

Université de Montréal

**Profils de prise en charge médicale chez les enfants
et adolescents traités par antidépresseurs : Effet
des mises en garde réglementaires et publications
de guides de pratique clinique**

par

Anne-Marie Cloutier

Médicament et Santé des Populations

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté de Pharmacie
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Pharmaceutiques
option Médicaments et Santé des populations

Septembre 2011

© Anne-Marie Cloutier, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Profils de prise en charge médicale chez les enfants et adolescents traités par
antidépresseurs : Effet des mises en garde réglementaires et publications de
guides de pratique clinique

Présenté par :

Anne-Marie Cloutier

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Jacques Lelorier, président-rapporteur

Yola Moride, directrice de recherche

Renaldo Battista, membre du jury

Résumé

Suite aux notifications de cas de comportements suicidaires associés aux antidépresseurs (ADs) chez les jeunes, une mise en garde réglementaire a été émise en mai 2004 au Canada, et deux guides de pratique clinique ont été publiés dans la littérature en novembre 2007. L'objectif de ce mémoire fut d'évaluer l'association entre ces interventions de communication et le suivi médical de la population pédiatrique traitée par ADs au Québec.

Une étude de cohorte rétrospective (1998-2008) a été menée chez 4 576 enfants (10-14 ans) et 12 419 adolescents (15-19 ans) membres du régime public d'assurance médicaments du Québec, ayant débuté un traitement par AD. Le suivi médical dans les trois premiers mois de traitement a été mesuré par l'occurrence et la fréquence de visites médicales retrouvées dans les banques de données de la RAMQ. Les facteurs associés à un suivi conforme aux recommandations ont été évalués à partir de modèles de régression logistique multivariés.

Seuls 20% des enfants ou adolescents ont eu au moins une visite de suivi à chaque mois, en conformité avec les recommandations. La probabilité de recevoir un suivi médical conforme était plus élevée lorsque le prescripteur initial était un psychiatre. L'occurrence et la fréquence des visites n'ont pas changé après la publication de la mise en garde ou des recommandations.

De ce mémoire on conclut que d'autres interventions visant à optimiser le suivi médical devraient être envisagées.

Mots-clés : Antidépresseurs, Enfants, Adolescents, Communication de risque, Mise en garde, Guide de pratique clinique, Suivi médical.

Abstract

Following reports of a potential association between antidepressants (ADs) and suicidal behaviour in youth, a regulatory warning was issued in Canada in May 2004, and clinical practice guidelines on recommended medical follow-up were published in the literature in November 2007. This Master's thesis aimed at assessing the association between these communication interventions and medical follow-up practices.

A retrospective cohort study (1998-2008) was conducted among 4,576 children (10-14 years) and 12,419 adolescents (15-19 years) members of the Quebec public drug plan. Medical follow-up was ascertained through patterns of physician billing practices found in the RAMQ medical services databases. Study outcomes consisted of occurrence and frequency of visits in the first three months of AD treatment. Factors associated with follow-up consistent with recommendations were identified through multivariate logistic regression models. The main independent variable was exposure to each of the communication interventions. Covariates included: gender, class of AD, number of concomitant chronic diseases, psychiatric conditions, prescriber's specialty, and potential exposure to each intervention.

Only 20% of children or adolescents received at least one visit each month. The probability of receiving adequate follow-up was greater when treatment was initiated by a psychiatrist. Occurrence and frequency of visits did not change after the warning nor the publication of the recommendations.

From this thesis, one may conclude that further interventions to optimize medical follow-up practices should be envisaged.

Keywords: Antidepressants, Children, Adolescents, Risk communication, Warning, Clinical practice guideline, Medical follow-up.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	x
Remerciements	xii
Avant-propos	xiv
Chapitre 1 – Introduction	1
Chapitre 2 – Recension des écrits	3
2.1 Traitements des troubles psychiatriques en pédiatrie	3
2.1.1 La pharmacothérapie	4
2.1.2 Phases d'un traitement par antidépresseur	7
2.1.3 Facteurs associés à la prescription d'antidépresseurs dans la population pédiatrique	7
2.1.4 Efficacité et innocuité des antidépresseurs chez les enfants et adolescents	8
2.1.5 Antidépresseurs et comportements suicidaires	9
2.1.6 La problématique de l'utilisation hors autorisation de mise en marché (« <i>off-label use</i> »)	10
2.2 Gestion des risques associés aux antidépresseurs dans la population pédiatrique	11
2.2.1 Principes de gestion du risque thérapeutique	11
2.2.2 Interventions réglementaires ciblant les antidépresseurs chez les jeunes	13
2.2.3 Évaluation de l'efficacité des interventions de minimisation de risque	15
2.3 Prise en charge médicale des jeunes ayant un trouble psychiatrique	20
2.3.1 Guides de pratique clinique	20
2.3.2 Facteurs associés à l'adoption des recommandations incluses dans des guides de pratique clinique	21

2.3.3	Prise en charge de la santé mentale des jeunes au Québec	23
2.3.4	Évaluation de la qualité des soins de santé	25
2.4	Résumé des connaissances	26
Chapitre 3	– Objectifs de l'étude et hypothèses de recherche	28
3.1	Objectif principal	28
3.2	Objectifs spécifiques	28
3.3	Hypothèses de recherche	29
Chapitre 4	– Méthodologie	30
4.1	Plan d'étude	30
4.2	Population cible	31
4.3	Sources de données	31
4.3.1	Banques de données administratives de la Régie de l'assurance-maladie du Québec	31
4.3.2	Banques de données d'hospitalisations Med-Écho	33
4.3.3	Croisement des banques de données	33
4.4	Population à l'étude	34
4.4.1	Critères d'admissibilité	34
4.4.2	Événement d'entrée dans la cohorte	34
4.4.3	Durée de suivi	34
4.5	Définitions des variables	36
4.5.1	Variables dépendantes	36
4.5.2	Variables indépendantes	38
4.5.3	Covariables	39
4.6	Analyses statistiques	46
4.7	Calcul de puissance statistique	48
4.8	Considérations éthiques	49
Chapitre 5	– Résultats	50
5.1	Article: Effectiveness of risk communication interventions on the medical follow-up of youth treated with antidepressants	50
5.2	Résultats complémentaires	73
5.2.1	Profils des médecins ayant effectué le suivi	74
5.2.2	Profils de prise en charge actuels au Québec	75
5.2.3	Concordance entre le suivi médical observé actuellement et les recommandations des guides de pratique clinique	77

5.2.4 Nécessité d’implanter des interventions de minimisation de risque supplémentaires.....	78
Chapitre 6 – Discussion	79
6.1 Résumé des principaux résultats	79
6.2 Forces et limites de l’étude	81
6.2.1 Forces	81
6.2.2 Limites	83
6.3 Validité externe	85
6.4 Contribution de l’étude à l’état des connaissances	86
Chapitre 7 – Conclusion	88
Références	90
Annexe 1	98
Éléments d’un plan de gestion de risque thérapeutique	98
Annexe 2	99
Modèle conceptuel des facteurs influençant l’adhésion aux guides de pratique clinique ou aux mises en garde [90].....	99
Annexe 3	100
Descriptif des banques de données de la RAMQ.....	100
A) Fichier des bénéficiaires.....	100
B) Fichier services pharmaceutiques	101
C) Fichier services médicaux.....	102
Descriptif des banques de données MED-ÉCHO	103
a) Fichier séjours hospitaliers.....	103
b) Fichier séjours hospitaliers – diagnostics.....	104
Annexe 4	105
Certificat d’autorisation du comité d’évaluation scientifique et d’éthique de la recherche du CHUM	105

Liste des tableaux

Tableau 1. Recommandations de traitement selon la durée et la ligne de soin	4
Tableau 2. Description des mécanismes d'action des différentes classes d'antidépresseurs.....	6
Tableau 3. Événements indésirables potentiellement associés aux antidépresseurs	9
Tableau 4. Description des études ayant évalué l'efficacité des mises en garde réglementaires concernant les antidépresseurs dans la population pédiatrique	19
Tableau 5. Description des niveaux de services	24
Tableau 6. Définition des variables caractérisant les antécédents psychiatriques	41
Tableau 7. Définition des maladies chroniques	43
Tableau 8. Identification des classes d'antidépresseurs.....	45
Tableau 9. Profils des médecins ayant effectué le suivi	74
Tableau 10. Profils de prise en charge actuels au Québec	76

Liste des figures

Figure 1. Historique des interventions réglementaires ciblant les antidépresseurs chez les jeunes.....	14
Figure 2. Règles de décision pour la durée de suivi des patients dans la cohorte	36

Liste des abréviations

AACAP	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
AD	Antidépresseur
ADT	Antidépresseur tricyclique
AHFS	American Hospital Formulary Service
AMM	Autorisation de mise en marché
CIM-9	Classification internationale des maladies, 9 ^e révision
CIM-10	Classification internationale des maladies, 10 ^e révision
CLSC	Centre local de services communautaires
CSSS	Centre de santé et services sociaux
DA	Dopamine
EI	Événement indésirable
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GMF	Groupe de médecine de famille
IMAO	Inhibiteur de la monoamine-oxydase
IMR	Intervention de minimisation de risque
ISRD	Inhibiteur sélectif de la recapture de la dopamine
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IRSN	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine
MSSS	Ministère de la Santé et des Services Sociaux

Med-Écho	Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière
NAM	Numéro d'assurance maladie
NCQA	National Committee for Quality Assurance
NE	Norépinephrine
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCDS	Paediatric chronic disease score
RAMQ	Régie d'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cotes
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SES	Statut socio-économique
TDA	Trouble du déficit d'attention
TDAH	Trouble du déficit d'attention avec hyperactivité

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de maîtrise, Dr Yola Moride, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et proposé ce beau projet de recherche. Merci pour ses conseils scientifiques judicieux, la liberté qu'elle m'a accordée durant ces deux années. Aussi, un grand merci pour toutes les opportunités offertes.

Je remercie également ma directrice, le Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage du Médicament (RQRUM) et les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) pour les bourses d'études octroyées. Sans ces supports financiers, il m'aurait été impossible de mener à terme ce merveilleux projet. Par ailleurs, je souhaite remercier le RQRUM, le Réseau Québécois de Recherche sur le Suicide et l'International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) pour m'avoir octroyé des bourses de voyages, qui m'ont permis de présenter les résultats de mon projet à un congrès international.

Je remercie aussi chaleureusement Dr Brian Greenfield et Mme Annie Lavoie pour avoir accepté d'être membres de mon comité aviseur. Leur dévouement, leur disponibilité ainsi que leurs précieux conseils cliniques ont été grandement appréciés. De plus, je suis reconnaissante envers les co-auteurs, dont le Dr. Larry Lynd, de l'article issu de ce présent mémoire; leurs opinions et conseils ont été très enrichissants.

Un merci particulier à Marie-Josée Brabant pour toute l'aide et le support statistique. Merci pour les conseils, les encouragements et la compréhension. Je remercie aussi tous les membres ayant œuvré au sein de l'équipe du Dr Moride pour les nombreux services rendus dans des délais souvent très courts.

Je souhaite aussi remercier particulièrement Dr Jacques Lelorier et Dr Renaldo Battista pour avoir accepté de réviser ce mémoire.

Merci à toutes mes collègues pour les discussions tout aussi loufoques que sérieuses. *Grazie* Camille pour ton écoute, tes idées, tes opinions et ton amitié.

Enfin, je tiens à offrir ma gratitude à ma famille et mes amis. Merci à Maman, Papa et Antoine qui m'ont soutenue, appuyée, écoutée et conseillée tout au long de mon parcours. Merci à Cin et Manon pour leur écoute, leur aide inestimable et pour toutes ces soirées rocambolesques. Un merci particulier à Pat qui dans les bons comme les moins bons moments est toujours resté à mes côtés. Merci pour tes idées, ton soutien et ta patience.

Avant-propos

Ce mémoire, rédigé par articles a été réalisé dans le cadre de ma maîtrise en sciences pharmaceutiques, option médicaments et santé des populations, à l'Université de Montréal. Ce mémoire comprend sept chapitres: l'introduction, la recension des écrits, les objectifs et hypothèses de l'étude, la méthodologie, les résultats et la discussion, et la conclusion. L'article présenté dans ce mémoire, dont je suis l'auteure principale, a été réalisé avec la collaboration du Dr Brian Greenfield, Mme Annie Lavoie, Dr Larry Lynd, Dr Marie Tournier, Mme Marie-Josée Brabant, et ma directrice de recherche, Dr Yola Moride. Pour cet article j'ai contribué de façon substantielle à la méthodologie, à l'analyse et l'interprétation des données, ainsi qu'à la rédaction de l'article.

Chapitre 1 – Introduction

Les troubles psychiatriques touchent environ 15% à 20% des enfants et adolescents au Canada [1-3], représentant ainsi une population d'environ 230 000 au Québec [4]. Un trouble psychiatrique non traité peut entraîner des conséquences telles que rechutes, décrochage scolaire, itinérance ou encore suicide [1]. Sachant que le suicide est la seconde cause de mortalité chez les 10 à 19 ans après les accidents de voiture, il est d'autant plus important de prendre en charge rapidement et efficacement les jeunes atteints de troubles psychiatriques [1, 5].

Lors d'essais cliniques randomisés, les antidépresseurs (ADs) ont montré une certaine efficacité à traiter plusieurs troubles psychiatriques chez l'adulte [6]. Depuis, ils représentent souvent l'option thérapeutique privilégiée chez les jeunes [7-9]. Toutefois, en Amérique du Nord seule la fluoxétine est approuvée spécifiquement pour la population pédiatrique; la prescription des autres ADs étant considérée comme étant hors autorisation de mise en marché (hors-AMM) ou hors indication («*off-label*» en anglais). Selon Tournier et al. [10] au Québec en 2005, près de 90% des délivrances d'ADs chez les 10 à 19 ans étaient hors AMM. Une telle utilisation nous apparaît comme préoccupante, particulièrement depuis la notification de cas de comportements suicidaires potentiellement associés à l'utilisation d'ADs dans la population pédiatrique [11]. Depuis, les agences réglementaires européenne, américaine, et canadienne, ont émis plusieurs mises en garde sur les ADs dans la population pédiatrique [12-14]. Par ailleurs, au Canada en mai 2004, les compagnies pharmaceutiques ont publié une mise en garde concernant l'utilisation des nouveaux ADs (incluant inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et norépinephrine (IRSN)), et le risque de tentative de suicide chez les 18 ans et moins [15-18]. La fluoxétine est le seul ISRS à ne pas avoir fait l'objet de cette mise en garde, car les données issues des essais thérapeutiques n'avaient pas évoqué un tel risque [10].

Suite à ces mises en garde, deux guides de pratique clinique (Cheung et al. et l'*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (AACAP)) sont parus en novembre 2007 présentant des recommandations spécifiques en matière

de suivi des jeunes utilisateurs d'ADs [7-9]. Ces guides ont pour objectif d'orienter les omnipraticiens et les médecins spécialistes dans la détection, le traitement et les procédures à suivre pour assurer un suivi optimal des jeunes ayant des troubles mentaux traités par AD. Ces guides recommandent des visites de suivi médical fréquentes durant les trois premiers mois de traitement [7-9], puisque le risque de comportements suicidaires est plus élevé lors de cette période que dans les mois subséquents [19].

De nombreuses études ont été réalisées chez les jeunes tant aux É-U qu'au Canada sur les profils d'utilisation d'ADs et les facteurs associés, leur évolution dans le temps, et l'effet des mises en garde [12, 14, 20, 21]. En revanche, les profils de suivi médical demeurent peu étudiés. En effet, seule une étude a évalué l'association entre une mise en garde américaine («*FDA advisory*» publié en octobre 2003) et le nombre de visites de suivi chez les jeunes ayant débuté un traitement par AD [13]; la mise en garde s'étant avérée inefficace. Toutefois, cette étude comportait des problèmes méthodologiques pouvant compromettre sa validité, dont la présence d'adultes comme groupe comparateur, et la non prise en compte des variables de confusion, dont la spécialité du prescripteur, la présence de comorbidité psychiatrique, ou la présence de maladies chroniques concomitantes.

Ce projet de maîtrise vise à déterminer l'association entre les interventions de communication de risque, dont la mise en garde canadienne de 2004 et la publication des guides de pratique clinique en 2007, et le suivi médical de la population pédiatrique traitée par ADs. L'hypothèse de recherche est que la mise en garde, ainsi que les guides de pratique clinique, ont induit une augmentation du nombre et de la fréquence du suivi médical des jeunes traités par ADs au Québec.

