support efficacy for a number of SSRIs and venlafaxine in children and adolescents, although none has a pediatric label in these indications. We also review available data on tolerability and safety (psychobehavioral effects, including treatment-induced suicidality, long-term tolerance, lethal risk). In conclusion, we suggest decision options including all treatment modalities available for depression, OCD and other anxiety disorders in children and adolescents.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le développement d'essais cliniques dans l'indication de la dépression de l'enfant et de l'adolescent s'est intensifié ces dernières années, grâce à des mesures incitatives et un nouveau cadre réglementaire visant à faciliter la qualité de l'information relative aux médicaments en pédiatrie. Le règlement du parlement européen de janvier 2007 qui prévoit qu'un plan d'investigation pédiatrique soit proposé dans le développement de tout nouveau produit, a permis la mise en place de bases de données spécifiques (Eudract, Eudrpharm) et est à l'origine du comité pédiatrique de l'European Medicines Agency (EMA).

La morbidité et l'évolution des troubles dépressifs et anxieux de l'enfant et de l'adolescent montrent qu'il ne s'agit pas de pathologies bénignes, et que le contrôle des symptômes est un enjeu important pour le fonctionnement psychosocial à long terme. Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, l'évaluation du rapport bénéfice/risque des antidépresseurs reste un problème complexe. En effet, la sécurité de ces produits a été mise en cause, en particulier depuis la mise en évidence d'effets psychocomportementaux liés aux antidépresseurs chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. La possibilité d'une augmentation de la suicidalité chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs a fait l'objet d'une mise en garde, en 2002, par l'agence du médicament de Royaume-Uni (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency [MHRA]). Dans les données issues de 24 essais cliniques analysées par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis

[1], le risque de survenue d'événements en relation avec le suicide (tentatives de suicide, idéation suicidaire) était multiplié par 1,8 chez les jeunes patients recevant un traitement antidépresseur comparés à ceux recevant un placebo. Ces constatations ont conduit à un label *black box* porté sur l'emballage de tous les antidépresseurs aux États-Unis, prévenant les consommateurs d'un risque d'idées ou comportements suicidaires potentiellement induit par ces produits, mais sans toutefois contre-indiquer leur usage. En France, l'Afssaps a publié des recommandations pour le bon usage des antidépresseurs en population pédiatrique ; celles-ci mettent l'accent sur l'évaluation de l'indication (réponse insuffisante aux prises en charge psychothérapeutiques, degré de sévérité de la dépression) et la surveillance de ces traitements [2].

Pharmacopidémiologie des antidépresseurs chez l'enfant

Alors que la prescription pédiatrique des antidépresseurs dans les pays industrialisés a d'abord connu une nette augmentation depuis la commercialisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les taux de prescription diminuent depuis 2004, suite à l'information relative aux risques psychocomportementaux liés à ces traitements [3,4]. En France, le taux de prescription des ISRS en population pédiatrique, estimé en 2004 à partir de bases de données de deux caisses d'assurance maladie, est de 0,5 %. À partir de l'âge de 14 ans, les taux de prescription deviennent

plus importants chez les filles que chez les garçons mais augmentent avec l'âge dans les deux sexes. À 18 ans, le taux de prescription atteint 2,2 % chez les filles, soit environ le double de celui des garçons du même âge [5]. Les résultats des études épidémiologiques montrent une relation inverse entre le nombre de suicides chez les adolescents et le taux de prescription des antidépresseurs sérotoninergiques, mais ne permettent pas de déduire un rapport de cause à effet [6].

Les objectifs de cet article sont :

- de fournir une information synthétique sur les résultats des études contrôlées réalisées en population pédiatrique pour le traitement pharmacologique de la dépression, du trouble obsessionnel compulsif (TOC) et des autres troubles anxieux ;
- de passer en revue les données, issues des mêmes études, sur la tolérance des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent et ;
- de résumer les modèles de décision incorporant l'ensemble des modalités thérapeutiques disponibles pour les trois indications considérées.

Efficacité des antidépresseurs dans leurs principales indications pédiatriques

Épisode dépressif majeur du sujet jeune

Les antidépresseurs tricycliques dont l'efficacité dans la dépression majeure de l'adulte est bien établie n'ont pas montré de bénéfice thérapeutique significatif en population pédiatrique [7]. Nous limiterons notre analyse aux essais menés avec les antidépresseurs de seconde génération, résumés dans le **Tableau 1** pour les essais thérapeutiques randomisés versus placebo. Dans une méta-analyse des essais cliniques d'antidépresseurs chez le sujet jeune, seule la fluoxétine a démontré un bénéfice thérapeutique supérieur au placebo [8]. On sait que d'autres essais cliniques randomisés d'antidépresseurs de nouvelle génération ont été réalisés, mais leurs résultats n'ont pas été publiés ou seulement partiellement. Dans aucun de ces essais, le produit actif ne s'est démarqué significativement du placebo sur la variable d'efficacité primaire [9].

Les informations issues des essais cliniques sont limitées par des biais de sélection des participants ; en effet, dans la grande majorité des études, les idées suicidaires, les antécédents de tentatives de suicide et certaines comorbidités (trouble des conduites, consommation de substances) sont des critères d'exclusion, ce qui restreint la généralisation des données aux populations cliniques tout venant. Les sujets ayant des troubles dépressifs sévères et qui seraient théoriquement ceux chez lesquels le bénéfice thérapeutique est susceptible d'être le plus élevé ne sont généralement pas inclus dans ces essais. La réponse au placebo, classiquement élevée dans les troubles internalisés du sujet jeune, pose également des problèmes pour la mise en évidence du bénéfice thérapeutique des antidépresseurs. Dans une analyse des essais cliniques réalisés chez l'enfant et l'adolescent ayant des troubles internalisés, l'effet placebo dépend du type de trouble, les taux de réponse au pla-

cebo étant plus élevés dans les troubles dépressifs que dans les troubles anxieux [10]. Les études collaboratives à financement public qui se développent depuis quelques années tendent à inclure des patients plus proches de la population clinique « tout venant » et incluent, outre les critères d'efficacité classiques, une évaluation du fonctionnement adaptatif.

Parmi ces essais, l'étude Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) a comparé la fluoxétine combinée à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la fluoxétine seule, une TCC seule et un placebo chez 439 adolescents. Les données montrent que le traitement combiné est supérieur aux autres dans les premières semaines, mais que la TCC rejoint le groupe fluoxétine seul à 18 semaines et le groupe recevant le traitement combiné à 32 semaines [11]. D'après cette étude, l'option TCC paraît la plus sûre en termes d'effets secondaires, alors que le traitement combiné permet d'accélérer l'effet thérapeutique et que le traitement par fluoxétine seule est le moins coûteux. Dans l'étude TADS, l'adjonction d'une TCC au traitement par fluoxétine était associée à un moindre taux d'événements suicidaires (idées et tentatives de suicide), mais cet effet protecteur potentiel n'a pas été répliqué dans les études plus récentes. Les analyses a posteriori des essais cliniques montrent que, dans la dépression, le bénéfice thérapeutique augmente avec l'âge ; il est plus important chez l'adolescent que chez l'enfant. Il diminue avec la durée d'évolution de la dépression.

L'étude Adolescents Depression and Psychotherapy Trial (ADAPT) a des conditions d'inclusion proches de la situation clinique standard. Les sujets sont inclus lorsqu'ils ne répondent pas à quelques entretiens psychothérapeutiques ; 208 adolescents de 11–17 ans ont reçu un traitement antidépresseur (en majorité de la fluoxétine) en association avec une TCC ou l'accompagnement habituel en milieu spécialisé. Cette étude n'a pas montré de bénéfice significatif de la TCC par rapport aux soins courants chez les adolescents déprimés recevant un traitement antidépresseur. Elle a de plus montré que 4 % de l'échantillon initial de ces adolescents déprimés répondait à une intervention psychothérapeutique brève [12,13].

L'étude Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) réalisée chez 334 adolescents de 12–18 ans ayant un épisode dépressif majeur n'ayant pas répondu à une phase de traitement de deux mois par un ISRS comportait un changement de thérapeutique avec quatre possibilités : autre SSRI, autre SSRI + TCC, venlafaxine, venlafaxine + TCC. Cette étude montre un avantage du traitement combiné (taux de réponse : 54,8 % [IC95 % : 47–62 %] versus 40,5 % [IC95 % : 33–48 %] pour les groupes avec médicament seul, $p=0,009$). Il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les SSRI et la venlafaxine, mais les SSRI étaient mieux tolérés [14].

Deux sur trois de ces essais multicentriques montrent une supériorité du traitement combinant antidépresseur et TCC, avec une amélioration des symptômes dépressifs chez environ 60 % des sujets. Dans les traitements combinés, le traitement antidépresseur permet d'accélérer l'amélioration de la symptomatologie dépressive avec un effet maximal obtenu en 18 semaines dans l'étude TADS. Cependant, le taux d'enfants et d'adolescents qui sont en rémission après 12 semaines de traitement reste modéré

Tableau 1 Essais cliniques randomisés, en double-insu et contrôlés versus placebo des antidépresseurs de nouvelle génération dans l'épisode dépressif majeur de l'enfant et de l'adolescent.