Chapitre 2 – Recension des écrits

Il existe plusieurs troubles psychiatriques qui ne touchent pas les jeunes dans les mêmes proportions; certains sont plus prévalents chez les filles, d'autres chez les garçons. Par ailleurs, chez une même personne, il peut exister plus d'un trouble psychiatrique. De plus, la survenue et récurrence des troubles mentaux à l'âge adulte est très élevée parmi ceux ayant eu un trouble mental dans leur jeunesse [4]. Par conséquent, la prise en charge médicale rapide des jeunes atteints de troubles psychiatriques est une priorité au sein du système de santé québécois. Afin de circonscrire la problématique adéquatement, il importe de décrire ici toutes les composantes de la prise en charge. Ainsi, ce chapitre se divise en trois thèmes : i. les traitements des troubles psychiatriques en pédiatrie, ii. la gestion des risques associés aux ADs dans la population pédiatrique (principes de gestion des risques thérapeutiques, interventions réglementaires ciblant les ADs chez les jeunes, efficacité des interventions), et iii. la prise en charge médicale des jeunes atteints de trouble psychiatrique (guides de pratique clinique, facteurs associés à l'adoption des guides de pratique clinique, prise en charge de la santé mentale des jeunes au Québec, et évaluation de la qualité des soins de santé).

2.1 Traitements des troubles psychiatriques en pédiatrie

Le traitement usuel des troubles psychiatriques est composé de traitements psychosociaux et pharmacologiques. Cette combinaison thérapeutique vise à atténuer les symptômes, réhabiliter l'individu, et le réintégrer à la société [22, 23]. Deux études cliniques randomisées ont montré qu'à court et long termes la combinaison d'une pharmacothérapie et d'une psychothérapie donnait de meilleurs résultats sur le taux de rémission et sur la qualité de vie, que les deux options thérapeutiques séparées [24, 25]. Dans le cas de la psychothérapie seule, à court terme (12 semaines et moins), près du tiers des jeunes patients ne répondent pas au traitement. Toutefois, il est montré dans la littérature que pour maximiser la probabilité de réponse et réduire les risques de rechute, la thérapie doit durer plus de 12 semaines [24, 25]. Dans le cas de la pharmacothérapie, seule la fluoxétine a démontré une efficacité à court et long

terme chez les jeunes, selon les résultats d'essais thérapeutiques [24]. Le tableau 1 montre les choix de traitement recommandés selon la durée et la ligne de soin à laquelle ils devaient être utilisés [26].

Tableau 1. Recommandations de traitement selon la durée et la ligne de soin

	Psychothérapie [26-28]	Pharmacothérapie [26, 27, 29]
Première ligne	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapie cognitivo-comportementale (pour dépression légère à modérée) - Thérapie interpersonnelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Fluoxétine - Paroxétine
Seconde ligne	Thérapie comportementale	<ul style="list-style-type: none"> - Autres ISRS - Néfazodone - Venlafaxine
Troisième ligne	Brève psychothérapie dynamique	<ul style="list-style-type: none"> - IMAO
Non recommandé	Aucune	<ul style="list-style-type: none"> - ADT
Durée du traitement	Minimum de 12 à 20 séances	<ul style="list-style-type: none"> - Minimum : 8 semaines à 6 mois - Maximum : à vie

2.1.1 La pharmacothérapie

Plusieurs classes thérapeutiques sont utilisées pour le traitement des différents troubles mentaux : les antidépresseurs, les antipsychotiques, les anxiolytiques et les psychostimulants. La classe associée au nombre d'indications le plus élevé est indéniablement celle des antidépresseurs tant chez l'adulte que chez l'enfant [30-32]. L'indication principale pour laquelle sont utilisés les ADs est la dépression, dont la prévalence varie entre 2% et 6% chez les enfants et au début de l'adolescence, et elle peut augmenter jusqu'à 17% à la fin de l'adolescence [33]. Les ADs sont aussi prescrits dans la population pédiatrique pour traiter les troubles d'attention (touchant 3% à 5% des enfants et adolescents

[34]), les troubles anxieux (touchant environ 10% de la population pédiatrique [35]), les troubles alimentaires (anorexie et boulimie : 0.1% à 1% et 1% à 3% respectivement [36, 37]) et d'autres troubles psychiatriques [38, 39]. De plus, les antidépresseurs tricycliques (ADTs) sont utilisés pour traiter l'énurésie (diurne et nocturne) chez les enfants et adolescents [40].

Depuis la découverte, en 1957, de l'imipramine un antidépresseur tricyclique (ADT), de nombreux ADs ont été approuvés sur le marché canadien, pouvant être regroupés sous sept mécanismes d'action [41]. Les détails des mécanismes d'action et des produits de chaque classe sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Description des mécanismes d'action des différentes classes d'antidépresseurs

Famille [41-44]	Mécanisme d'action	Produits sur le marché
Antidépresseurs tricycliques (ADT)	Inhibition de la recapture pré-synaptique des monoamines (5-HT, NE et DA [†])	- Clomipramine - Désipramine - Imipramine - Trimipramine - Amitriptyline - Doxépine - Nortriptyline
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAOs)	Inhibition réversible ou non de l'enzyme monoamine-oxydase (responsable de la dégradation de la NE, DA et 5-HT [†])	- Moclobémide - Phénelzine - Tranylcypromine
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs)	Inhibition sélective de la recapture de la 5-HT [†]	- Fluoxétine - Fluvoxamine - Paroxétine - Sertraline - Citalopram - Escitalopram
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou de la norépinephrine	Inhibition de la recapture de la 5-HT [†] ou de la NE [†] au niveau présynaptique ou inhibiteurs des récepteurs 5-HT postsynaptiques	- Néfazodone - Trazodone
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine (IRSNs)	Inhibition de la recapture de la 5-HT et de la NE [†]	- Venfalaxine - Duloxétine - Atomoxétine
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la dopamine (ISRD)	Inhibition sélective de la recapture de la DA [†]	- Burpotion
Inhibiteurs adrénergiques présynaptiques et des récepteurs sérotonergiques	Inhibition des récepteurs adrénergiques alpha-2 au niveau présynaptique ou en inhibant les récepteurs 5-HT ₂ et 5-HT ₃	- Mirtazapine
Autres agents non spécifiques classés dans les AD		- Maprotilide (AD tétracyclique) - I-tryptophane

[†] 5-HT= Sérotonine, NE= Norépinephrine, DA = Dopamine

2.1.2 Phases d'un traitement par antidépresseur

Le traitement des troubles mentaux par AD comprend généralement trois phases : la phase aiguë ou d'attaque, la phase de consolidation et la phase de maintenance. La phase aiguë a pour objectif d'engendrer une résorption des symptômes de la maladie rapidement et efficacement. Cette phase dure habituellement trois mois et est la plus critique, car le risque d'événements indésirables (EIs) graves, tels que les comportements suicidaires, est plus élevé durant cette période [19]. Ensuite, la phase de consolidation vise à surveiller l'apparition d'EIs et à poursuivre l'amélioration des symptômes. Cette phase peut durer entre six et douze mois [9, 45]. Finalement, la phase de maintenance a pour but d'éviter les rechutes et dure en moyenne deux ans. Dans le cas de rechutes multiples, cette phase peut se poursuivre à vie [7-9, 45]. Ces trois phases de traitement sont les mêmes pour toutes les indications, puisque les EIs peuvent survenir, peu importe l'indication.

2.1.3 Facteurs associés à la prescription d'antidépresseurs dans la population pédiatrique

La prescription d'ADs est influencée par les facteurs suivants : accès à des services psychosociaux, spécialité du médecin, et présence de maladie psychiatrique (ex. : anxiété, schizophrénie, TDAH, etc.) [10, 46]. Selon les études antérieures, la prescription est inversement proportionnelle à l'accessibilité à des services psychosociaux, qui varie d'une région à une autre (métropolitaine, urbaine ou rurale). Selon une étude québécoise, une grande majorité des enfants utilisateurs d'ADs provenait de milieux ruraux où les services de psychothérapie étaient moins accessibles [10]. Cette même étude a montré que les ADs sont prescrits majoritairement par quatre spécialistes : les omnipraticiens, les psychiatres, les pédiatres et les neurologues [10]. Les omnipraticiens demeurent les plus grands prescripteurs d'ADs, mais leur implication au niveau du traitement des troubles psychiatriques varie en fonction de l'âge du patient. Au Québec, chez les enfants (11 à 14 ans), les prescriptions d'ADs entre 1997 et 2005 ont été effectuées à 40% par des omnipraticiens, 30% par des psychiatres, 15% par des pédiatres et près de 5% par des neurologues [10]. Chez les adolescents (15 à 19 ans), les ordonnances d'ADs ont été réalisées

dans près de 70% des cas par un omnipraticien, dans 20% par un psychiatre, dans 5% par un neurologue et dans moins de 5% par un pédiatre [10].

Le type d'AD prescrit peut aussi dépendre de plusieurs facteurs, tels que l'âge du patient, la spécialité du prescripteur, l'indication, la présence de comédications ou de la comorbidité psychiatrique [10, 47-50]. Par exemple, l'utilisation d'IMAOs est contre-indiquée chez les patients présentant un état de confusion aigu ou chez les patients étant déjà traités par un ADT, dû à la potentialisation des EIs [51].

2.1.4 Efficacité et innocuité des antidépresseurs chez les enfants et adolescents

Certaines classes d'ADs sont prescrites de façon plus importante que d'autres, car le rapport bénéfice-risque a été évalué comme étant plus favorable que celui des autres ADs. C'est le cas des ISRSs et IRSNs qui semblent avoir un meilleur rapport bénéfice-risque que les antidépresseurs IMAOs et ADTs [52, 53]. Malgré leur popularité, l'utilisation de tous les ADs chez les enfants et les adolescents n'est pas dépourvue de risque.

Les EIs ayant tendance à survenir plus fréquemment chez les jeunes sont souvent ceux catégorisés comme étant légers à modérés. Ceux-ci comprennent entre autres: les troubles du sommeil, les céphalées, les vertiges, les nausées et vomissements, etc. Moins fréquents sont les EIs modérés à graves, dont l'anxiété, les comportements agressifs, les palpitations cardiaques, les comportements suicidaires, etc. Certains EIs peuvent entraîner l'arrêt du traitement ou le changement pour une molécule ayant un meilleur profil bénéfice-risque (changement de traitement). Paradoxalement, ils peuvent également être observés lors de l'arrêt d'un traitement, la non-observance, ou la non-persistance au traitement [54, 55]. La survenue d'un type d'EI en particulier est aléatoire et non associée à un comportement plus qu'à un autre (ex. : observance du traitement vs non-observance du traitement) [56]. Un résumé des EIs associés à la prise d'AD recensés dans la littérature est présenté en tableau 3 [11, 52, 53, 57-62].

Tableau 3. Événements indésirables potentiellement associés aux antidépresseurs

Événements indésirables Légers à modérés	Événements indésirables Modérés à graves
Effets physiques - Céphalées - Maux d'estomac - Vertige - Sueur - Bouche sèche	Effets sur l'humeur - Irritabilité - Anxiété - Dépression - Manie - Colère - Obsession - Compulsion
Effets gastro-intestinaux - Augmentation ou perte d'appétit - Nausée et/ou vomissement - Perte ou gain de poids - Soif - Diarrhée ou constipation	Effets sur le comportement - Agressivité - Impulsivité - Comportement suicidaire ou suicide
Effets extrapyramidaux - Tremblements	Effets cardio-vasculaires - Palpitation - Hypotension orthostatique
Effets sur le sommeil - Somnolence, fatigue - Insomnie - Cauchemars	
Effets divers - Tics - Infection des voies respiratoires - Vision brouillée - Bouffée de chaleur/rougeur - Autres	

2.1.5 Antidépresseurs et comportements suicidaires

Une méta-analyse a été conduite par la FDA à partir de données d'essais randomisés afin d'estimer le risque de comportement suicidaire associé aux ADs. Les résultats ont montré que les ADs (toutes indications confondues) étaient associés à une augmentation du risque de comportement suicidaire comparativement au placebo, avec un risque relatif estimé à 1.95 (IC 95% : 1.28

– 2.98) [52, 63-65]. Le taux de comportement suicidaire associé aux ADs observé variait de 2% à 12% [52, 65]. Aucun cas de suicide complété n'a été observé durant les essais randomisés. En revanche, Katz et al. [12], ont montré, lors d'une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir de données de prescription et de suicide, que les jeunes non traités par AD étaient 25% plus à risque de se suicider que ceux traités.

Enjeu de santé publique

Le suicide est devenu un important enjeu de santé publique depuis les quatre dernières décennies. Le taux de suicide est plus élevé chez les 15 à 19 ans que dans les autres tranches d'âge, tant pour les hommes que pour les femmes [4]. Des enquêtes par questionnaires, effectuées auprès de jeunes américains de 18 ans et moins, ont montré que 19% d'entre eux avaient eu des idées suicidaires et 9% avaient fait au moins une tentative de suicide douze mois auparavant. Les comportements suicidaires semblent survenir plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents de comportements suicidaires et durant les premières semaines du traitement aux ADs [64]. Malgré l'absence de lien causal irréfutable, il demeure important de surveiller l'occurrence de comportements suicidaires dans la population pédiatrique traitée par AD [64].

2.1.6 La problématique de l'utilisation hors autorisation de mise en marché (« off-label use »)

Une enquête nationale française réalisée auprès de pédopsychiatres a révélé que seulement 2% de ceux-ci ne prescrivait jamais de psychotropes à leurs jeunes patients [66, 67]. Ceci est préoccupant puisque les bénéfices et les risques de la plupart de ces médicaments n'ont pas été évalués dans cette population [68]. Les considérations éthiques et scientifiques entourant l'inclusion de la population pédiatrique dans les essais cliniques sont nombreuses. L'inclusion des jeunes patients ne peut être faite que lorsque les essais cliniques se traduisent directement par des bienfaits pour le groupe de patients visé, et lorsque l'innocuité et l'efficacité du produit d'intérêt ont été démontrées dans une population adulte [69, 70].

La grande majorité des médicaments destinés à traiter les troubles psychiatriques chez l'adulte n'ont pas d'autorisation de mise en marché chez l'enfant [66]. La prescription hors AMM est une prescription non conforme aux mentions officielles figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (ex. : pour une indication ou population non citée) [66]. Dans le cas des ADs au Canada, seule la fluoxétine a été approuvée chez les 18 ans et moins pour le traitement de la dépression et l'anxiété. Face à ce manque d'options pharmacologiques en pédopsychiatrie, une grande proportion d'usage hors AMM est observée. Au Québec, parmi les ADs délivrés aux jeunes en 2005, seuls 8.6% des enfants (10 à 14 ans) et 5.3% des adolescents (15 à 19 ans) étaient de la fluoxétine [10].

2.2 Gestion des risques associés aux antidépresseurs dans la population pédiatrique

2.2.1 Principes de gestion du risque thérapeutique

La gestion du risque thérapeutique a pour objectif principal d'assurer que les bénéfices thérapeutiques d'un médicament surpassent les risques identifiés tout au long du cycle de vie du produit [68, 69, 71, 72]. Les caractéristiques des patients et les profils d'utilisation qui compromettent le rapport bénéfice-risque d'un médicament deviennent la cible des plans de gestion de risque. Étant donné l'hétérogénéité des facteurs favorisant la survenue d'EI, chaque médicament a un plan de gestion de risque spécifique.

Certaines populations ont été identifiées par les instances réglementaires (Santé Canada, la *Food and Drug Administration* (FDA) et la *European Medicines Agency* (EMA)) comme étant plus à risque d'effet indésirable. Parmi celles-ci on retrouve : les enfants et adolescents (< 18 ans), les personnes âgées (\geq 65 ans), les femmes enceintes ou qui allaitent, les patients présentant d'importants problèmes chroniques (troubles hépatiques ou rénaux), et les patients ayant un polymorphisme génétique reconnu comme pouvant augmenter le risque d'EI [68]. Puisqu'identifiées comme étant plus à risque, ces populations ne sont que très rarement incluses dans les études cliniques de pré-AMM, et

ainsi les EIs dans ces populations sont évalués principalement après la mise en marché du produit.

Dans les plans de gestion de risque, les risques sont catégorisés comme étant potentiels ou identifiés. Les risques potentiels sont principalement abordés dans des études d'évaluation de risque, réalisées après la mise en marché, ou dans le cadre de programmes de surveillance active. Les risques identifiés, quant à eux, sont souvent gérés par l'étiquetage du produit ou des interventions de minimisation de risque, par exemple les plans de communication ou distribution contrôlée [68, 69, 72]. Les informations requises dans les plans de gestion de risque thérapeutique d'un produit sont détaillées en annexe 1.

Critères pour la mise en place de programmes de gestion de risque

Un risque justifiant la mise en place d'un programme de gestion de risque peut survenir soit avant la mise en marché du produit ou après la mise en marché. Trois grands critères sont à considérer : d'abord, le risque doit être gérable; la nature et le taux de survenue des risques doit demeurer inférieur aux bénéfices [72]. Les caractéristiques qui doivent être prises en compte sont : le type, l'ampleur (léger, modéré ou grave) et la fréquence de survenue des risques, l'identification de la population la plus à risque ainsi que celle chez qui le potentiel d'engendrer des bénéfices est le plus grand, l'identification des alternatives ainsi que leurs bénéfices et leurs risques, et finalement, la mesure du potentiel réversible de l'EI (c'est-à-dire sa capacité à disparaître sans intervention extérieure). Le second critère est que le risque doit être évitable [72]. Par exemple, les EIs graves qui peuvent être réduits ou évités par des mesures préventives entourant la prescription du médicament sont des candidats pour les programmes de gestion de risque. Le dernier critère est que le programme de gestion de risque doit pouvoir engendrer des bénéfices [72].