Auteurs	Sujets (enfants, adolescents)	Durée (semaine)	Produit (posologie)	Efficacité
Simeon 1990 [31] Emslie 1997 [32]	40(A) 96 (E + A)	8 5	Flx 20–60 mg Flx 20 mg	NS Flx > Pla CGI-I Flx 56 % vs Pla 33 % ($p = 0,02$) Taux de remission Flx 31 % vs 23 %
Mandoki 1997 [33]	40 (E + A)	6	Ven 37,5–75 mg	NS
Milin 2000 [34] Keller 2001 [35]	286 (A) 180 (A)	12 8	Par Par 20–40 Imi 200–300 mg	NS Par > Pla ^a CGI-I : 66 vs 48 % ($p = 0,02$) % rémission Par 63,3 % vs Pla 46 % Imi vs Pla : NS
Emslie 2002 [36]	219 (E + A)	9	Flx 20 mg	Flx > Pla ^b CGI-I Flx 52 % vs 37 % ($p = 0,03$) % rémission Flx 41,3 % vs Pla 19,8 % ($< 0,01$)
Wagner 2003 [37] (deux études)	376 (E + A)	10	Ser 50–200 mg	Ser > Pla (seulement sur effectif global) Répondeurs CDRS-R Ser 63 % vs 53 % ($p = 0,05$)
March 2004 [38]	439 (A) Flx, TCC, Comb, Pla	12	Flx 10–40 mg	Flx > Pla CGI-I : Flx 60,6 % vs Pla 34,8 % Comb > Flx ($p = 0,02$) ; Comb > TCC ($p = 0,01$) Flx > TCC ($p = 0,01$)
Wagner 2004 [39]	174 (E + A) 8	8	Cit 20–40 mg	Cit > Pla CGI-I : 47 % vs 45 % (NS mais critère secondaire) Cit 36 % vs Pla 24 % (% réponse CDRS-R)
Emslie 2006 [40]	206 (E + A)	8	Par 10–50 mg	NS (score CDRS-R critère principal) CGI-I : Par 49 % vs Pla 46 %
vonKnorring 2006 [41] Emslie 2007 [42] (deux études)	244 (A) 335 (E + A)	12 8	Cit Ven	NS NS sur critère principal (score CDRS-R) Ven > Pla (adolescents : analyse post-hoc)
Wagner 2006 [43]	264 (E + A)	8	Esc 10–40 mg	NS sur critère principal (score CDRS-R) Esc > Pla (adolescents : analyse post-hoc)
Emslie 2009 [16]	307 (A)	8	Esc 10–20 mg	Esc > Pla Score CDRS-R ($p = 0,02$)

Flx : fluoxétine ; Ven : venlafaxine ; Par : paroxétine ; Ser : sertraline ; Cit : citalopram ; Esc : escitalopram ; CDRS-R : Children Depression Rating Scale-Revised ; Comb : traitement combiné TCC + Flx.

^a La différence significative ne concerne qu'un critère principal sur les deux critères définis a priori dans cette étude.

^b Aucune différence significative n'est observée en revanche sur le taux de répondeurs (CDRS-R diminuée d'au moins 30 %).

(31 % dans le groupe recevant fluoxétine + TCC dans l'étude TADS). De plus, des essais similaires sont nécessaires dans une population plus jeune car les études précédentes concernent principalement l'adolescent.

Au-delà de la phase aiguë, l'efficacité des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent est encore peu documentée. Dans une étude de prévention de la rechute, Emslie et al. [15] ont traité 168 enfants et adolescents âgés de 7–18 ans par fluoxétine en ouvert pendant 12 semaines, puis randomisé les réponders ($n=102$) entre la fluoxétine et un placebo pour six mois. Les critères d'évaluation principaux étaient le nombre de rechutes et le délai de rechute. Vingt-et-un patients (42 %) recevant de la fluoxétine ont rechuté, contre 36 (69 %) sous placebo, et le délai de rechute était significativement plus court dans le groupe placebo.

Dans l'étude TORDIA pour dépression résistante, les données d'évolution à 24 semaines montrent que 39 % des adolescents traités sont en rémission à ce moment là quel que soit la modalité thérapeutique. La probabilité de rémission et la rapidité de l'entrée en rémission sont fortement associées à l'amélioration clinique constatée à 12 semaines. À l'évaluation initiale, des scores faibles de dépression, d'anxiété et de désespoir (en autoévaluation) étaient également prédictifs de rémission à 24 semaines. Parmi les adolescents ayant montré une réponse thérapeutique à 12 semaines, 19,6 % ont rechuté durant la phase d'extension [16].

Des données de suivi naturalistique ont été publiées dans l'étude TADS [17]; elles montrent que les bénéfices thérapeutiques persistent un an après la fin de l'essai dans l'ensemble des évaluations des symptômes dépressifs. Au cours de cette période, les participants ne recevaient plus le traitement selon l'algorithme de l'étude, mais bénéficiaient des soins usuels.

Trouble obsessionnel compulsif

Le **Tableau 2** résume les études contrôlées, toutes positives, sur l'efficacité des antidépresseurs de seconde génération dans le traitement du TOC chez l'enfant et l'adolescent. Une méta-analyse de 12 études, portant sur 1044 sujets, confirme l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques par rapport au placebo [18]. Cette étude ne met pas en évidence de différences significatives entre les différents ISRS pour lesquels des études contrôlées sont disponibles (fluoxétine, sertraline, fluvoxamine, paroxétine). En revanche, elle montre une efficacité supérieure de la clomipramine dans cette indication. Il est possible que cette apparente supériorité s'explique, au moins en partie, par le fait que les études utilisant la clomipramine sont plus anciennes, datant d'une période où aucun autre traitement n'était disponible, et que les populations de patients inclus dans les études ultérieures aient changé au fil des années, avec l'élargissement de l'information sur les possibilités de traitement [19]. Une autre méta-analyse de six essais thérapeutiques d'ISRS dans le TOC pédiatrique ($n=705$) montre également un taux de réponse en faveur des antidépresseurs (52 % vs 32 % pour le placebo). Le nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter (*number needed to treat* [NNT]) pour observer un effet thérapeutique significatif est estimé à six (contre dix dans les troubles dépressifs majeurs et trois dans les troubles anxieux non TOC). En revanche, le nombre de patients traités pour observer un effet indésirable à type d'idéation ou de tentative de suicide (*number needed to harm* [NNH]) est de 200, ce qui donne une idée du fort rapport bénéfice/risque dans cette indication [8]. La fluvoxamine et la sertraline sont autorisés aux États-Unis et en France dans le traitement du TOC de l'enfant et de l'adolescent. Les ISRS sont actuellement le traitement pharmacologique de première intention du TOC, chez l'adulte comme chez l'enfant

Tableau 2 Essais cliniques randomisés, en double-insu et contrôlés versus placebo des antidépresseurs de nouvelle génération dans le trouble obsessionnel compulsif de l'enfant et de l'adolescent.