Interventions de minimisation de risque

Les activités de minimisation de risque peuvent se subdiviser en deux catégories : les interventions de minimisation de risque (IMRs) de routine et les IMRs supplémentaires [68].

Les IMRs de routine sont : le RCP et le libellé de l'emballage (l'étiquetage du produit) fournissant l'information concernant les risques identifiés lors des essais cliniques. Les interventions de gestion de risque supplémentaires comprennent : le matériel éducatif (lettres aux médecins « *Dear Doctor Letters* », lettres aux professionnels de la santé « *Dear Healthcare Professional Letters* », mises en garde de force élevée de la FDA « *Black-box Warnings* », changements à la monographie ou à l'étiquetage du produit, etc.), les programmes d'éducation et les programmes de contrôle médical « *Therapeutic Drug Monitoring* » [68, 72]. Les activités de contrôle de l'usage des médicaments (incluant la restriction légale ou la restriction à des programmes d'accès, le contrôle par le pharmacien et l'imposition d'une dose maximale par prescription) et guides de pratique clinique font partie des activités de gestion de risque supplémentaires [68, 72].

Il n'est pas licite selon la réglementation, d'inclure dans la monographie les risques potentiels ou identifiés dans les populations hors AMM [66]. Par conséquent, c'est par le biais d'IMRs supplémentaires que les professionnels de la santé et les patients sont informés des risques liés à l'usage d'un médicament [68].

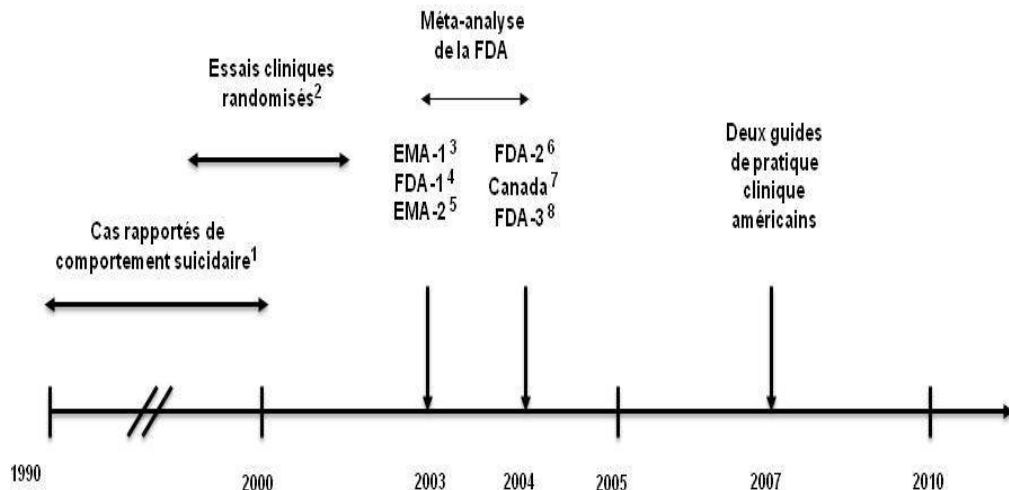
2.2.2 Interventions réglementaires ciblant les antidépresseurs chez les jeunes

Les premières notifications de cas de comportements suicidaires potentiellement associés à l'utilisation d'ADs ont mené à la publication de plusieurs mises en garde par les autorités réglementaires européenne (EMA) en 2003, américaine (FDA) en 2003 et 2004, et canadienne en 2004 [54, 57, 58, 73]. La figure 1 résume les différentes interventions de minimisation de risque qui ont été mises sur pied depuis les premiers cas de comportement suicidaire rapportés.

Au Canada, c'est en mai 2004 que les compagnies pharmaceutiques ont publié des lettres d'avertissement de haute importance (« *Stronger Warnings* ») destinées aux professionnels de la santé concernant les comportements suicidaires liés à l'utilisation d'ISRSs et de nouveaux ADs chez les jeunes de 18 ans et moins [15-18]. Les nouveaux ADs incluent les IRSNs, les ISRDS, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou de la norépinephrine, et les inhibiteurs des récepteurs alpha-2 (les médicaments appartenant à chaque classe

d'AD ont été présentés à la section 2.3.2, au tableau 2). La fluoxétine est le seul AD à ne pas avoir été touché par cette mise en garde, car c'est le seul à avoir montré un taux d'incidence d'idées suicidaires plus faible qu'avec le placebo ou les autres ADs [20, 73].

Figure 1. Historique des interventions réglementaires ciblant les antidépresseurs chez les jeunes



Légende de la figure

- 1- Des notifications de cas de comportements suicidaires potentiellement associés à l'utilisation d'ADs chez les jeunes de 18 ans et moins
- 2- Près de 25 essais cliniques randomisés visant à évaluer l'association entre l'apparition de comportements suicidaire et l'utilisation de 9 nouveaux ADs (Bupropion, Citalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Mirtazapine, Nefazodone, Paroxétine, Sertraline et Venlafaxine) ont été conduits à la fin des années 1990 et au début des années 2000, chez des jeunes de 18 ans et moins.
- 3- Première mise en garde en Europe (EMA) concernant l'usage de la Paroxétine chez les jeunes de ≤ 18 ans.
- 4- Première mise en garde aux États-Unis (FDA) concernant l'usage de la Paroxétine chez les jeunes de ≤ 18 ans.
- 5- Deuxième mise en garde en Europe (EMA) concernant l'usage de la Venlafaxine chez les jeunes de ≤ 18 ans.
- 6- Deuxième mise en garde aux États-Unis (FDA) sur le potentiel des antidépresseurs à causer une détérioration de la dépression, une augmentation des idées et comportements suicidaires, de l'anxiété, de l'agitation, des attaques de paniques chez les jeunes de ≤ 18 ans.
- 7- Mise en garde de haute importance au Canada (publiées pas les compagnies pharmaceutiques) concernant les comportements suicidaires liés à l'utilisation d'ISRSs et de nouveaux ADs chez les jeunes de ≤ 18 ans.
- 8- Mise en garde de haute intensité aux États-Unis (FDA, «Black-Box Warning») concernant les comportements suicidaires liés à l'utilisation d'ISRSs et de nouveaux ADs chez les jeunes de ≤ 18 ans.

2.2.3 Évaluation de l'efficacité des interventions de minimisation de risque

Aspects réglementaires et méthodologiques

Dans la réglementation relative à l'approbation des médicaments, il est requis que l'efficacité des interventions de minimisation de risque soit évaluée [68, 72]. Dans le processus d'évaluation, il importe de faire la distinction entre l'acceptabilité ou la perception de l'intervention par la communauté médicale et l'intégration des recommandations à la pratique médicale actuelle (ex. : l'application des recommandations, le temps requis avant l'intégration ou les facteurs favorisant l'intégration).

Une revue de littérature sur les méthodes utilisées pour évaluer l'efficacité des IMRs a été effectuée et six méthodes d'évaluation les plus fréquemment utilisées ont été recensées : les études de cohorte prospective, les études de cohorte rétrospective avec analyses de séries chronologiques, les études de cohorte rétrospective avec analyses pré- et post-intervention, les études de cohorte rétrospective sans prise en compte de l'effet temporel (pré- ; post-), les essais randomisés et les enquêtes par questionnaire. Les études de cohorte prospective et rétrospective permettent surtout d'évaluer l'intégration des IMRs à la pratique médicale actuelle. Les deux dernières méthodes permettent de répondre tant à l'acceptabilité de l'intervention qu'à son intégration à la pratique courante. L'avantage principal des études de cohorte prospective est qu'elles permettent d'établir la relation temporelle entre l'intervention et l'événement d'intérêt (ex. : examen sanguin). Les analyses de séries chronologiques ont l'avantage de permettre d'isoler l'effet des IMRs de façon immédiate (ex. : changement dans le taux de prescription le mois suivant l'intervention) ou à long terme (période avant vs période après). Les analyses pré- et post-intervention ne permettent que d'évaluer l'effet à long terme de l'intervention. Ces méthodes d'évaluation comportent cependant des limites, dont l'absence d'un groupe de comparaison parallèle (un groupe non-exposé à l'intervention), puisque l'intervention est implantée à l'ensemble d'une population. Cette limite affecte particulièrement les études de cohorte prospective dans le cas où les interventions ont été implantées par des autorités réglementaires. Les études de cohorte rétrospective sont aussi sujettes à cette limite, mais il est néanmoins

possible de limiter cette limite en comparant la période avant l'intervention avec la période après l'intervention. Il est donc difficile de déterminer avec certitude si le résultat observé est attribuable à l'intervention ou à des facteurs externes. Par ailleurs, on suppose que l'événement d'intérêt (ex. : taux de prescription) est linéaire dans le temps, ce qui peut limiter la précision de ces méthodes à détecter l'effet de l'IMR. Certains désavantages plus spécifiques aux études de cohorte prospective sont que ces études demandent des ressources très importantes en temps et en argent, et qu'elles doivent débiter au même moment que l'intervention est implantée, puisque par définition une étude prospective débute au moment de l'exposition. Les essais randomisés et les enquêtes par questionnaire sont sujets à plusieurs source de biais, comme le biais de participation, le biais de désirabilité sociale, ou le biais de mémorisation (souvent spécifique aux enquêtes par questionnaire).

La revue de littérature sur les méthodes d'évaluation de l'efficacité des IMRs a révélé que les interventions les plus évaluées étaient celles des interventions réglementaires de type éléments éducatifs, comme les mises en garde de force élevée de la FDA, les lettres aux professionnels de la santé, etc. Les études évaluant l'efficacité des IMRs spécifiques à l'usage des ADs chez les enfants et les méthodes utilisées sont détaillées dans la section suivante.

Effet des interventions de minimisation de risque portant sur les antidépresseurs chez les jeunes

À ce jour, dix études évaluant spécifiquement l'effet des mises en garde américaines et canadiennes sur les risques de comportements suicidaires associés aux ADs chez les jeunes de moins de 18 ans ont été répertoriées dans la littérature. Un résumé de ces études figure au tableau 4.

Deux études (Cheung et al., Richardson et al.) [74, 75] ont utilisé l'enquête par questionnaire afin d'évaluer l'intégration des recommandations à la pratique médicale. Les deux études ont évalué les pratiques médicales (c'est-à-dire type de traitement préconisé; psychothérapie versus traitement pharmacologique, rôle du médecin face au traitement; suivi par un spécialiste, etc.) [74, 75]. Ces deux études concluent que les médecins avaient une bonne

connaissance des mises en garde, mais ne les intégraient pas systématiquement à leur pratique. Les études révèlent que les médecins continuent de prescrire les ADs non-approuvés chez les jeunes.

La validité de ces deux études est toutefois compromise par le biais de participation, car, selon nous, les médecins inclus et participant aux deux études semblent être ceux qui sont les plus sensibilisés par les recommandations. D'ailleurs, selon la méthode décrite dans l'étude de Cheung et al. [74], la population à l'étude pour l'enquête était celle des membres du Programme Canadien de Surveillance Pédiatrique (PCSP), qui vise à contribuer à l'amélioration de la santé des enfants et adolescents. De plus, le questionnaire a été envoyé seulement aux membres dont la spécialité première était la pédiatrie. Ainsi, les membres dont la sous-spécialité n'était pas la pédiatrie (exemple : un psychiatre ou un médecin généraliste), et dont la clientèle n'était pas exclusivement composée de jeunes âgés de moins de 18 ans ont été exclus. Les pédiatres admissibles à l'enquête représentaient 63% des membres du PCSP, et parmi ceux-ci 38% ont retourné le questionnaire. Par conséquent, les médecins participants étaient probablement plus enclins à connaître et à modifier leurs habitudes de prescription que d'autres médecins n'œuvrant pas au sein de ce programme, ou que d'autres membres du PCSP dont leur spécialité première n'est pas la pédiatrie. Ce biais de participation est également présent dans l'étude de Richardson et al. [75], où seuls des pédiatres ont été sollicités pour participer à l'étude. Parmi ces derniers, seuls 39 ont acceptés de participer.

Les huit autres études (Gibbons et al., Katz et al., Kurdyak et al., Kurian et al., Libby et al., Morrato et al., Nemeroff et al., et Olfson et al.) [12-14, 20, 21, 76-78] ont évalué l'intégration des mises en garde sur les habitudes de prescription des médecins. Toutes sont des études de cohorte rétrospective réalisées à partir de banques de données administratives. Le critère d'évaluation principal des huit études était le taux de prescription d'ADs dans la population pédiatrique évalué à plusieurs points dans le temps (sept études ont utilisé des analyses de séries chronologiques et une étude une comparaison pré- et post-intervention). Toutes ces études arrivent au même résultat : la mise en garde a eu un effet substantiel sur la pratique médicale des médecins puisque le taux de prescription d'ADs, toutes classes confondues, a diminué [12, 14, 21, 76-78].

Ces plans d'études permettent d'établir un lien temporel entre les mises en garde et la diminution du taux de prescription d'ADs dans la population pédiatrique. En revanche, elles ne peuvent considérer d'autres facteurs externes qui auraient également pu influencer les taux de prescription d'ADs, surtout si les analyses ne sont pas ajustées pour la présence de facteurs de confusion, tels que la spécialité du prescripteur, le profil psychiatrique du patient, etc. [79]. Ces comparaisons sont considérées comme étant « écologiques », puisqu'en l'absence d'un groupe de comparaison parallèle, le lien causal entre l'intervention et le taux de prescription ne peut être établi [79]; les données étant recueillies sur des populations et non des individus.

Katz et al. [12], et Gibbons et al. [76] ont aussi évalué l'association entre les mises en garde et le taux de suicide chez les jeunes. Les résultats obtenus étaient à l'inverse de ce qui était attendu, puisqu'une augmentation du taux annuel de suicide a été observée suite aux mises en garde. Toutefois, dans les deux études, il n'est pas clairement défini si les cas de suicide observés étaient des utilisateurs d'ADs ou des non-utilisateurs en raison de la mise en garde [12, 76].

Richardson et al. [75] ont questionné les médecins sur les barrières en matière de suivi médical. Les quelques raisons qui ont été évoquées sont : le manque de temps dans leur horaire, l'horaire chargé des familles des jeunes patients et le manque de collaboration du patient [75]. Finalement, Morrato et al. [13] sont les seuls à avoir évalué l'effet induit par les mises en garde sur le nombre de visites de suivi. Ils ont trouvé que la mise en garde («*FDA advisory*» publié en octobre 2003) n'a produit aucune augmentation du nombre de visites. Par contre, cette étude comportait des problèmes méthodologiques importants, par exemple une sélection d'utilisateurs prévalents plutôt qu'incidents, exposant ainsi l'étude au biais de déplétion des susceptibles, un groupe de comparaison inadéquat, et une non prise en compte des variables confondantes mesurables.

Tableau 4. Description des études ayant évalué l'efficacité des mises en garde réglementaires concernant les antidépresseurs dans la population pédiatrique

Références	Population cible	Source de données	Plan d'étude	Critère d'évaluation	Analyses statistiques
Cheung et al. (2008) [74]	Pédiatres membres du PCSP ^a	Questionnaires postés (CAN)	Enquête par questionnaire (Nov. 2005)	Connaissance de l'intervention	Fréquences
Gibbons et al. (2007) [76]	Enfants et adolescents (≤19ans)	Données de prescriptions et de suicide (USA, GER et NLD)	Cohorte rétrospective (2003-2005)	- Taux de prescription d'ADs - Taux de suicide	Régression logistique (Pré- et post-intervention)
Katz et al. (2008) [12]	Enfants (5-11 ans), adolescents (12-17ans)	Base de données de prescriptions et de soins de santé du Manitoba (CAN)	Cohorte rétrospective (1995-2006)	- Taux de prescription d'ADs mensuel - Taux de suicide	Séries chronologiques segmentées
Kurdyak et al. (2007) [20]	Enfant et adolescents (< 20ans)	Base de données de prescription de l'Ontario (CAN)	Cohorte rétrospective (1998-2005)	Taux de prescription d'ADs	Séries chronologiques segmentées
Kurian et al. (2007) [14]	Enfants et adolescents (2-17ans)	Programme Medicaid du Tennessee (USA)	Cohorte rétrospective (2002-2005)	Taux de prescription d'ADs	Séries chronologiques segmentées
Libby et al. (2007) [21]	Enfant et adolescents (5-18 ans)	Bases de données de prescriptions et de soins de santé de PharMetrics (USA)	Cohorte rétrospective (1998-2005)	- Taux de prescription - Diagnostic de dépression	Séries chronologiques segmentées
Morrato et al. (2008) [13]	Enfant et adolescents (5-18 ans)	Bases de données de prescriptions et de soins de santé de PharMetrics (USA)	Cohorte rétrospective (1998-2005)	Taux de suivi médical mensuel	Séries chronologiques segmentées
Nemeroff et al. (2007) [77]	Enfant et adolescents (< 18ans)	Données de pharmacie de Verispan (USA)	Cohorte rétrospective (2000-2005)	Taux de prescription d'ADs	Séries chronologiques segmentées
Olfson et al. (2008) [78]	Enfant et adolescents (6-17ans)	Données de pharmacie de Medco (USA)	Cohorte rétrospective (2002-2005)	Taux de prescription d'ADs	Séries chronologiques segmentées
Richardson et al. (2007) [75]	Pédiatres de première ligne	Questionnaires postés (USA)	Enquête par questionnaire (Oct. 2004-Oct. 2005)	Approches médicales des médecins	Fréquences

^aPCSP= Programme Canadien de Surveillance Pédiatrique

Les études de cohorte rétrospective avec analyses par séries chronologiques ou par comparaison pré- et post-intervention sont les méthodes les plus utilisées dans la littérature pour évaluer un effet des IMRs concernant les risques de comportement suicidaire associés aux ADs chez les jeunes de moins de 18 ans. La revue de littérature n'a recensé aucune étude de cohorte prospective. Malgré leur plus grand avantage d'être conçues pour évaluer une association temporelle, elles n'offrent aucune alternative méthodologique pour minimiser l'effet de l'absence d'un groupe de comparaison parallèle. Pour pallier à cette limite, les études de cohorte rétrospective, utilisent la période avant l'intervention comme proxy de comparaison parallèle (les résultats observés pour la période avant l'intervention faisant office des résultats du groupe non-exposé). Ainsi, les études de cohorte rétrospective semblent les mieux adaptées pour évaluer une association temporelle entre une intervention et le résultat attendu (ex. : diminution du taux de prescription), puisqu'elles permettent d'évaluer l'effet immédiat (ex : dans le mois suivant l'intervention) comme l'effet à long terme (période pré- vs post-intervention).

2.3 Prise en charge médicale des jeunes ayant un trouble psychiatrique

2.3.1 Guides de pratique clinique

En dépit du fait que la fluoxétine soit le seul AD approuvé pour la population pédiatrique, les associations d'omnipraticiens et de psychiatres considèrent l'ensemble des ADs comme une option thérapeutique dans leurs guides de pratique clinique [26-30, 80, 81].

En novembre 2007, deux guides de pratique clinique américains publiés par Cheung et al. [7, 8] et par l'*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (AACAP) [9] ont introduit des recommandations au niveau du suivi médical des jeunes traités par AD. Ces guides renseignent les omnipraticiens et les spécialistes sur les procédures à suivre pour un suivi initial optimal, sur le traitement à envisager et sur le suivi à long terme [7-9, 82-84]. Plusieurs recommandations mettent l'accent sur une bonne collaboration entre les divers

professionnels afin d'assurer une prise en charge idéale du patient (ex. : résorption des symptômes ou surveillance des EIs).

Les recommandations au niveau des visites de suivi sont plus strictes concernant la phase aiguë du traitement puisque le risque d'EIs graves, comme les comportements suicidaires, est plus élevé que le risque durant les périodes subséquentes [19]. De plus, un suivi plus serré est requis en début de traitement, sachant qu'environ 40% à 50% des patients abandonnent leur traitement au cours des trois premiers mois [85]. Selon les recommandations pour la phase aiguë du traitement, le suivi médical doit comporter une visite à chaque semaine pendant le 1^{er} mois, une visite aux deux semaines durant le 2^e mois, et une visite durant le 3^e mois. La fréquence des visites pour la phase de consolidation est d'une visite par mois et celle pour la phase de maintenance est d'une visite par six mois.

Lors des visites de suivi, les objectifs du médecin sont de s'assurer que les objectifs de traitement sont atteints et que le traitement est efficace (molécule, dose et posologie adéquates). De plus, il doit surveiller l'apparition d'EIs et établir un système d'urgence au cas où l'état du patient se dégraderait et qu'il développerait des idées ou comportements suicidaires [7, 8].

À ce jour, au Québec, aucune politique n'a clairement été établie en matière de suivi médical de la population pédiatrique traitée par AD. Les lignes directrices à observer sont spécifiques à chaque institution ou département. Toutefois, elles sont concordantes avec les recommandations incluses dans le guide de pratique clinique publié par l'AACAP. Par ailleurs, depuis 2005, un plan d'action en santé mentale a été instauré au Québec. Ce plan fait l'objet de la section 2.3.3.

2.3.2 Facteurs associés à l'adoption des recommandations incluses dans des guides de pratique clinique

Cette section aborde l'adoption des recommandations d'un point de vue général puisque peu d'études ont été retrouvées dans la littérature sur les antidépresseurs ou la population pédiatrique. Même si les guides de pratique clinique sont basés sur des preuves scientifiques, généralement publiés dans des journaux revus par des comités de pairs, ou implantés par des autorités médicales, ils ne sont pas toujours rapidement acceptés ni intégrés par la

communauté médicale [86-89]. Certains facteurs peuvent influencer la rapidité de l'adoption, voire l'adoption même des interventions réglementaires. Cabana et al. [90] ont conduit une revue des barrières à l'adhérence des médecins aux guides de pratique clinique. Cette revue incluait 76 études américaines, canadiennes, européennes. Suite à cette revue, un modèle conceptuel des différentes barrières aux changements de pratique a été proposé selon trois phases temporelles (la connaissance, l'attitude et le comportement). Un schéma du modèle est présenté en annexe 2 [90], dans lequel, la connaissance ou la considération du guide de pratique clinique influence l'attitude du médecin face au guide (approbation du guide ou non-approbation), qui influence à son tour le comportement du médecin (intégration des recommandations du guide ou non). Hudon et al. [91] ont conduit une enquête par questionnaire chez 35 médecins de famille, afin de déterminer les barrières à l'application des recommandations canadiennes relatives aux soins de santé en médecine de famille. Les différentes barrières à l'intégration des recommandations des guides de pratique clinique à la pratique médicale sont décrites en détail ci-dessous.

La connaissance ou la considération d'un guide de pratique est la première étape dans l'intégration des recommandations à la pratique médicale. Pour la majorité des guides de pratique clinique, près de 10 % des médecins ne savent pas que le guide existe [90]. Avec l'afflux constant de nouvelles découvertes, recherches et informations, il devient plus difficile pour un clinicien d'intégrer toutes les recommandations à sa pratique [92]. Le volume d'informations ainsi que le temps requis afin de demeurer informé sont deux facteurs pouvant limiter la connaissance des guides et par conséquent, l'intégration de leurs recommandations à la pratique [90].

En plus d'être influencée par la connaissance des recommandations, l'attitude du médecin face aux guides peut être influencée par la motivation ou la volonté du médecin à changer sa pratique (habitudes de pratique, etc.). Par ailleurs, le fait d'être en désaccord avec les recommandations spécifiques ou générales des guides (interprétation des évidences, recommandations non applicables au patient, ne pas avoir confiance envers les concepteurs du guide, recommandations trop rigides) peut nuire à l'adoption des guides [90, 93-95]. Finalement, le fait que le médecin croit que l'application des recommandations

du guide ne produira pas les résultats escomptés influence l'attitude de celui-ci face à l'intégration de ces recommandations à sa pratique [90].

Le comportement du médecin est grandement influencé par l'attitude de ce dernier face aux recommandations. Toutefois, il existe d'autres facteurs qui peuvent avoir un impact sur son comportement, par exemple, l'impossibilité de concilier les préférences du patient avec les recommandations du guide [90]. Aussi, au Québec, l'application des recommandations est compromise dans certains cas où le patient n'a pas de médecin régulier pouvant assurer la continuité des soins [91]. De plus, des contraintes organisationnelles, le manque de ressources ou l'absence de remboursement de la thérapie proposée peuvent nuire à l'application des recommandations [90, 91]. Par exemple, dans la majorité des guides de pratique psychiatrique, il est recommandé, pour optimiser la prise en charge médicale du patient, qu'une collaboration entre les divers professionnels de la santé (psychologues, pharmaciens, médecins spécialistes, etc.) soit établie. Par contre, dans certains endroits, l'accessibilité à ces différents professionnels est réduite et par conséquent peut limiter l'adhésion à ces recommandations [10, 90, 94, 95].

2.3.3 Prise en charge de la santé mentale des jeunes au Québec

Au cours de la dernière décennie, la prise en charge médicale des troubles mentaux au Québec a dû faire face à certaines problématiques nécessitant des changements importants dans l'organisation des différents services de soins. Le Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) du Québec a donc mis sur pied un plan d'action ministériel en santé mentale (*Plan d'action en santé mentale 2005-2010: La force des liens*) [4]. Le plan d'action vise à intervenir en promotion, prévention et surveillance de la santé mentale. Des recommandations de suivi médical serré, allant dans le même sens que celles des guides, de la population pédiatrique atteinte de trouble psychiatrique sont d'ailleurs incluses dans ce plan. Toutefois, au Québec l'intégration des recommandations de suivi constitue un défi majeur, puisqu'elle doit se faire à plusieurs niveaux et pour plusieurs intervenants. Les médecins prescripteurs ne sont pas les seuls à être impliqués; l'équipe de base des services de 1^{ère} ligne comprend entre autres un pédopsychiatre répondant (consultant), un omnipraticien ou pédiatre (médecin

traitant), un psychologue, un travailleur social, un infirmier et un psychoéducateur [96]. Les médecins spécialistes (psychiatres, pédopsychiatres et neurologues; dans certains cas où le problème semble d'origine neurologique) sont impliqués à titre de médecin traitant au niveau des services de 2^e et 3^e lignes. Le tableau 5 donne une description des différentes lignes de services et leurs particularités [4, 96].

Tableau 5. Description des niveaux de services

Niveaux	Accessibilité	Services offerts	Population	Type de problème
Services de 1 ^{ère} ligne	Partout : - Centre de santé et des services sociaux (CSSS) - Centre local de services communautaires (CLSC) - Clinique médicale - Groupe de médecine de famille (GMF) - Psychologue milieu scolaire ou cabinet privé - Centre hospitalier (cas urgents)	- Promotion de la santé - Prévention des troubles - Diagnostics - Services curatifs - Services de réadaptation - Suivi - Gestion du suicide	Population générale	Problèmes de santé ou sociaux courants et variés
Services de 2 ^e ligne	- CSSS - Certains organismes communautaires - Centres hospitaliers	- Évaluation - Traitements spécialisés - Hospitalisation - Suivi intensif - Soutien spécialisé aux jeunes	Personne référée par le service de 1 ^{ère} ligne	Cas ayant des symptômes plus graves
Services de 3 ^e ligne	- Centres hospitaliers universitaires - Centres affiliés universitaires - Centres hospitaliers psychiatriques	Services spécialisés non offerts dans les autres lignes	Cas plus complexe	Problèmes de santé très complexes

2.3.4 Évaluation de la qualité des soins de santé

L'évaluation de la qualité des soins de santé prodigués aux patients permet de mesurer les performances du système de soins et de déterminer leur évolution. Des recommandations éventuelles pour améliorer les soins de santé donnés aux patients sont souvent issues de ce type d'évaluation [97]. De plus, d'un point de vue populationnel, le fait d'évaluer la qualité des soins permet de déterminer l'intégration de recommandations, telles que celles émises par les agences de réglementation, ou des guides de pratique clinique. Au niveau individuel, le professionnel de la santé peut également comparer sa pratique clinique avec les performances globales de la population [98-101], et de faire lui-même les ajustements nécessaires (« *bench-marking* »).

Le *National Committee for Quality Assurance* (NCQA) est un organisme qui crée et valide des indicateurs permettant d'évaluer la qualité des soins de santé. Chaque année, cet organisme soumet un rapport aux autorités américaines dans lequel sont décrits le niveau de santé des citoyens américains et la qualité des soins qui leur sont prodigués. Les données sont stratifiées selon le type de maladie, la classe d'agent thérapeutique ou la sous-population. Le document inclut également la prise en charge médicale des utilisateurs d'ADs [97]. Cette prise en charge est évaluée grâce aux données de remboursement (données administratives de près de 500 programmes de soins de santé) rapportées volontairement au NCQA [97]. Les indicateurs de qualité des soins de santé pour les utilisateurs d'ADs proposés par le NCQA ont été utilisés dans plusieurs études américaines, canadiennes et québécoises [98, 100-106]. Les quatre indicateurs utilisés sont : i) l'occurrence d'un suivi, ii) la rapidité du suivi, iii) la continuité du suivi par le même médecin et, iv) la fréquence à laquelle ont lieu les visites de suivi [97, 103]. Ces indicateurs concernent surtout la première phase du traitement par AD (phase aiguë), puisque comme mentionné précédemment, c'est lors de cette phase que les risques d'abandon du traitement et d'EIs graves sont plus élevés.

Actuellement au Canada, les quelques renseignements disponibles sur la qualité des soins médicaux prodigués aux utilisateurs d'ADs proviennent majoritairement de questionnaires auto-administrés, comportant des données incertaines au niveau des diagnostics et de l'utilisation des services de santé [98,

106]. Seulement une étude populationnelle évaluant la qualité du suivi médical d'utilisateurs d'ADs adultes au Québec a été recensée dans la littérature [103]. Cette étude de Houle et al. [103] a été réalisée à partir des banques de données administratives de la RAMQ et des données hospitalières Med-Écho. La population à l'étude était composée d'utilisateurs d'ADs de 18 ans et plus, résidant dans le grand Montréal, et ayant eu un nouveau diagnostic de dépression entre avril 2003 et mars 2005 (n=41 375) [103]. L'âge et le sexe du patient, la spécialité du médecin prescripteur ainsi que les caractéristiques médicales du patient (la comorbidité psychiatrique) peuvent influencer la qualité du suivi médical des patients traités par AD [87, 103]. Il a été observé que les patients qui avaient une dépression accompagnée de troubles anxieux avaient un meilleur suivi médical que ceux qui avaient une dépression sans comorbidité psychiatrique [103]. À notre connaissance, au Québec, aucune étude n'a été effectuée pour évaluer la qualité du suivi médical dans la population pédiatrique traitée par AD.

2.4 Résumé des connaissances

Près de 15% des jeunes canadiens souffrent de troubles psychiatriques, représentant au Québec près de 230 000 jeunes de 18 ans et moins. Les troubles qui affectent plus grandement les jeunes sont les troubles anxieux, les troubles du déficit d'attention et la dépression. L'absence de traitement d'une maladie psychiatrique peut entraîner des conséquences graves pour le patient, comme la détérioration des symptômes, l'apparition de maladies psychiatriques concomitantes, et même le suicide. Le taux de suicide étant plus élevé chez les 15 à 19 ans (autant chez les garçons que les filles), il est primordial de prendre en charge rapidement et efficacement les jeunes ayant un trouble mental.

Les ADs représentent souvent l'option pharmacologique privilégiée, même si seule la fluoxétine (pour la dépression et l'anxiété) est approuvée pour la population pédiatrique; l'utilisation des autres ADs étant considérée hors-AMM. Depuis le début des années 2000, les ADs ont fait l'objet de plusieurs mises en garde réglementaires concernant le risque de comportements suicidaires chez les jeunes de 18 ans et moins. La fluoxétine est l'unique AD à ne pas avoir

fait l'objet d'une mise en garde, car c'est le seul à avoir montré un rapport bénéfices-risques plus favorable que le placebo. L'association entre ces mises en garde et les taux de prescription d'ADs a grandement été étudiée. En revanche, une seule étude a évalué l'association entre une mise en garde et le suivi médical de jeunes traités par AD, mais sa validité est compromise par plusieurs limites méthodologiques. L'effet de la mise en garde canadienne sur le suivi médical des jeunes utilisateurs d'ADs du Québec demeure à ce jour peu connu.

Suivant les mises en garde, des guides de pratique clinique présentant des recommandations spécifiques en matière de suivi médical ont été publiés par Cheung et al. [7, 8] et par l'AACAP [9]. Actuellement, l'effet de ces recommandations sur le suivi médical des jeunes traités par AD n'a pas été évalué. De plus, aucune donnée n'est disponible concernant les facteurs pouvant influencer un suivi médical correspondant aux recommandations.

L'utilisation d'ISRSs et de nouveaux ADs chez les jeunes peut potentiellement entraîner des comportements suicidaires. Au Québec, il a été montré que la prescription d'ISRSs et de nouveaux ADs représentait en 2005 entre 50% et 75% des prescriptions totales d'ADs chez les enfants et adolescents, respectivement. Des recommandations en matière de suivi médical (incluant le suivi de l'apparition d'EIs) des jeunes utilisant les ADs ont été émises. Dans une optique de gestion de risque thérapeutique, il importe de déterminer l'association entre la mise en garde canadienne de 2004, ainsi que la publication des guides de pratique clinique en 2007, et le suivi médical de la population pédiatrique traitée par ADs au Québec.

Chapitre 3 – Objectifs de l'étude et hypothèses de recherche

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de ce projet de maîtrise est de déterminer l'association entre les interventions de communication de risque, dont la mise en garde canadienne de 2004 et la publication des guides de pratique clinique en 2007, et le suivi médical de la population pédiatrique traitée par ADs.