Auteurs	Sujets (enfants, adolescents)	Durée (semaine)	Produit (posologie)	Efficacité
Riddle 1992 [44] March 1998 [45]	14 (E + A) 187 (E + A)	8 12	Flx (20 mg) Ser (max 200 mg)	Flx > Pla ; % réponse : Flx 44 % vs 27 % Ser > Pla ; CYBOCS 25 % : Ser 53 % vs Pla 27 % CGI Ser 42 % vs Pla 27 %
Riddle 2001 [46]	120 (E + A)	10	Flu (50–200 mg)	Flu > Pla ; % réponse Flu 42 % vs Pla 26 %
Geller 2001 [47]	103 (E + A)	13	Flx (max 60 mg)	Flx > Pla Scores CY-BOCS $p=0,026$
Liebowitz 2002 [48]	43 (E + A)	16	Flx (max 80 mg)	Flx > Pla ; CGI Ser 57 % vs Pla 27 %
Geller 2004 [49]	203 (E + A)	10	Par (10–50 mg)	Par > Pla Scores CYBOCS ($p=0,002$)
Pots 2004 [20]	112 (E + A) Ser, TCC, Comb, Pla	12	Ser (25–200 mg)	Ser > Pla ; Scores CYBOCS ($p=0,007$) Comb > Ser ($p=0,006$)

Flx : fluoxétine ; Par : paroxétine ; Ser : sertraline ; Flu : fluvoxamine ; Comb : traitement combinant médicament + TCC.

et l'adolescent. Le traitement combiné associant thérapie cognitivo-comportementale (de type exposition avec prévention de la réponse) et antidépresseurs est la modalité ayant montré le bénéfice thérapeutique le plus important [20].

Troubles anxieux non TOC

Les traitements médicamenteux s'adressent aux formes sévères, résistantes aux thérapies psychologiques, associant plusieurs troubles anxieux, ou comorbides avec des symptômes dépressifs. Les antidépresseurs ayant démontré leur efficacité dans des études contrôlées versus placebo (Tableau 3) sont les ISRS – des données probantes existent pour la sertraline, la fluoxétine, la fluvoxamine et la paroxétine –, et un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) – la venlafaxine. Néanmoins, aucune de ces molécules n'a reçu d'AMM dans l'indication des troubles anxieux de l'enfant ou de l'adolescent. Les données les plus récentes vont dans le sens d'une supériorité du traitement combinant un ISRS et une TCC par rapport aux groupes recevant une TCC ou un traitement par ISRS seuls [21]. Une méta-analyse de six essais cliniques randomisés ayant porté sur 1136 enfants et adolescents montre un taux de réponse sur le critère d'efficacité principal (amélioration d'un score d'anxiété global) de 69% vs 39% pour le placebo. La survenue d'effets psychocomportementaux (hostilité, idéation ou geste suicidaire) est possible et nécessite une surveillance attentive ; un effet secondaire de ce type survient pour 36 réponders chez les enfants et adolescents traités pour un trouble anxieux [8].

Tolérance

Effets psychocomportementaux des antidépresseurs

Les agences européenne (EMA) et américaine ont procédé à des analyses des essais publiés et non publiés avec les antidépresseurs de nouvelle génération chez l'enfant et l'adolescent. Des difficultés dans l'analyse des effets indésirables ont conduit à passer en revue 23 essais conduits par l'industrie ainsi que l'étude TADS avec de nouveaux critères pour classer les effets adverses sérieux [1]. Cette analyse a concerné neuf antidépresseurs ISRS et non ISRS chez plus de 4500 patients. Les indications comprenaient l'épisode dépressif majeur (16 essais), le TOC (deux essais), le trouble anxieux généralisé (deux essais), la phobie sociale (un essai) et le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (un essai). Une distinction était faite par les experts de l'université de Columbia entre effets suicidaires (tentative de suicide, idéation suicidaire, préparation suicidaire), effets non-suicidaires (accidents, autoagressivité sans intention suicidaire) et actes autoagressifs avec intentionnalité inconnue. Les risques relatifs (RR) pour les effets suicidaires s'échelonnent entre 0,92 (IC95% : 0,53–3,5) pour les essais fluoxétine conduits par l'industrie et 4,97 (IC95% : 1,09–22,72) pour la venlafaxine. Pour l'ensemble des études, le RR est de 1,95 (IC95% : 1,28–2,98). Globalement, la différence de risque (RD) qui estime l'augmentation abso-

lue de risque due au traitement est de 2–3% ; c'est-à-dire que sur 100 patients traités, on pourrait attendre chez deux à trois sujets des effets suicidaires liés au traitement. Aucun décès par suicide n'est signalé parmi les patients inclus dans ces essais thérapeutiques, et les analyses a posteriori ne montrent pas d'augmentation des scores d'idéation suicidaire des échelles d'hétéroévaluation.