3.2 Objectifs spécifiques

1. Caractériser le profil de suivi médical (occurrence et fréquence de visites médicales) chez les enfants (10 à 14 ans) et les adolescents (15 à 19ans), utilisateurs d'ADs, dans les trois mois suivant le début de leur traitement;
2. Déterminer la concordance entre les profils de suivi médical observés pour toute la période de l'étude et les recommandations des guides de pratique clinique;
3. Identifier les facteurs associés à un suivi médical conforme avec les recommandations des guides de pratique clinique;
4. Décrire l'évolution du suivi médical pendant la dernière décennie (de 1998 à 2008), et déterminer l'association entre les interventions de minimisation de risque et les profils de suivi médical observés;
5. Déterminer si, récemment (2008), le suivi médical respecte les recommandations des guides de pratique clinique, pour ainsi déterminer la nécessité d'implanter des interventions supplémentaires.

3.3 Hypothèses de recherche

L'hypothèse de recherche sous-jacente à ce mémoire est que la mise en garde canadienne ainsi que les guides de pratique clinique sont associés à une augmentation du nombre et de la fréquence du suivi médical des jeunes traités par AD.

La seconde hypothèse de recherche est que le suivi médical observé récemment en 2008 respecte les recommandations des guides de pratique clinique (une visite à chaque semaine pendant le 1^{er} mois, aux deux semaines durant le 2^e mois, et une visite durant le 3^e mois).

Chapitre 4 – Méthodologie

Dans ce chapitre est présentée la démarche scientifique qui a été utilisée pour répondre aux objectifs de l'étude. Le plan de l'étude, la population cible et la population à l'étude, les sources de données, les variables dépendantes, indépendantes, et covariables, ainsi que les aspects statistiques et éthiques sont détaillés dans ce chapitre.

4.1 Plan d'étude

Pour répondre aux objectifs cités au Chapitre 3, une étude de cohorte rétrospective (n= 16 995) d'enfants (10 à 14 ans) et d'adolescents (15 à 19 ans) utilisateurs incidents d'ADs a été menée chez les membres du régime public d'assurance médicaments du Québec. Les membres de la cohorte ont été recrutés entre le 1^{er} janvier 1998 au 31 décembre 2008 et tous ont été suivis jusqu'à un maximum de 3 mois après le début de leur traitement par AD.

L'étude a été réalisée à partir des données provenant des banques de services pharmaceutiques et services médicaux de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), ainsi que des fichiers de Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (Med-Écho). Ces banques avaient été acquises pour la réalisation de l'étude : *Relation entre la prise d'antidépresseurs et le risque de comportement suicidaire et de suicides chez les enfants et les adolescents*, qui est financée par les Instituts de Recherche en Santé du Canada dont le chercheur principal est Dr Yola Moride.

➤ Pertinence du plan d'étude

L'utilisation d'une cohorte rétrospective est appropriée puisque nous souhaitons déterminer l'association entre les interventions de communication de risque, dont la mise en garde canadienne de 2004 et la publication des guides de pratique clinique en 2007, et le suivi médical de la population pédiatrique traitée par ADs. Comme mentionné à la section 2.2.3 de la revue de littérature, les cohortes rétrospectives semblent être les mieux adaptées pour évaluer ce type d'intervention. De plus, nous voulions examiner les profils de prise en charge

(nombre de visites au cours des trois premiers mois de traitement) des enfants et adolescents, ainsi que d'identifier les facteurs associées à la prise en charge (spécialité du médecin prescripteur, antécédents médicaux, etc.), ce qui nécessite des données longitudinales. En effet, la cohorte permet de recenser tout nouvel utilisateur d'AD et de le suivre dans le temps [79]. Par ailleurs, le caractère rétrospectif offre l'avantage que tous les événements pertinents à l'étude se sont déjà produits au commencement de l'étude.

4.2 Population cible

Notre population cible est constituée d'enfants (10-14 ans) et adolescents (15-19ans), membres du régime public d'assurance médicaments du Québec, qui débutent un traitement par ADs.

4.3 Sources de données

Le régime public d'assurance médicaments est en place depuis 1997 et est administré par la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ) [107]. C'est un régime gouvernemental offrant une assurance pour les médicaments à tout québécois n'étant pas admissible à un régime privé. Les jeunes inclus dans le régime sont les dépendants de parents couverts par ce régime : les prestataires d'une aide financière de dernier recours, les détenteurs d'un carnet de réclamation et les personnes qui ne sont pas admissibles à un régime privé [107]. Globalement, le régime public inclut environ 364 415 résidents du Québec âgés de moins de 19 ans sur un total de 1 735 307 dans la province (21%) [108].

4.3.1 Banques de données administratives de la Régie de l'assurance-maladie du Québec

Les banques de données de la RAMQ sont composées de trois fichiers : i) le fichier des bénéficiaires, ii) le fichier des services pharmaceutiques, et iii) le fichier des services médicaux.

Fichier des bénéficiaires

Les renseignements contenus dans ce fichier sont de type démographique et comprennent le sexe du bénéficiaire, son âge, sa région de résidence. Pour des raisons de confidentialité, l'âge ou la date de naissance ne sont pas fournis au chercheur. Pour la population pédiatrique, l'âge a été regroupé en tranches de 10-14 ans et 15-19 ans. Dans cette étude, l'âge correspond à celui qu'avait l'enfant au moment où il(elle) a débuté l'AD. La région de résidence est caractérisée en région de CLSC, qui a ensuite été convertie en région rurale, urbaine, métropolitaine à partir d'un algorithme développé dans le cadre d'une étude antérieure [109]. Ce fichier comprend également les périodes de début et de fin d'admissibilité au régime de chaque patient. Cela permet de connaître l'étendue de la (ou des) période(s) pour laquelle (lesquelles) le membre est couvert par le régime public d'assurance médicaments du Québec.

Fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ

Ce fichier est constitué des demandes de remboursement des pharmaciens du Québec concernant toutes les ordonnances délivrées aux patients en externe pour les médicaments couverts par le régime public d'assurance médicaments. Ce fichier ne contient toutefois pas l'information concernant les médicaments achetés en vente libre, ceux délivrés à l'hôpital, ou déboursés directement par le patient. Pour chaque médicament délivré, les données contenues dans ce fichier incluent la classe pharmacologique des médicaments selon la classification de l'*American Hospital Formulary Service* (AHFS), la dénomination commune, la durée prescrite, la quantité délivrée (en unités), la dose par unité, la date de délivrance, la spécialité ainsi que l'identifiant brouillé du prescripteur.

Fichier des services médicaux de la RAMQ

Ce fichier est constitué des demandes de remboursements des médecins du Québec rémunérés à l'acte par la RAMQ pour des services médicaux prodigués en communauté (ex. : CLSC, CSSS, GMF, etc.) ou à l'hôpital. Pour chaque facturation de service, les données suivantes sont consignées : la date du service, le type de service (codes d'acte incluant les psychothérapies si effectuées par un médecin), le type d'établissement (cabinet privé, cabinet public, unité d'urgence, etc.), le diagnostic (selon la Classification Internationale des

Maladies, version 9 (CIM-9), la spécialité du professionnel ainsi que son identifiant brouillé. Les codes diagnostics ne sont cependant pas requis pour le remboursement. Par conséquent, ils sont souvent absents ou, lorsque présents, leur fiabilité peut être questionnable. Ceci constitue une limite de ces banques de données pour les études épidémiologiques.

4.3.2 Banques de données d'hospitalisations Med-Écho

Les fichiers de la banque d'hospitalisations Med-Écho, dont la RAMQ est dépositaire, contiennent des renseignements sur la quasi-totalité des hospitalisations ayant eu lieu dans la majorité des hôpitaux du Québec. Les informations concernent les hospitalisations de courte ou longue durée ainsi que les chirurgies d'un jour. Dans les fichiers Med-Écho se retrouvent pour chaque hospitalisation: le NAM brouillé, la date d'admission et du congé de l'hôpital, la durée du séjour, le diagnostic principal (selon la CIM-9 jusqu'au 31 mars 2006 et CIM-10 depuis), les diagnostics secondaires jusqu'à un maximum de 10, et le lieu de destination du patient suite à son départ (centre hospitalier public de soins prolongés de convalescence, services externes, centre de transition, domicile, etc.).

La liste complète des variables des banques de données de la RAMQ et de Med-Écho disponibles pour la réalisation du projet de recherche se trouve en annexe 3.

4.3.3 Croisement des banques de données

Les informations contenues dans les banques de données décrites ci-dessus ont été croisées grâce au numéro d'assurance maladie (NAM) qui est commun à ces banques et qui demeure inchangé dans le temps. Pour des raisons de confidentialité, le croisement est effectué par la RAMQ et seul l'identifiant brouillé est transmis aux chercheurs. Un tel croisement permet d'obtenir des données longitudinales sur l'acquisition des médicaments, les services médicaux et les hospitalisations à long terme.

4.4 Population à l'étude

La cohorte était composée d'un échantillon aléatoire d'enfants (10 à 14 ans) et d'adolescents (15 à 19 ans), membres du régime public d'assurance médicaments du Québec, qui étaient utilisateurs incidents d'AD entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2008 (n=16 995). Les critères de définition de l'utilisation incidente sont décrits dans la section ci-dessous.

4.4.1 Critères d'admissibilité

Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient être : i. âgés entre 10 et 19 ans à la date de début de traitement par ADs, ii. membres du régime public d'assurance médicaments depuis au moins un an avant la date index et trois mois après et iii. utilisateurs incidents d'ADs. L'utilisation incidente d'AD a été définie comme étant l'absence de délivrance d'AD durant au moins un an avant la date du traitement courant. Finalement, les jeunes inclus dans la cohorte ne devaient pas avoir été hospitalisés durant le mois précédant la date index. Ce dernier critère a été appliqué afin d'éviter un mauvais classement de la date de début de traitement puisque celui-ci aurait pu être initié à l'hôpital.

4.4.2 Événement d'entrée dans la cohorte

L'événement définissant l'entrée dans la cohorte est celui du début du traitement par AD. La date d'entrée correspond à la date index.

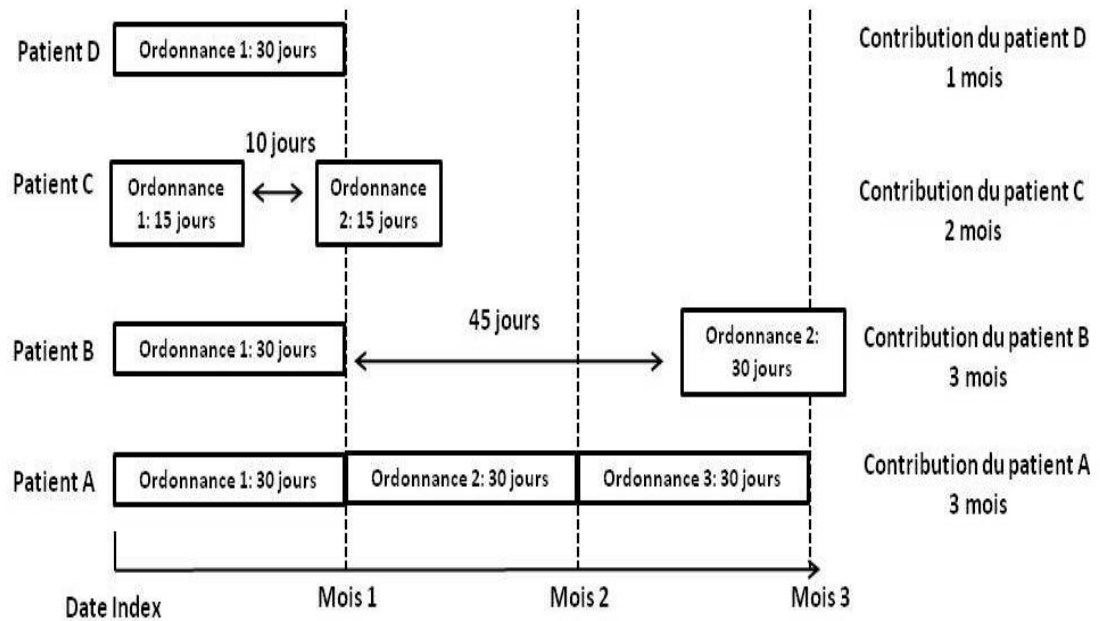
4.4.3 Durée de suivi

Chaque jeune a été suivi pour une période maximale de trois mois après la date index, puisque l'étude cible les recommandations pendant la phase aiguë de traitement (trois premiers mois), considérée comme étant la période critique pour la survenue de comportements suicidaires.

Les membres de la cohorte ayant eu plusieurs épisodes de traitement pendant la période de l'étude (1998-2008) ont pu réintégrer la cohorte à plus d'une reprise, c'est-à-dire avoir plus d'une date index. Toutefois, ils devaient toujours respecter la condition d'être utilisateur incident (au moins un an sans avoir eu de prescription d'AD entre la fin d'un traitement et le début d'un suivant).

Chaque patient a été suivi jusqu'au premier des événements suivants : i. le jeune a eu 20 ans, ii. hospitalisation dans les trois premiers mois, iii. décès, iv. fin du traitement par AD, v. fin de la période d'étude (31 décembre 2008). Une fin de traitement survient lorsque la date de fin de traitement est inférieure à la date index plus trois mois. La date de fin de traitement a été estimée à partir de la date de délivrance de la dernière ordonnance et la durée prescrite, qui sont deux variables incluses dans la banque de données des ordonnances. Nous n'avons pas considéré comme étant une fin de traitement les cas où il y avait un intervalle de temps entre la date prévue de la nouvelle ordonnance (renouvellement de la dernière ordonnance) et la date réelle de celle-ci. La figure 1 schématise les exemples suivants : le patient A représente le cas où un patient a reçu trois ordonnances de 30 jours durant les trois mois de suivi et n'a ainsi pas eu de fin de traitement. Le patient B ayant eu une première ordonnance de 30 jours et un renouvellement de cette ordonnance (2^e ordonnance) après un intervalle de 45 jours n'a pas été considéré comme ayant arrêté son traitement. Le patient C a eu deux ordonnances de 15 jours au cours du premier mois. La dernière ordonnance s'échelonne sur le deuxième mois. Le patient C a été censuré après le deuxième mois et a contribué 2 mois de suivi. Finalement, le patient D a eu une première ordonnance de 30 jours sans avoir de renouvellement par la suite (durant les deux mois suivants). Il a donc été censuré après le 1^{er} mois (le patient a contribué 1 mois de suivi).

Figure 2. Règles de décision pour la durée de suivi des patients dans la cohorte



4.5 Définitions des variables

4.5.1 Variables dépendantes

L'occurrence et la fréquence des visites médicales pendant les trois premiers mois de traitement sont deux indicateurs de la qualité du suivi médical proposés par le *National Committee for Quality Assurance* (NCQA). Comme discuté à la section 2.3.4, l'utilisation d'indicateurs de la qualité du suivi médical permet de caractériser le suivi et de déterminer son évolution dans le temps [97]. L'occurrence et la fréquence des visites médicales durant les trois mois suivant l'initiation d'un AD sont les variables dépendantes principales, et sont toutes deux caractérisées à partir d'une variable dichotomique (conforme ou non conforme aux recommandations).

Un service médical facturé en ambulatoire par un psychiatre, un pédiatre, un omnipraticien ou un neurologue a été considéré comme une visite médicale de suivi potentielle, peu importe qu'il s'agisse du prescripteur initial ou non. La spécialité des médecins était disponible dans le fichier des services médicaux (variable : Spécialité du professionnel). Les services facturés par d'autres spécialistes n'ont pas été considérés comme étant des opportunités de visites de

suivi. Les quatre spécialistes retenus ont été identifiés dans une étude précédente comme étant les quatre plus grands prescripteurs d'AD chez les jeunes au Québec [10]. Par ailleurs, ce sont les quatre médecins impliqués dans les diverses lignes de services du plan d'action en santé mentale du MSSS (omnipraticien et pédiatre en 1^{ere} ligne, neurologue et psychiatre en 2^e et 3^e lignes).

En nous basant sur les indicateurs de la qualité du suivi médical proposés par le NCQA, nous avons défini l'occurrence d'un suivi médical comme la présence d'au moins une visite médicale pendant les trois mois suivant l'initiation du traitement. Aucune restriction au niveau du moment de la visite n'était imposée; la survenue d'une visite pouvait avoir lieu à n'importe quel moment à l'intérieur des trois premiers mois de traitement. Pour les patients censurés avant la fin du suivi de 3 mois, l'occurrence a été définie comme au moins une visite pendant la durée de leur suivi dans la cohorte. La fréquence d'un suivi médical a été définie comme étant au moins une visite médicale pendant chacun des trois mois de suivi. Les patients qui ont été censurés avant la fin du suivi ont été exclus des analyses concernant la fréquence.

Pour déterminer la concordance entre les profils de suivi médical observés pour toute la période de l'étude et les recommandations des guides de pratique clinique nous avons utilisé la définition de suivi médical conforme suivante : avoir un minimum d'une visite médicale par mois au cours des trois mois suivant l'initiation de l'AD. Puisque les recommandations de suivi médical ne sont parues qu'en novembre 2007, il n'était pas attendu d'observer le nombre de visites à la fréquence requise avant la publication des guides de pratique clinique. La période de l'étude s'échelonnant en majeure partie avant la publication des guides, il n'aurait pas été justifié d'utiliser les critères exacts des recommandations (4 visites hebdomadaires durant le premier mois, 2 visites bimensuelles durant le deuxième mois et une visite mensuelle au troisième mois) pour évaluer le suivi médical pour cette période.