Schneeweiss et al. (2010) ont réalisé une étude sur une cohorte d'enfants et adolescents déprimés suivis neuf ans, pour comparer le taux de suicide et de tentatives de suicide en fonction du type d'antidépresseurs. Au cours de la première année de traitement antidépresseur, 266 tentatives de suicide et trois suicides ont été observés chez les 20 906 enfants et adolescents ayant reçu un antidépresseur, ce qui revient à un taux de 27,04 actes suicidaires pour 1000 personnes par an. Cette étude ne montrait pas de différences significatives entre les antidépresseurs (fluoxétine, citralopram, paroxétine, sertraline, TCA) pour les actes suicidaires [22].

Les mécanismes expliquant la relation entre antidépresseurs et événements suicidaires chez les sujets jeunes ne sont pas connus avec certitude, même si l'induction d'effets désinhibiteurs par les antidépresseurs décrite depuis l'époque des tricycliques [23] est considérée comme un facteur de risque possible ; la demi-vie des molécules pourrait également jouer un rôle. De la même façon, il n'y a pas d'éléments permettant d'identifier quels seraient les sujets le plus à risque pour ce type d'effet, en dehors de l'âge. La survenue d'événements psychocomportementaux liés au suicide sous traitement actif est significativement supérieure à celui du placebo jusqu'à l'âge de 25 ans environ [8]. L'analyse des événements suicidaires survenus au cours de l'étude TADS (concernant 10% des sujets au total, sans suicide complété) montre qu'ils surviennent principalement chez des patients dont la symptomatologie dépressive est peu améliorée (CGI-sévérité en moyenne à quatre avant l'acte suicidaire). La sévérité de l'idéation suicidaire et celle des symptômes dépressifs à l'évaluation initiale étaient prédictives de l'occurrence d'un événement suicidaire au cours de l'étude. Un facteur de stress interpersonnel a été identifié dans 73% des cas ; en revanche, il n'y avait pas de lien entre suicidalité et akathisie, irritabilité, troubles du sommeil ou symptômes maniaques. Les actes suicidaires sont susceptibles de survenir au-delà du premier mois de traitement ; une surveillance appropriée doit donc être maintenue après la phase aiguë [24].

Tolérance à long terme des antidépresseurs

Peu de données sont disponibles sur les effets à long terme des traitements antidépresseurs. En raison de données précliniques montrant des effets de certains ISRS sur la maturation sexuelle chez le rongeur, une surveillance et un bilan endocrinien sont recommandés chez les enfants prépubères exposés à long terme aux antidépresseurs sérotoninergiques [16].

Toxicité et risque léthal

Les antidépresseurs font régulièrement l'objet de surdosages accidentels ou volontaires, c'est pourquoi leur toxicité en termes de risque léthal est importante à connaî-

Tableau 3 Essais cliniques randomisés, en double-insu et contrôlés versus placebo des antidépresseurs de nouvelle génération dans les troubles anxieux (non TOC) de l'enfant et de l'adolescent.

Auteurs	Sujets (enfants, adolescents)	Durée (semaine)	Produit (posologie) Indication	Efficacité
Rynn 2001 [50]	22 (E + A)	9	Ser (dose max 50 mg) TAG	Ser > Pla scores HAM-A, CGI-I et CGI-S ($p < 0,001$)
RUPP 2001 [51]	128 (E + A)	8	Flu (dose max 200 mg) PS, TAS, TAG	Flu > Pla Score PARS ($p < 0,001$) CGI-I : Flu 76 % vs Pla 29 % ($p < 0,001$)
Birmaher 2003 [52]	74 (E + A)	12	Flx PS, TAS, TAG	Flx > Pla CGI-I : Flx 61 % vs 35 %
Wagner 2004 [39]	322 (E + A)	16	Par PS	Par > Pla CGI-I : Flx 77,6 % vs 38,3 % ($p < 0,001$)
Rynn 2007 [53]	320 (E + A) deux essais	8	Ven-ER (37,5–225 mg) 2 essais	Critère principal score composite TAG Ven-ER > Pla dans une étude/2 Ven-ER > Pla dans échantillon global Répondeurs CGI-I : Ven-ER 69 % vs 48 %
March 2007 [54]	293 (E + A)	16	Ven-ER (37,5–225 mg) PS	Ven-ER > Pla Score social anxiety scale : $p = 0,001$ CGI-I : Ven-ER 56 % vs 37 % ($p < 0,05$)
Beidel 2007 [55]	122 (E + A)	12	Flx (max 40 mg), SET-C PS	SET-C \geq Flx > Pla (toutes variables sauf MASC Flx = Pla)
Walkup 2008 [21]	209 (E + A)	12	Ser (max 200 mg), TCC	Ser + TCC > Ser > Pla CGI I : Ser + TCC 80,7 %, TCC 59,7 % Ser 54,9 % ; Pla 23,7 %

Flx : fluoxétine ; Par : paroxétine ; Ser : sertraline ; Flu : fluvoxamine ; Ven-ER : venlafaxine-libération prolongée ; TAG : trouble anxieux généralisé ; PS : phobie sociale, TAS : trouble anxieux de séparation ; HAM-A : échelle d'anxiété de Hamilton ; PARS : Pediatric Anxiety Rating Scale ; SET-C : Social Effectiveness Therapy for Children.

tre. Des données récentes relatives aux rapports « nombre de décès par nombre de prescriptions » et « nombre de décès par nombre de tentatives de suicides par ingestion d'antidépresseurs » confirment la toxicité élevée des antidépresseurs tricycliques (TCA). La venlafaxine et la mirtazapine, ont tous deux une toxicité moins importante que les TCA, mais plus élevée que les ISRS [25].