Afin de déterminer si des interventions de minimisation de risque complémentaires devraient être envisagées, l'adéquation du suivi médical en 2008 a été déterminée. Les critères exacts des recommandations publiées ont été utilisés. Pour cette période (l'année 2008), il était attendu d'observer le nombre de visites à la fréquence recommandée dans les guides, puisque la publication

des guides avait eu lieu. Il était donc approprié d'utiliser les critères exacts des recommandations pour évaluer dans quelles proportions les recommandations étaient suivies par les médecins pour cette période. Alors, pour être considéré comme ayant reçu un suivi médical en 2008 concordant avec les recommandations, un patient devait avoir reçu au minimum une visite par semaine durant le premier mois, une visite aux deux semaines durant le deuxième mois et une visite mensuelle au troisième mois.

4.5.2 Variables indépendantes

Les variables indépendantes principales de l'étude sont l'exposition à la mise en garde de mai 2004 et l'exposition aux recommandations des guides de pratique clinique de novembre 2007. Sachant que la période de l'étude s'étend de 1998 à 2008, cela ne nous offre qu'une seule année de données après la publication des guides de pratique clinique de 2007. Toutefois, plusieurs interventions de minimisation de risque ont été implantées avant la publication des guides de pratique (voir la figure 2 de la section 2.2.2 de la revue de littérature) ; la première étant en 2004 et la dernière en 2007. Par conséquent, le contenu des recommandations incluses dans les guides devrait déjà être connu des professionnels de la santé. Par ailleurs, Wilkinson et al. [110] ont montré que plusieurs interventions de minimisation de risque étaient requises pour engendrer un changement de pratique. Dans cette optique, il semblait raisonnable de s'attendre à un changement au niveau du suivi médical des jeunes traités par ADs suite à la publication des guides, et justifier d'inclure la variable indépendante d'exposition aux recommandations des guides de pratique clinique de novembre 2007. Néanmoins, cet élément est également discuté dans la section 6.2.2 Limites.

L'exposition à chacune des interventions a été déterminée à l'aide de la date index des patients. Un patient a été considéré exposé à une intervention, lorsque sa date index survenait après la date de publication de l'intervention et non-exposé, lorsque sa date index était avant la date de publication de l'intervention. Puisqu'il y a deux interventions, il est possible qu'un patient ait été exposé aux deux interventions ou à une seule, dépendamment du moment où se situe sa date index. Les patients dont la date index était dans le mois où l'intervention a été publiée ont été exclus des analyses visant à déterminer

l'association entre cette intervention et le suivi conforme. Ainsi, un patient dont la date index était en mai 2004 a été exclu des analyses visant à déterminer l'association entre la mise en garde de mai 2004 et le suivi concordant des jeunes.

4.5.3 Covariables

Les covariables pouvant influencer le suivi médical d'un patient incluaient : les caractéristiques des patients, les caractéristiques du prescripteur et les caractéristiques du traitement.

➤ **Caractéristiques du patient**

Elles incluent deux groupes de variables : les variables sociodémographiques et les antécédents médicaux du patient.

Variables sociodémographiques

Elles comprennent le sexe (M ou F), la catégorie d'âge à la date index (10 à 14 ans et 15 à 19 ans) et la région de résidence (métropolitaine, urbaine ou rurale). La région de résidence a été identifiée à l'aide de la variable «Territoire CLSC» de résidence du bénéficiaire contenue dans le fichier des services médicaux de la RAMQ, en utilisant les deux premiers chiffres de cette variable. En effet, ces chiffres correspondent à la région administrative à laquelle appartient le CLSC où le service médical a été rendu. C'est à l'aide de la classification régionale de l'Institut de la statistique du Québec et des définitions de régions métropolitaine, urbaine et rurale, fournies par Statistique Canada, que nous avons identifié et créé les régions de résidence des patients [111, 112] .

Antécédents médicaux du patient

Les antécédents médicaux suivants ont été mesurés sur une période de un an avant l'entrée dans la cohorte et comprennent : antécédents psychiatriques, antécédents d'hospitalisation, nombre de maladie(s) chronique(s) et nombre de visites médicales.

Les antécédents psychiatriques sont composés de huit variables dichotomiques (présence/absence) représentant huit troubles mentaux les plus prévalents chez les jeunes (abus de substance et d'alcool, troubles anxieux,

dépression, psychose, schizophrénie, TDA ou TDAH, trouble alimentaire, autres troubles psychiatriques) [2, 34]. Ces antécédents psychiatriques ne sont pas mutuellement exclusifs, c'est-à-dire qu'un patient qui a un antécédent de dépression peut aussi avoir un antécédent de TDAH, un patient ayant un antécédent de schizophrénie peut aussi avoir un antécédent de troubles anxieux, etc.

Afin de s'assurer d'identifier le mieux possible toute personne présentant un trouble psychiatrique, nous avons utilisé deux variables disponibles dans les bases de données de la RAMQ : la classe AHFS des médicaments utilisés pour traiter la maladie (fichier des services pharmaceutiques) et le code diagnostic (CIM-9) lié à la maladie (fichier des services médicaux). Un patient a été catégorisé comme ayant la maladie s'il a eu au moins une ordonnance pour la classe AHFS indiquée, et/ou au moins un diagnostic lié à la maladie au cours de l'année précédant la date index. Le tableau 6 présente la liste des différents codes utilisés pour identifier la présence de chacun des huit troubles.

Puisque le critère d'inclusion principal à l'étude était l'absence d'ordonnance d'AD dans l'année précédant la date index, aucun antécédent de maladie psychiatrique n'a pu être identifié à partir de la classe AHFS des AD. Seul le diagnostic (code CIM-9) a été utilisé pour identifier la dépression. L'utilisation de la classe AHFS et du code CIM-9 a permis de faire la distinction entre deux troubles pour lesquels la même classe de médicament est prescrite (ex. : les antipsychotiques peuvent être prescrit pour une psychose ou pour une schizophrénie, mais les codes diagnostics des deux troubles sont différents). Certains troubles ont été identifiés seulement par la présence de codes CIM-9, puisque le trouble psychiatrique ne nécessitait pas un traitement pharmacologique, par exemple les troubles alimentaires [38]. Dans d'autres cas, seule la classe AHFS a été utilisée pour identifier la maladie, car aucun code diagnostic n'était présent au fichier des services médicaux du patient. La RAMQ ne rémunère les professionnels de la santé qu'à partir des codes d'actes et non selon les codes diagnostics (sauf exceptions prévues aux ententes). Par conséquent, le code diagnostic est souvent manquant [107].

Tableau 6. Définition des variables caractérisant les antécédents psychiatriques

	Définition	
	Classe AHFS et/ou Code CIM-9	
	Classe AHFS*	Code CIM-9**
Dépression	282800 (autres psychotropes)	296.0 à 296.9 300.4 309.0, 309.1 311.9
Troubles anxieux	282400, 282404, 282408, 282492 (anxiolytiques)	300.0 à 300.3, 300.5 à 300.9
TDAH ou TDA	282000, 282004, 282092 (stimulants)	314.0 à 314.9
Troubles alimentaires	Aucun traitement médical associé à des bénéfices	307.1 ou 307.5
Schizophrénie	281600, 281608, 281612 (psychotropes)	295.0 à 295.9
Psychose	281600, 281608, 281612 (psychotropes)	290.0 à 290.9, 293.0 à 294.9, 297.0 à 297.3, 297.8, 297.9, 298.0 à 298.9
Abus d'alcool et/ou de substance (AAS)	280808 (agoniste des opiacés), 281000 (antidotes narcotiques)	291.0 à 292.9, 303.9 à 305.9
Autres troubles psychiatriques	280000 (médicament du SNC) 280404 (barbituriques), 281200, 281204, 281208, 281220, 281292 (anticonvulsivants), 283200, 283228, 283292 (antimigraineux), 289200 (médicaments du SNC divers)	299.0 (autisme), 301.0 à 301.9 (troubles de la personnalité), 302.0 à 302.9 (troubles liés à la sexualité), 306.0 à 306.9 (troubles divers d'origine psychique), 307.0, 307.2 à 307.4, 307.7 à 307.9 (troubles divers) 308.0 à 308.4, 308.9 (troubles affectifs réactionnels), 309.2 à 309.9 (troubles d'adaptation), 312.0 à 313.9 (troubles de la conduite), 315.0 à 319.9 (troubles du développement) 345.0 à 345.9 (trouble épileptique) 346.0 à 346.2, 346.8, 346.9 (migraines)

* Dans la banque des services pharmaceutiques RAMQ, au moins une délivrance dans l'année précédant la date index

** Dans la banque des services médicaux RAMQ, au moins une facturation avec le code diagnostique dans l'année précédant la date index

La présence ou l'absence d'hospitalisation dans l'année précédant la date index a été déterminée à partir des données Med-Echo. Les hospitalisations excluent celles qui ont eu lieu durant le mois précédant la date index, puisque ceci constitue un des critères d'exclusion de l'étude.

Le nombre de maladies chroniques a été divisé en quatre catégories (absence de maladie, une maladie, deux maladies, et trois maladies et plus). Le nombre de maladies a été comptabilisé à partir du *Paediatric chronic disease score* (PCDS) pour identifier les maladies reconnues pour toucher plus fréquemment les enfants et adolescents. Le PCDS est une adaptation spécifique du *Chronic Disease Score* à la population pédiatrique. Il a été validé par Fishman et al. [113] en 1999, et depuis il a été utilisé dans plusieurs études portant sur la population pédiatrique [114, 115]. Nous l'avons ici adapté aux médicaments et données de la RAMQ. Chacune des maladies chroniques a été identifiée grâce à la classe AHFS des médicaments correspondant aux diverses maladies chroniques. Un patient est catégorisé comme ayant la maladie s'il a eu au moins une ordonnance pour la classe AHFS du médicament utilisé pour traiter la maladie. Dans le cas de l'eczéma, nous avons dû utiliser le code de forme du produit afin de faire une distinction entre l'eczéma et les troubles gastro-intestinaux, identifiés à l'aide de l'utilisation de corticostéroïdes. Les médicaments correspondant aux troubles psychiatriques ont été exclus de cette catégorie, puisqu'une catégorie spécifique à la condition psychiatrique a été créée. Le tableau 7 détaille les codes AHFS utilisés pour identifier la présence de chacune des maladies.

Tableau 7. Définition des maladies chroniques

	Classe AHFS (au moins 1 délivrance dans l'année)
Acné	840404 (antibactériens) 841600 (stimulants croissance et prolifération cellulaire) 842800 (kératolytiques)
Asthme et/ou allergie	121200,121204, 121208,121212 (sympathomimétiques) 481024 (antagoniste des récepteurs des leucotriènes) 484800 (vasodilatateurs) 489200 (autres médicaments des voies respiratoires) 520200 (antiallergiques O.R.L.O) 520800, 520808 (anti-inflammatoire O.R.L.O)
Cancer	100000 (antinéoplasiques)
Diabète	682000, 682002, 682004, 682005, 682008, 682012, 682016, 682020, 682028 ou 682092 (antidiabétiques)
Déficience en hormone de croissance	683000, 683004 ou 683008 (agonistes et antagonistes de la somatotrophine)
Déficience hypophysaire	682800 (hormones hypophysaires)
Eczéma	680400 (corticostéroïdes) + CODE DE FORME : 00667, 01653, 01682, 04292, 05191(crèmes ou pommades topiques)
Fibrose kystique	081218, 082200 (quinolones) 440000 (enzymes) 441000 (inhibiteurs d'enzymes)
Immunodéficience Maladie cardiovasculaire	800000, 800400, 800800 ou 801200 (agents immunisants) 240000 (médicaments cardiovasculaires) 240400, 240404, 240408, 240440, 240492 (cardiotropes) 240600, 240604, 240605, 240606, 240608, 240692 (hypoliopémiants) 240800, 240816, 240820, 240844, 240892 (antihypertenseurs) 241200, 241208, 241212, 241292 (vasodilatateurs) 241600 (sclérosants) 242000 (bloquants alpha-adrénergiques) 242400 (bloquant bêta-adrénergiques) 242800, 242808, 242892 (bloquant du canal calcique) 243200, 243204, 243208, 243220 ou 243240 (inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone)
Maladie rénale	402800,402804, 402808, 402810, 402812, 402816, 402820, 402824, 402892 (diurétiques)
Maladie rhumatologique	600000 (sels d'or)
Trouble gastro-intestinal	081220, 082400 (sulfamidés) 562800, 562812, 562836 (antiulcéreux et supprimeurs de l'acide) 563600 (anti-inflammatoires gastro-intestinaux) 564000, 569200 (divers gastro-intestinaux) 680400 (corticostéroïdes)

Le nombre de visites médicales dans l'année précédant la date index a été comptabilisé à partir du fichier des services médicaux. Aucune restriction au niveau de la spécialité du médecin n'a été imposée. L'ensemble des visites qu'un patient a eues a ensuite été classé selon quatre catégories : 0 visite, 1 à 4 visites, 5 à 9 visites, ou 10 visites et plus.

➤ **Caractéristiques du prescripteur**

La spécialité du prescripteur est disponible directement dans les fichiers des services pharmaceutiques (variable : Spécialité du prescripteur). Les spécialistes autres que les omnipraticiens, pédiatres, neurologues et psychiatres ont été regroupés sous la catégorie « Autres ».

➤ **Caractéristiques du traitement**

Le type d'AD prescrit à la date index a été déterminé à partir des dénominations communes disponibles dans le fichier des services pharmaceutiques pour la classe AHFS des AD (28.16.04). Les produits ont été catégorisés comme suit : fluoxétine, ISRS (autre que fluoxétine), ADT, autres (incluant les ISRN, ISRD, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou norépinephrine et inhibiteur des récepteurs alpha-2) ou prescription multiple. La fluoxétine n'a pas été incluse dans la classe des ISRS, puisque la fluoxétine est le seul ISRS à ne pas avoir fait l'objet de la mise en garde en mai 2004 et qu'elle est le seul AD approuvé chez les jeunes. Par conséquent, elle a été considérée à part. Tout patient ayant reçu une délivrance de deux ADs différents ou plus à la date index a été classé dans la catégorie prescription multiple. Le tableau 8 identifie les dénominations communes utilisées pour identifier chaque classe d'AD.

Tableau 8. Identification des classes d'antidépresseurs

Classe d'AD	Médicaments et dénomination commune
Fluoxétine	Fuoxétine : 45504
ISRS (excluant la fluoxétine)	<ul style="list-style-type: none">- Fluvoxamine : 45633- Paroxétine : 47061- Sertraline : 45630- Citalopram : 47317- Escitalopram : 47553
ATD	<ul style="list-style-type: none">- Clomipramine : 14781- Désipramine : 02522- Imipramine : 04784- Trimipramine : 09906- Amitriptyline : 00429 ou 00442- Doxépine : 03198- Nortriptyline : 06578
Autres	<p><u>IMAO</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Moclobémide : 46427 ou 47005- Phénelzine : 07280- Tranylcypromine : 09698 <p><u>IRSN</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Venfalaxine : 47118- Duloxétine : 47714- Atomoxétine : 47547 <p><u>ISRD</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Bupropion : 47285 <p><u>Inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou de la norépinephrine</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Néfazodone : 46235 ou 47093- Trazodone : 43137 <p><u>Autres agents</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Maprotilide : 37443- Mirtazapine : 47408- I-tryptophane : 42058
Prescription multiple	Avoir deux prescriptions d'ADs différents ou plus à la date index

4.6 Analyses statistiques

D'abord, des analyses descriptives ont été effectuées afin de décrire la cohorte de jeunes utilisateurs d'ADs. Puisque les diverses variables de l'étude étaient dichotomiques ou catégorielles, des proportions ont été utilisées. Les différences entre les enfants (10 à 14 ans) et les adolescents (15 à 19 ans) ont été déterminées à partir d'analyses bivariées (test de chi-carré (χ^2) avec un seuil de signification de 0.05). Pour la suite, les analyses ont été stratifiées selon les deux groupes d'âge (enfants : 10 à 14 ans, et adolescents : 15 à 19 ans).

L'occurrence d'un suivi médical au cours des trois mois suivant l'initiation d'un AD a été mesurée et est présentée comme un pourcentage de patients ayant observé le critère d'occurrence (décrit à la section 4.5.1). Pour chaque patient, le mois auquel a eu lieu la première visite médicale de suivi a aussi été déterminé. Par la suite, la fréquence du suivi médical a été déterminée en mesurant le pourcentage de patients ayant reçu au moins une visite médicale de suivi mensuelle durant les trois premiers mois du traitement. Ce pourcentage de patients représente la proportion d'enfants et adolescents ayant reçu un suivi médical conforme aux recommandations.

Les facteurs potentiellement associés à un suivi médical conforme aux recommandations ont été identifiés. Ces analyses n'incluent que les patients qui ont été suivis 3 mois (puisque la définition de suivi conforme nécessite des observations à chacun des 3 mois). Sont donc exclus les patients qui ont été censurés pendant le suivi. Les facteurs potentiellement associés ont d'abord été identifiés à l'aide d'analyses bivariées. Les variables statistiquement significatives aux analyses bivariées ont ensuite été incluses dans des analyses multivariées. Le seuil de signification des analyses bivariées était établi à 0.20. L'association entre chacune des variables indépendantes et un suivi conforme aux recommandations a été mesurée par une régression logistique multivariée en ajustant pour les autres covariables. Un modèle de régression logistique a été créé pour chaque groupe d'âge (10-14; 15-19). Afin de contrôler pour tous les facteurs de confusion, nous avons utilisé la méthode de régression pas-à-pas descendante, qui consiste à entrer toutes les variables dans le modèle et à retirer une à une les variables non significatives. Les facteurs inclus dans le modèle

final sont les variables qui ont entraîné une augmentation ou une diminution significative de la probabilité d'avoir un suivi conforme aux recommandations. Le seuil de signification des analyses multivariées était de 0.05.

Dans le modèle d'identification principal des visites qui a été utilisé pour répondre aux objectifs de l'étude, une visite médicale de suivi potentielle correspondait à un service médical facturé en ambulatoire par un psychiatre, un pédiatre, un omnipraticien ou un neurologue. Pour décrire le profil des médecins ayant effectué le suivi, deux autres modèles d'identification des visites ont été utilisés. Un premier modèle définissait une visite médicale potentielle comme un service médical facturé en ambulatoire par le même médecin ayant prescrit l'AD initial. Le second modèle d'identification définissait une visite comme un service médical facturé en ambulatoire par un médecin de la même spécialité que le médecin prescripteur. L'occurrence et la fréquence des visites médicales pendant les trois premiers mois de traitement ont été calculées pour les deux autres modèles d'identification des visites (même médecin prescripteur et un médecin de la même spécialité que le prescripteur initial), et comparées avec les résultats du modèle principal. Aussi, les proportions de jeunes ayant été référés à un médecin d'une autre spécialité a été déterminé. Ensuite, la spécialité du ou des médecins vers qui le patient a été référé, a été identifiée.

Afin de décrire l'évolution du suivi médical conforme aux recommandations, les proportions annuelles d'enfants et d'adolescents ayant eu au moins une visite mensuelle durant les trois premiers mois ont été calculées. Ensuite, un graphique de tendance a été créé pour chaque catégorie d'âge. L'association entre les interventions de minimisation de risque (IMRs) et le suivi médical conforme aux recommandations a été déterminée en comparant les proportions de suivi médical conforme avant et après chaque intervention. Nous avons aussi mesuré l'association à l'aide d'un modèle de régression logistique multivariée. À l'origine, des analyses par séries chronologiques segmentées avaient été considérées, car tel qu'il a été mentionné à la section 2.2.3, cette méthode analytique est la plus utilisée dans la littérature pour déterminer l'effet des IMRs chez les jeunes utilisateurs d'ADs. Cependant, il n'a pas été possible d'utiliser ce type d'analyse puisque nous ne respectons pas les critères suivants :

avoir un entre 100 à 1000 patients par point d'observation (ex. : mensuel), et un minimum de 12 points d'observation avant et après chaque intervention [116].

La nécessité d'implanter des interventions de minimisation de risque supplémentaires a été évaluée en mesurant l'adéquation du suivi médical pendant la dernière année à l'étude (2008). D'abord, les proportions d'enfants et adolescents ayant reçu au moins 7 visites médicales au cours des trois mois de suivi ont été calculées. Ensuite, pour chacun des trois mois de suivi, les proportions de jeunes ayant eu les visites médicales à la fréquence recommandée (ex : pour le mois 1, avoir eu au moins quatre visites hebdomadaires) ont été mesurées. Finalement, le pourcentage de patients ayant reçu toutes les sept visites à la fréquence recommandée (quatre visites hebdomadaires durant le mois 1, deux visites bimensuelles dans le mois 2, et une visite mensuelle dans le mois 3) a été calculé pour les enfants et adolescents séparément. Pour cette section des analyses, les patients qui ont été censurés avant la fin des trois mois de suivi ont été exclus.

Toutes les analyses statistiques ont été menées avec le logiciel SAS® version 9.2 (SAS Institute inc. NC, É.-U.).

4.7 Calcul de puissance statistique

Considérant que le régime public d'assurance médicaments couvrait en 2004 environ 453 685 jeunes de moins de 18 ans et que l'incidence d'utilisation d'AD annuelle est de 19.1/1000, nous avons estimé qu'il y aura environ 8 665 nouveaux utilisateurs d'AD chaque année. Puisqu'aucune étude évaluant le suivi médical des jeunes (19 ans et moins) utilisateurs d'AD au Québec n'avait été réalisée auparavant, nous avons basé nos calculs sur les résultats d'une étude réalisée dans la population adulte (Houle et al., 2010). Les résultats de cette étude concernant les proportions de suivi médical optimal variaient entre 48% et 59% [103]. En supposant que, chez les jeunes, la proportion de suivi médical conforme aux recommandations est du même ordre que celle chez l'adulte, nous pourrions détecter un rapport de cote (RC) variant de 0.85 (si la proportion est de 48%) à 2.07 (si la proportion est de 59%), avec une puissance statistique de 0.80 et une erreur de 1^{ère} espèce de 0.05.

4.8 Considérations éthiques

Toutes les données utilisées pour la réalisation de cette étude sont et demeureront confidentielles. Les identifiants des patients et des prescripteurs ont été anonymisés par la RAMQ, et seuls des identifiants brouillés ont été transmis pour les fins de cette recherche. Le projet a obtenu l'approbation du comité d'éthique du CHUM (certificat présenté à l'annexe 4).

Chapitre 5 – Résultats

Les résultats du présent mémoire sont présentés en deux sections réparties selon les objectifs de l'étude. La section 5.1 concerne les résultats sur les profils de prise en charge et facteurs associés. Ces résultats se rapportent aux quatre premiers objectifs de l'étude, qui étaient de : i. caractériser le profil de suivi médical (occurrence et fréquence de visites médicales) chez les enfants (10 à 14 ans) et les adolescents (15 à 19ans), utilisateurs d'ADs, dans les trois mois suivant le début de leur traitement, ii. déterminer la concordance entre les profils de suivi médical observés pour toute la période de l'étude et les recommandations des guides de pratique clinique, iii. identifier les facteurs associés à un suivi médical conforme avec les recommandations des guides de pratique clinique, et iv. décrire l'évolution du suivi médical pendant la dernière décennie (de 1998 à 2008), et v. déterminer l'association entre les interventions de minimisation de risque et les profils de suivi médical observés. Les résultats de ces objectifs sont présentés sous la forme d'une publication scientifique. La section 5.2 présente les résultats complémentaires répondant au dernier objectif de l'étude, qui était de déterminer si, récemment (2008), le suivi médical respectait les recommandations des guides de pratique clinique, pour ainsi déterminer la nécessité d'implanter des interventions supplémentaires.

5.1 Article: Effectiveness of risk communication interventions on the medical follow-up of youth treated with antidepressants

L'article qui suit présente les profils de suivi médical (occurrence et fréquence) des jeunes nouveaux utilisateurs d'ADs au Québec entre 1998 et 2008, les facteurs influençant la probabilité d'avoir un suivi médical conforme aux recommandations, ainsi que l'association entre les IMRs et le suivi médical conforme. Tel que mentionné à la section 3.2, l'hypothèse de recherche sous-jacente à cette section du mémoire est que la mise en garde canadienne ainsi que les guides de pratique clinique sont associés à une augmentation du nombre et de la fréquence du suivi médical des jeunes traités par AD. L'article a été soumis au journal *Psychiatry Research*.

Effectiveness of risk communication interventions on the medical follow-up of youth treated with antidepressants

Anne-Marie Cloutier^{1,2}, Brian Greenfield³, Annie Lavoie¹, Larry D. Lynd⁴, Marie Tournier⁵, Marie-Josée Brabant¹, Yola Moride^{1,2*}

1. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Canada
2. Research center, University of Montreal Hospital Center (CRCHUM), Montreal, Canada
3. Department of Psychiatry, Montreal Children Hospital, Montreal, Canada
4. Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, Vancouver, Canada
5. Université de Bordeaux, INSERM U657, F-33000 Bordeaux, France

Short title

Medical follow-up of youth treated with antidepressants

Abbreviations

AD: Antidepressant

FDA: Food and Drug Administration

RAMQ: Régie de l'Assurance Maladie du Québec

ICD: International Classification of Diseases

GP: General practitioner

SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor

USA: United-States of America

Abstract

Background

Following reports of a potential association between antidepressants (ADs) and suicidal behaviour in youth, warnings were issued in May 2004, and recommendations on follow-up visits were published in November 2007. The association between these interventions and the medical follow-up of youth treated with ADs remains poorly examined.

Objective

To assess the association between the communication interventions and the medical follow-up of children (age 10-14) and adolescents (age 15-19) who initiate an AD treatment.

Methods

A retrospective cohort study (1998-2008) was conducted among youth members of the Quebec public drug plan. Study outcomes consisted of occurrence and frequency of medical visits in the first 3 months of treatment. The association between each of the interventions and follow-up practices concordant with recommendations was determined through multivariate logistic regression analysis.

Results

The cohort included 4,576 children (age 10-14) and 12,419 adolescents (age 15-19). Two thirds of both children and adolescents had at least one visit during the first trimester of treatment, but only 20% had a frequency of at least one visit per month. The occurrence and frequency of visits did not change after the warning nor the publication of the guidelines.

Conclusion

The observed frequency of medical visits is substantially lower than that recommended in the guidelines, even when accounting for potential follow-up by health care professionals other than physicians, which are not recorded in claims database. Further interventions to increase occurrence and monthly frequency should be envisaged.

Keywords

Children; Adolescents; Antidepressants; Risk communication; Practice guidelines; Medical follow-up

1. Introduction

Antidepressants (ADs) are the mainstay pharmacotherapy for anxiety and depression disorders, especially since the introduction of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) [1, 2]. According to the Canadian and American labels for these products, fluoxetine is the only product approved for use in paediatric patients with depression or generalized anxiety; prescription of all other ADs being considered off-label. However, in 2005, fluoxetine accounted for only 8.6% and 5.3% of AD prescriptions filled by children (10-14 yrs) and adolescents (15-19 yrs), respectively [3].

Such off-label use is worrying considering that the safety of these products in the paediatric population is controversial, especially given the reports of a potential link between ADs and suicidal behaviour [4, 5]. In Canada, AD manufacturers issued a warning in May 2004 regarding the potential risk of suicidal behaviour in youth [6-9]. For every class of ADs, a substantial decrease in dispensing rate was observed following this intervention [3].

Subsequent to warnings regarding the risk of suicidal behaviour, new American guidelines for youth with depressive disorders with specific follow-up recommendations were developed and published in November 2007 [16-18]. In these guidelines, recommendations state that follow-up should consist of a minimum of one visit per week during the first month, followed by biweekly visits in the second month, and 1 visit during the third month [10-12].

According to a previous study, risk communication (FDA advisory) on patterns of medical follow-up did not have an effect on observed number of visits [13]. However, this study had some methodological limitations, including absence of adjustment for confounding variables, restriction of the study population to users of AD with depression, while it is known that ADs are largely used for other indications such as anxiety.

Our primary objective was to evaluate the associations between the Canadian warning of May 2004 and the American guidelines of November 2007, and the medical follow-up of youth treated with ADs. Specifically, our study aimed to: i. determine the occurrence and frequency of medical visits following the initiation

of an AD in youth, and then compare the observed patterns with those of the recommendations for the entire study period; ii. identify the factors influencing the probability of receiving a medical follow-up and; iii. describe trends over time of medical follow-up and assessing the association between the risk communications and the observed trends.

2. Methods

2.1 Study design

A retrospective cohort study of children (age 10-14) and adolescents (age 15-19) who were members of the Quebec public drug program and who initiated an AD treatment was conducted. Occurrence and frequency of medical encounters during the first three months of treatment were the main study outcomes. The association with the communication interventions was assessed through comparing the proportion of follow-up visits in the period before and after their publications.

2.2 Data sources

Medical care coverage is universal in Quebec, i.e. all residents are covered regardless of age or income, through the public program. Conversely, drug coverage is either through public or private programs. Youth covered by the Quebec public drug program are dependents of residents of the province who do not have access to a private drug coverage program through their workplace, or who are welfare recipients. They account for approximately 21% of youth in the province [3].

Four databases were used to conduct the study: 1. RAMQ prescription claims database, 2. RAMQ medical services database, 3. RAMQ beneficiaries' database, and 4. Med-Echo hospital discharge database. These databases have been linked through the health insurance number which is unique for each patient and remains unchanged over time.

The RAMQ prescription claims database includes the following information on each dispensing: drug name, class, prescribed duration, dose, date of dispensing, and prescriber's specialty. Drugs acquired over-the-counter, not included in the

provincial drug formulary or dispensed in-hospital are not recorded in the RAMQ prescription database.

All medical services rendered in an inpatient, outpatient, or emergency department that are billed on a fee-for-service basis are recorded in the RAMQ medical services database. Among the data included in this database are: date of service, physician's specialty, diagnosis (ICD-9 classification), type and location of service (private practice, inpatient, etc.). In addition, through the beneficiaries' database, data on age group, gender, and region of residence are available.

The Quebec Ministry of Health records discharges from the majority of hospitals in the Med-Echo database. Dates of admission and discharge are recorded as well as the main diagnosis and up to 10 secondary diagnoses (ICD-10 coding since 2006).

2.3 Study Population

The study cohort consisted of all children (age 10-14) and adolescents (age 15-19) who were members of the Quebec public drug program and who started a new AD treatment between 1st January 1998 and 31st December 2008. New treatment was defined by the absence of AD dispensing in the 12 months prior to the current dispensing. Each patient was followed for a period of three months. To be included in the study, patients needed to be covered by the public drug program for at least 12 months before the index date and 3 months after. Patients who were hospitalized during the month before the index date were excluded, in order to avoid misclassification of the date of treatment initiation. Follow-up was discontinued if the patient was hospitalized, discontinued membership in the public drug plan, ended the AD treatment, or at 3 months after AD initiation, whichever came first.

2.4 Study variables

2.4.1 Main study outcomes

Indicators of quality of care are widely used in the literature [14-17]. Among indicators are occurrence of follow-up and frequency of practitioner encounters [18]. We used occurrence and frequency of medical visits billed during each month of follow-up. Medical visits billed by psychiatrists, general practitioners

(GPs), paediatricians or neurologists were considered as follow-up visits. These specialists were identified in our previous study as being the most frequent AD prescribers in Quebec youth [3].

Occurrence of medical follow-up was defined by at least one medical visit during the 3 months of follow-up. Frequency was defined by at least one medical visit per month for each of the 3 months. Follow-up was considered to be concordant with the recommendations if there was at least one medical visit per month during the first three month of the treatment.

In order to describe the patterns of follow-up practices according to medical specialties, three models of medical visit identification. In the main model medical visit billed by psychiatrists, GPs, paediatricians or neurologists were considered as follow-up visits. In the second model, medical visit billed by a physician of the same specialty of the initial prescriber, and in the third model, medical visit billed by the physician who initiated the AD treatment were considered as follow-up visits.

2.4.2 Independent variables

The main independent variables consisted of the Canadian warning of May 2004 and the American guidelines of November 2007. A patient was considered exposed to each of these interventions if his/her index date was subsequent to the date of the intervention and unexposed when the index date preceded it. Because there were two interventions, a patient could be exposed to one or both of the interventions, depending on when treatment was initiated.

2.4.3 Covariates

Covariates consisted of patient and treatment characteristics. Patient characteristics included: gender, age group (10-14 or 15-19), region of residence (rural, urban or metropolitan), history of psychiatric conditions (assessed through the presence, in the medical services database during the year prior to index date, of a diagnosis of alcohol or substance use, eating disorders, anxiety disorder, attention deficit, depression, psychosis, schizophrenia or other psychiatric disorders, each recorded as dichotomous variables), presence of hospitalization during the preceding year (with the exception of hospitalization during the month

prior the index date as it was an exclusion criterion for the study), number of concomitant chronic conditions (excluding psychiatric conditions listed above) (categorized into: none, 1, 2, or ≥ 3), and number of medical visits during the year prior to index date (categorized into: none, 1-4, 5-9, ≥ 10). Treatment characteristics included: AD class (fluoxetine, other selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclics, other ADs, or multiple prescriptions) prescribed at treatment initiation, and prescriber's specialty. Switches across specialties during the follow-up period were recorded.

2.5 Statistical analysis

All analyses were stratified according to age group: children (age 10-14) and adolescents (age 15-19). The proportion of patients with occurrence of medical follow-up (at least one medical visit in the first three months of treatment) was calculated. In addition, the month of occurrence of the first visit was assessed.

With the aim of describing the patterns of follow-up practices according to medical specialties, the occurrence and the frequency of the medical visits during the first three months of treatment were calculated for the two other models of medical visit identification (physician of the same specialty of the initial prescriber, and the initial prescriber), and compared with the results of the main model. Proportions of children and adolescents who were referred to a physician of another speciality were determined. Then, the speciality of the physician towards whom the patient was referred, was identified.