Antidépresseurs : décision et modalités thérapeutiques

En pratique clinique, l'utilité du traitement antidépresseur doit être évaluée au regard des autres possibilités thérapeutiques, en sachant que ni la TCC ni le placebo qui sont les alternatives thérapeutiques les plus évaluées, ne sont des options répandues en France. Les indications des traitements psychothérapeutiques et médicamenteux sont

également à discuter en fonction du diagnostic. Si des spécificités existent parmi les approches propres aux différents troubles, l'approche psychoéducatrice du patient et de sa famille doit être systématique. Elle comprend une information vis-à-vis des symptômes de l'enfant, des options thérapeutiques disponibles, et de la surveillance nécessaire. Ce temps de psychoéducation permet d'établir l'alliance thérapeutique et le projet de soins.

Dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent

L'attitude thérapeutique est guidée par la sévérité des symptômes dépressifs, par l'existence d'une comorbidité et d'un risque suicidaire, mais également par le contexte familial. Une hospitalisation peut être nécessaire en cas d'éléments de gravité. Dans le cas de dépressions légères et modérées, le traitement de première intention est psychothérapeutique. Si l'étude TADS montre une supériorité

du traitement combiné TCC + fluoxétine en phase aiguë, d'autres études montrent que le bénéfice ajouté de la TCC vis-à-vis des soins courants est moins évident dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent que dans le TOC et les autres troubles anxieux. Une analyse comparant le bénéfice ajouté du traitement combiné TCC + ISRS montre que le rapport coût/bénéfice n'est que modérément amélioré par l'ajout de la TCC aux soins spécialisés courants (sans psychothérapie structurée) chez des adolescents déprimés qui reçoivent des ISRS [12]. Dans la dépression de l'enfant, des psychothérapies autres que TCC (thérapies familiales, thérapies psychodynamiques) peuvent être utiles [26], mais n'ont pas été évaluées dans des essais comparatifs randomisés comprenant des antidépresseurs. Les thérapies non structurées (thérapie de soutien, psychoéducation) peuvent également améliorer certains enfants et adolescents déprimés [13]. Le choix du traitement psychothérapeutique de première ligne doit prendre en compte les caractéristiques individuelles du patient, les possibilités de l'entourage (investissement familial, préférences du patient et de sa famille), et l'accès aux soins (offre de soins dans le secteur, modalités de prise en charge des soins en pratique libérale). La prescription d'antidépresseurs doit être discutée dans les dépressions sévères ou en cas de persistance des symptômes malgré une psychothérapie, même si le trouble dépressif de l'enfant et de l'adolescent est l'indication dans laquelle le rapport bénéfice/risque des traitements antidépresseurs est le moins net (par rapport au TOC et aux troubles anxieux autres que le TOC). En effet, la persistance des symptômes dépressifs est associée à un risque élevé de rechutes dépressives et de chronicisation, et a un impact négatif à long terme sur le fonctionnement adaptatif [27]. La prescription d'antidépresseurs nécessite une évaluation soigneuse de l'indication, des bénéfices attendus et des risques potentiels, avec des mesures de surveillance de l'efficacité et de la tolérance qui impliquent le praticien mais demandent aussi une participation de l'entourage et du patient. Dans le traitement de l'épisode dépressif majeur, la seule molécule pour laquelle l'efficacité a été montrée en population pédiatrique est la fluoxétine. La durée indicative de traitement d'un premier épisode est de six à 12 mois. L'absence de bénéfice thérapeutique au bout de quatre à six semaines incite à changer de traitement (autre SSRI, venlafaxine) après élimination des facteurs habituels de mauvaise réponse thérapeutique (faible observance, comorbidité, stress environnementaux persistants). Une réponse partielle justifie des stratégies d'ajustement de dosage et la mise en place de modalités thérapeutiques combinées (ajout ou changement d'une psychothérapie structurée par exemple).

Dans le trouble obsessionnel compulsif

La TCC par exposition et prévention de la réponse est la modalité thérapeutique de première intention, mais elle n'est pas toujours accessible et nécessite un investissement personnel et familial conséquent. Le projet thérapeutique doit tenir compte de ces paramètres et de la préférence des patients et des familles. Les ISRS sont généralement proposés en seconde intention en cas d'insuffisance de réponse à la TCC, ou d'emblée dans les formes sévères et en l'absence d'alternative thérapeutique. Tous les ISRS ont une effica-

cité équivalente dans cette indication ; le choix de première prescription privilégie les molécules ayant l'AMM pour le TOC pédiatrique (fluvoxamine, sertraline). La durée indicative du traitement est de 12 à 18 mois au minimum. Un traitement prophylactique à plus long terme peut être discuté si deux rechutes consécutives sont survenues à l'arrêt des médicaments. Si au bout de dix à 12 semaines de traitement à la dose recommandée [28] la réponse thérapeutique est nulle ou insuffisante, et en l'absence de facteurs de résistance connus (comorbidité, stress environnementaux, défaut de compliance, interactions médicamenteuses), le traitement peut être remplacé par un autre ISRS ou par la clomipramine. L'indication d'un traitement par clomipramine peut se discuter également en cas de mauvaise tolérance des ISRS (effets d'activation, troubles du sommeil, perte d'appétit). En cas de résistance ou de réponse partielle, un ajout d'antipsychotiques atypiques peut améliorer la réponse thérapeutique [29].

Dans les troubles anxieux non TOC

Les TCC, individuelles et en groupe, sont utiles dans le traitement des troubles phobiques et de l'anxiété sociale. D'autres psychothérapies peuvent être discutées en fonction du contexte ; les approches familiales semblent indiquées en cas de trouble anxieux chez l'un des parents par exemple [30]. Les médicaments antidépresseurs sont proposés en seconde intention, devant la persistance des troubles anxieux avec un retentissement individuel (souffrance psychique, conduites d'évitement...) ou social (isolement, refus scolaire anxieux...) important. Plusieurs ISRS et la venlafaxine ont montré une efficacité dans cette indication, mais leur prescription se fait actuellement hors du cadre de l'AMM. La durée des essais randomisés de phase aiguë est comprise entre huit et 16 semaines ; aussi faut-il poursuivre le traitement au moins deux mois aux doses courantes avant de conclure quant à son efficacité.

Conclusion

Les données issues des essais cliniques utilisant les antidépresseurs de seconde génération chez des enfants et adolescents font apparaître un gradient dans la relation bénéfice/risque des antidépresseurs. Ce gradient ne reflète pas nécessairement l'intuition ou les pratiques cliniques, ni même les autorisations de mise sur le marché de ces produits. C'est en effet dans les essais conduits dans les troubles anxieux non TOC que les antidépresseurs démontrent le meilleur rapport bénéfice/risque. Ce rapport est le moins bon dans le traitement de l'épisode dépressif majeur et intermédiaire dans le TOC. Dans les études dans lesquelles différents bras de traitement ont été testés, les traitements combinés (TCC/soins courants + antidépresseur) sont supérieurs aux monothérapies, que ce soit pour l'EDM, le TOC ou les autres troubles anxieux. En pratique courante, les abords non médicamenteux (la psychothérapie), notamment la TCC dans le TOC et les autres troubles anxieux anxiodépressifs de l'enfant.

Concernant les prescriptions elles-mêmes, beaucoup d'autres aspects restent à éclaircir : parmi ceux-ci les effets thérapeutiques et la tolérance à long terme des

antidépresseurs, tout comme la place de ces traitements dans certaines formes cliniques des troubles dépressifs (dépression bipolaire, dépression avec suicidalité, dépression atypique...) paraissent être des enjeux prioritaires. Enfin, des réflexions sont menées afin de permettre une meilleure généralisation des données de la recherche vers la pratique clinique. Citons parmi les pistes intéressantes, des échantillons moins sélectionnés donc plus proches des situations cliniques ordinaires, une moindre multiplication de centres investigateurs, la recherche sur les déterminants de la réponse au placebo, la mise en place d'études de maintenance ou intégrant des stratégies thérapeutiques « additives » en fonction de la réponse thérapeutique. Enfin, les études concernant les médiateurs (ingrédients efficaces du traitement) et les modérateurs (facteurs susceptibles d'influencer positivement ou négativement le pronostic) de la réponse thérapeutique, sont essentielles pour comprendre et améliorer le devenir clinique de sous-groupes spécifiques de patients.

Déclaration d'intérêts

D. P-O : investigateur clinique (Eli Lilly, Pierre Fabre, Novartis), collaboration scientifique (Eli Lilly, Novartis, Ardix, Boiron, Shire), symposiums sponsorisés (Shire, Eli Lilly, Pierre Fabre).

D. C : honoraires ou soutien lors de déplacements scientifiques (Janssen, BMS-Otuska, Sanofi, and Shering-Plough).

M.-F. F : subvention de recherche de Lundbeck Canada.

Références

- [1] Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(2):203–7.
- [2] AFSSAPS. Antidépresseurs-point d'information. 2008 (cited 2010; Available from: http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/antid/map_enfants.2008.pdf).
- [3] Singh T, Prakash A, Rais T, Kumari N. Decreased use of antidepressants in youth after US food and drug administration black box warning. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6(10):30–4.
- [4] Bergen H, Hawton K, Murphy E, Cooper J, Kapur N, Stalker C, et al. Trends in prescribing and self-poisoning in relation to UK regulatory authority warnings against use of SSRI antidepressants in under 18-year-old. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(4):618–29.
- [5] Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, Deligne J, Carel D, Falissard BB. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009;9:72.
- [6] Moller HJ. Evidence for beneficial effects of antidepressants on suicidality in depressive patients: a systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(6):329–43.
- [7] Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2. CD002317.
- [8] Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297(15):1683–96.
- [9] Moreno C, Roche AM, Greenhill LL. Pharmacotherapy of child and adolescent depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15(4):977–98.
- [10] Cohen D, Consoli A, Bodeau N, Purper-Ouakil D, Deniau E, Guile JM, et al. Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20(1):39–47.
- [11] March JS, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(10):1132–43.
- [12] Byford S, Barrett B, Roberts C, Wilkinson P, Dubicka B, Kelvin RG, et al. Cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors and routine specialist care with and without cognitive behavioural therapy in adolescents with major depression. *Br J Psychiatry* 2007;191:521–7.
- [13] Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335(7611):142.
- [14] Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(8):901–13.
- [15] Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, Nightingale-Teresi J, Carmody T, Hughes CW, et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2008;165(4):459–67.
- [16] Emslie GJ, Mayes T, Porta G, Vitiello B, Clarke G, Wagner KD, et al. Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA): week 24 outcomes. *Am J Psychiatry* 2010;167(7):782–91.
- [17] March J, Silva S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, et al. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): outcomes over 1 year of naturalistic follow-up. *Am J Psychiatry* 2009;166(10):1141–9.
- [18] Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, et al. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160(11):1919–28.
- [19] Flament MF, Geller D, Irak M, Blier P. Specificities of treatment in pediatric obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2007;12(2 Suppl 3):43–58.
- [20] Cognitive behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *Jama* 2004;292(16):1969–76.
- [21] Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;359(26):2753–66.
- [22] Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Dormuth CR, Miller M, Mehta J, et al. Comparative safety of antidepressant agents for children and adolescents regarding suicidal acts. *Pediatrics* 2010;125(5):876–88.
- [23] Nutt DJ. Death and dependence: current controversies over the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2003;17(4):355–64.
- [24] Vitiello B, Silva SG, Rohde P, Kratochvil CJ, Kennard BD, Reinecke MA, et al. Suicidal events in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J Clin Psychiatry* 2009;70(5):741–7.
- [25] Hawton K, Bergen H, Simkin S, Cooper J, Waters K, Gunnell D, et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry* 2010;196(5):354–58.

- [26] Cohen D. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned? *Psychother Psychosom* 2007;76(1):5–14.
- [27] Goodyer IM, Wilkinson P, Dubicka B, Kelvin R. Forum: the use of selective serotonin reuptake inhibitors in depressed children and adolescents: commentary on the meta-analysis by Hetrick et al. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23(1):58–61.
- [28] Flament MF, Robaye P. Obsessive-compulsive disorder and tics in children and adolescents. In: Gelder M, Lopez-Ibor JJ, A NC, editors. *The New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford, England: Oxford University Press; 2009. p. 1680–93.
- [29] Fitzgerald KD, Stewart CM, Tawile V, Rosenberg DR. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9(2):115–23.
- [30] Creswell C, Cartwright-Hatton S. Family treatment of child anxiety: outcomes, limitations and future directions. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2007;10(3):232–52.
- [31] Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990;14(5):791–5.
- [32] Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1031–7.
- [33] Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL. Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(1):149–54.
- [34] Milin R, Simeon J, Spent W. Double-blind study of paroxetine in adolescents with unipolar major depression. *Brown Univ Child Adolescent Psychopharmacol Update* 2000;2:5–7.
- [35] Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(7):762–72.
- [36] Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1205–15.
- [37] Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290(8):1033–41.
- [38] March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):807–20.
- [39] 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(6):1079–83.
- [40] Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, Krulwicz S, Fong R, Carpenter DJ, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(6):709–19.
- [41] von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH, Lemming OM, Hultén A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(3):311–5.
- [42] Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, Kunz NR, Li Y, Venlafaxine ER. for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(4):479–88.
- [43] Wagner KD, Jonas J, Findling RL, Ventura D, Saikali K. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(3):280–8.
- [44] Riddle MA, Scahill L, King RA, Hardin MT, Anderson GM, Ort SI, et al. Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31(6):1062–9.
- [45] March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(20):1752–6.
- [46] Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, Claghorn JL, Gaffney G, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(2):222–9.
- [47] Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH, Ricardi RK, Tamura R, Kluszynski S, et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(7):773–9.
- [48] Liebowitz MR, Turner SM, Piacentini J, Beidel DC, Clarvit SR, Davies SO, et al. Fluoxetine in children and adolescents with OCD: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(12):1431–8.
- [49] Geller DA, Wagner KD, Emslie G, Murphy T, Carpenter DJ, Wetherhold E, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(11):1387–96.
- [50] Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(12):2008–14.
- [51] The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001;344(17):1279–85.
- [52] Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(4):415–23.
- [53] Rynn MA, Riddle MA, Yeung PP, Kunz NR. Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *Am J Psychiatry* 2007;164(2):290–300.
- [54] March JS, Entusah AR, Rynn M, Albano AM, Tourian KA. A Randomized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in pediatric social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(10):1149–54.
- [55] Beidel DC, Turner SM, Sallee FR, Ammerman RT, Crosby LA, Pathak S. SET-C versus fluoxetine in the treatment of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(12):1622–32.