Bivariate analyses were conducted to identify factors potentially associated with the probability of receiving follow-up concordant with recommendations. Variables that were statistically significant in the bivariate analyses (statistical significance level set at 0.20) were retained for multivariate analyses. Multivariate logistic regression analysis was then conducted to assess the association between each independent variable and the probability of receiving concordant follow-up, controlling for all other covariates.

In order to assess the association between the communication interventions and the medical follow-up, the multivariate model also included exposure to the warning and guidelines. For this portion of the study, we had considered

conducting interrupted time-series analysis since it has been widely used to assess the association between risk minimization interventions and outcome of interest [20-25]. However, in the current study, the main methodological criteria were not met, i.e. at least 100 to 1000 patients per observation time point (e.g. monthly). Also, at least 12 observation points before the intervention and after the intervention were not available [26]. All analyses were conducted with SAS software® version 9.2 (SAS Institute Inc. NC, USA).

2.6 Ethical consideration

No physician or patient identifiers were provided to the researchers; only encrypted identifiers were used throughout the study. The study was approved by the Université de Montréal Research Ethics Committee.

3. Results

3.1 Characteristics of the study population

During the study period, 16,995 youth initiated an AD: 4,576 (26.9%) children and 12,419 (73.1%) adolescents (Table 1). Only 47.1% of children and 36.5% of adolescents had a record of at least one psychiatric diagnosis that may be associated with the prescription of an AD therapy. When present in children, diagnoses consisted of ADHD (27.5%), depression (11.6%) or psychosis (10.6%) while adolescents were treated mainly for depression (20.7%) and anxiety disorders (10.6%). The proportion of treatments initiated with fluoxetine was similar among children and adolescents whereas significantly more treatments were initiated with the other SSRIs among adolescents than among children (Table 1). In children, AD treatment was initiated by a psychiatrist, GP or paediatrician while among adolescents treatment was mostly initiated by GPs.

3.2 Characteristics of medical follow-up

Occurrence of follow-up (at least one medical visit in the three months) was observed in 3,034 children (66.3%) and 8,147 adolescents (65.6%). Among the children, 68.1% had their first visit during the first month, 22.3% in the second month, and 9.6% in the third month. Corresponding patterns for adolescents were: 74.8% had their first visit in the first month, 17.9% in the second month and 7.3% in the third month. Among youth who had a medical visit in the first

month, 260 children (18.1%) and 643 adolescents (16.2%) had no more visits in the two months after. Moreover, absence of medical visits was recorded for 1,542 children (33.7%) and 4,272 adolescents (34.4%). Less than 1% of both children and adolescents had the exact recommended follow-up described in the American clinical guidelines (i.e weekly visit during the first month, biweekly visits in the second month, and 1 visit during the third month.). These results support our definition of concordant follow-up which appears to be more adapted to the Quebec paediatric population (at least one visit per month during the first three months).

In 2008, frequency of medical follow-up concordant with the recommendations (at least one medical visit per month during the three months) was found in only 53 children (19.6%) and 128 adolescents (19.7%). Among the children, the mean number of medical visits was 6.5 (median 5.0; range 3–32) and among adolescents the mean number was 6.2 (median 5.0; range 3–21).

Patterns of follow-up practices according to medical specialties (i.e. follow-up by original prescriber only, by physician of same specialty, or any of the four specialties) were obtained by comparing occurrence and frequency of medical visit during the first three months. Results are shown in table 2.

After the initiation of treatment, there was a switch in prescriber's specialty for 22.3% of children and 31.7% of adolescents. When present, switches were mainly toward GPs (48.4% of children and 50.5% of adolescents) or psychiatrists (27.6% of children and 29.6% of adolescents).

3.3 Factors associated with medical follow-up concordant with the recommendations

Tables 3 and 4 show the results of the bivariate analyses for children and adolescents, respectively. The following characteristics were significantly associated with the proportion of patients receiving concordant medical follow-up: gender, region of residence, history of psychiatric conditions (eating disorders, anxiety disorder, depression, psychosis, schizophrenia, or other psychiatric condition), presence of hospitalization during the preceding year,

number of concomitant chronic conditions, number of medical visits during the preceding year, prescriber's specialty, and AD class.

For children, two patient characteristics were significantly associated with an increased probability of receiving follow-up consistent with recommendations: having received frequent medical visits in the year preceding AD treatment initiation (5-9 or ≥ 10 compared to none), and the presence of ≥ 3 concomitant chronic conditions compared to none. Region of residence of the children appear to have a little influence on observed frequency; children from urban or rural area are less likely to receive concordant medical follow-up.

In the adolescent population, characteristics associated with an increased probability of receiving concordant follow-up in the multivariate analyses included: history of depression, and having received medical visits during the year prior to index date (1-4, 5-9 or ≥ 10 compared to none). Having been hospitalized during the year prior to index date was associated with a lower probability of receiving concordant follow-up in this age subgroup. The region of residence of the patient did not influence the observed frequency; patient from rural or urban area had the same probability to receive concordant follow-up.

Prescriber's specialty and AD class were also two factors associated with concordant medical follow-up. For both children and adolescents, the probability was higher when treatment was initiated by a psychiatrist than by a GP (Table 3). When fluoxetine was prescribed at initiation, the proportion of youth with concordant follow-up was greater than when treatment was initiated with a tricyclic or other ADs (children only).

3.4 Association between communication interventions and concordant follow-up

Figures 1 and 2 show trends in concordant medical follow-up per study year, respectively for children and adolescents. As shown by the multivariate logistic regression analyses (Table 5), neither warning nor practice guidelines appeared to be associated with changes in the proportion of medical follow-up. In the children population, AD treatments initiated after the regulatory warning did not result in a significant change in the probability of having concordant follow-up visits (OR: 0.86, 95% CI: 0.69-1.10). Absence of a statistically significant

association was also observed for treatments initiated after the publication of the practice guidelines in November 2007 (OR: 0.93, 95% CI: 0.68-1.27). Similar results were observed in the adolescent population OR= 0.90 (95% CI: 0.78-1.04) and OR= 0.92 (95% CI: 0.73-1.15), respectively for the warning and guidelines.

4. Discussion

Our study has shown that either the Canadian regulatory warning nor the American guidelines had any statistically significant association with the medical follow-up of youth, in terms of occurrence and frequency of medical visits during the first three months of treatment. Even when using a looser criterion of at least one visit per month, we found only approximately 20% of both children and adolescents who met those minimum recommendations after 2007. One possible explanation for such observed low frequencies is the fact that physicians may not have modified their practice following the publication of the guidelines potentially because of lack of knowledge or understanding, or because of disagreement with the content. Nevertheless, results of our previous study has shown that warnings about a possible association between antidepressant drug treatment and suicidal behaviour in children and adolescents had an effect since it led to a decrease in the prevalence of antidepressant use in this population [3]. We observed a switch in prescriber's specialty for nearly 22% of children and 32% of adolescents. Consequently, it is possible that the initial prescriber had adequate knowledge of the warning and the guidelines, but the physician who took over the follow-up of the patient was less aware of these interventions. These hypotheses remain, however, unexplored given that, in our study, we did not have access to this information. Some studies have proposed proactive methods to improve the management of paediatric population treated by ADs, such as telephone calls or telepsychiatry [27]. A study conducted in Ontario (Canada) showed that short-term follow-up and psychiatric consultation can be as successful when provided through telepsychiatry as through face-to-face [27]. Our results suggest that patients with important comorbidity were more likely to receive concordant medical follow-up during the acute AD treatment phase. Other studies on guidelines concordance have found similar results; having

chronic illness was associated with adequacy of treatment and follow-up requirements [19].

During the last decade, the Quebec mental health care system faced some problems requiring important changes in the organization of the various mental health services. Thus, in 2005, a ministerial action plan in mental health was introduced by the Ministry of Health and the Social Services of Quebec [28]. The goal of this plan was to manage mental health using multidisciplinary teams composed of a psychiatrist, a GP, social worker, nurses, etc [28, 29]. However, anecdotally, several hospital centers have lost their personnel to the community as a result of that plan. Consequently, in many academic settings, the team approach is more skeletal whereby it is common for team members to work either individually or in small group. In such setting, follow-up monitoring is facilitated by non-physician health care professionals and as such, are not recorded in the RAMQ databases, with the exception of psychotherapy when rendered by a physician. Consequently, we may have underestimated the follow-up of youth treated with ADs.

In Quebec, more severely ill patients receive second and third line services, which are provided by specialists, such as psychiatrists or child psychiatrists. When less severely ill, youth receive first line services which are provided by a GP or paediatrician [28, 29]. However, we did not have access to information on the severity of the psychiatric disorder in the RAMQ databases. It could partially explain our findings that youth who had a psychiatrist as the initial prescriber had a greater probability of receiving concordant medical follow-up. Nevertheless, this should not have influenced the relative frequency of medical follow-up; all AD users should be followed-up.

Furthermore, the medical services recorded in the RAMQ medical services database do not include physician services that are paid on a salary basis. This would occur mainly for child psychiatrists who practice in a hospital setting. However, in our study, patterns of medical follow-up when treatment is initiated by a psychiatrist meet the recommendations more often than other specialties. Taking into account the potential under-estimation of visits among psychiatrists due to services that are not billed, the true difference across specialties is likely

to be even greater than what was observed. With regards to the generalizability of our findings, the study population consists of dependents of Quebec residents with specific socio-economic status (21% of Quebec youth); mostly dependents of welfare recipients or residents of Quebec who do not have access to a private drug insurance program through their workplace (i.e. self-employed). However, the health care program is universal, i.e. it covers all residents, so it makes the impact of social class less important than in other health care systems.

In conclusion, medical follow-up of youth treated by ADs does not appear to have been influenced by the two communication interventions and it currently does not correspond to the recommendations. Additional interventions to reinforce the importance of a constant medical follow-up of youth treated with AD would be useful. Proper training of non-physician healthcare clinicians into assessment of potential AD adverse effects would be advisable.

Acknowledgement

We are grateful to the members of the Department of Statistical Services at the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) and the Quebec Ministry of Health (Med-Echo) for providing us with the necessary data for this study.

Financial disclosure

The study was funded by the Canadian Institutes for Health Research (CIHR). Anne-Marie Cloutier is also a recipient of a scholarship from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR).

Table 1 Characteristics of children and adolescent newly treated with antidepressants

	Children (10-14 year-old) N = 4,576 (26.9%)	Adolescents (15-19 year-old) N=12,419 (73.1%)	P-value
<i>Socio-demographic characteristics</i>			
Gender			
Boys	2,429 (53.1%)	3,366 (27.1%)	<0.01
Girls	2,147 (46.9%)	9,053 (72.9%)	<0.01
Region of residence			
Metropolitan	1,035 (22.9%)	2,662 (21.7%)	0.10
Urban	2,018 (44.6%)	5,390 (44.0%)	0.40
Rural	1,469 (32.5%)	4,196 (34.3%)	0.03
<i>Psychiatric characteristics^a</i>			
Alcohol or substance use disorder	67 (1.5%)	407(3.3%)	<0.001
Anxiety disorders	306 (6.7%)	1,312 (10.6%)	0.001
ADHD	1,259 (27.5%)	550 (4.4%)	<0.001
Eating disorders	15 (0.3%)	97 (0.8%)	<0.001
Depression	530 (11.6%)	2,574 (20.7%)	<0.001
Psychosis	487 (10.6%)	555 (4.5%)	<0.001
Schizophrenia	18 (0.4%)	165 (1.3%)	<0.001
Other psychiatric disorders	1,415 (30.9%)	2,650 (21.3%)	<0.001
<i>Hospitalizations^a</i>			
None	4,134 (90.3%)	10,858 (87.4%)	<0.001
At least 1	442 (9.7%)	1,561 (12.6%)	<0.001
<i>Number of medical visits^a</i>			
None	274 (6.0%)	664 (5.3%)	0.10
1 to 4	2,021 (44.2%)	4,927 (39.7%)	<0.01
5 to 9	1,384 (30.2%)	4,036 (32.5%)	<0.01
10 or more	897 (19.6%)	2,792 (22.5%)	<0.01
<i>Number of concomitant chronic diseases^a</i>			
None	2,542 (55.6%)	6,971 (56.1%)	0.15
1	1,515 (33.1%)	3,815 (30.7%)	<0.01
2	519 (9.2%)	1,633 (10.2%)	0.05
3 or more	96 (2.1%)	369 (3.0%)	<0.01
<i>Antidepressant classes</i>			
Fluoxetine	270 (5.9%)	618 (5.0%)	<0.05
SSRI (except fluoxetine)	1,495 (32.7%)	5,902 (47.5%)	<0.001
Tricyclic antidepressants	1,857 (40.6%)	2,764 (22.2%)	<0.001
Other AD ^b	930 (20.3%)	2,978 (24.0%)	<0.001
Multiple	24 (0.5%)	157 (1.3%)	<0.001
<i>Prescriber's specialty</i>			
General practitioner	1,651 (36.1%)	8,741 (70.4%)	<0.001
Neurologist	310 (6.8%)	531 (4.3%)	0.010
Paediatrician	743 (16.2%)	458 (3.7%)	<0.001
Psychiatrist	1,682 (36.8%)	2,253 (18.1%)	<0.001
Other	190 (4.1%)	436 (3.5%)	0.10

^a Assess during the 12 months prior to index date

^b Other AD included: monoamide oxidase inhibitor, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, serotonin antagonist and reuptake inhibitor, tetracyclic agents, others agents.

Table 2 Medical follow-up: physician profiles

Model	Children (10-14 years)		Adolescents (15-19 years)	
	Occurrence*	Frequency [†]	Occurrence*	Frequency [†]
Medical visits billed by psychiatrists, general practitioners (GPs), paediatricians or neurologists	3,034 (66.3%)	553 (19.5%)	8,147 (65.6%)	1,539 (22.8%)
Medical visits billed by a physician of the same specialty of the physician who initiated the treatment	2,415 (52.8%)	381 (8.3%)	7,111 (57.3%)	1,168 (9.4%)
Medical visit billed by the physician who initiated the AD treatment	1,984 (43.4%)	298 (6.5%)	5,008 (41.3%)	730 (5.9%)

*Occurrence of medical follow-up was defined by at least one medical visit during the 3 months of follow-up.

[†] Frequency was defined by at least one medical visit per month for each of the 3 months.

Table 3 Characteristics of children by status of consistency of medical follow-up with recommendation

	Not concordant follow-up N = 2 289	Concordant follow-up N=553	P-value
<i>Socio-demographic characteristics</i>			
Gender (Boys vs. Girls)	1,264 (55.2%)	284 (51.4%)	0.10
Region of residence			
Metropolitan	474 (20.9%)	163 (29.7%)	reference
Urban	761 (33.6%)	175 (31.9%)	<0.001
Rural	1,033 (45.6%)	211 (38.4%)	0.001
<i>Psychiatric characteristics</i>			
Alcohol or substance use disorder	30 (1.3%)	10 (1.8%)	0.37 [†]
Anxiety disorders	140 (6.1%)	53 (9.6%)	0.004
ADHD	706 (30.8%)	172 (31.1%)	0.91 [†]
Eating disorders	6 (0.3%)	4 (0.7%)	0.10
Depression	257 (11.2%)	116 (21.0%)	<0.001
Psychosis	276 (12.1%)	92 (16.6%)	0.004
Schizophrenia	6 (0.3%)	8 (1.5%)	<0.001
Other psychiatric disorders	727 (31.8%)	256 (46.3%)	<0.001
<i>Hospitalizations</i>			
(yes vs. no)	215 (9.4%)	77 (13.9%)	0.002
<i>Number of medical visits</i>			
None	135 (5.9%)	11 (2.0%)	reference
1 to 4	1,097 (47.9%)	147 (26.6%)	0.12
5 to 9	705 (30.8%)	182 (32.9%)	<0.001
10 or more	352 (15.4%)	213 (38.5%)	<0.001
<i>Number of concomitant chronic diseases</i>			
None	1,299 (56.8%)	272 (49.2%)	reference
1	760 (33.2%)	200 (36.2%)	0.027
2	190 (8.3%)	63 (11.4%)	0.004
3 or more	40 (1.8%)	18 (3.3%)	0.007
<i>Antidepressant classes</i>			
Fluoxetine	138 (6.0%)	50 (9.0%)	reference
SSRI (except fluoxetine)	737 (32.2%)	306 (55.3%)	0.45
Tricyclic antidepressants	881 (38.5%)	91 (16.5%)	<0.001
Other AD	524 (22.9%)	99 (17.9%)	<0.001
Multiple	9 (0.4%)	7 (1.3%)	0.14
<i>Prescriber's specialty</i>			
General practitioner	783 (35.5%)	128 (23.7%)	reference
Neurologist	172 (7.8%)	13 (2.4%)	0.010
Paediatrician	366 (16.6%)	40 (7.4%)	0.036
Psychiatrist	883 (40.1%)	359 (66.5%)	<0.001
<i>Canadian Warning (May 2004)</i>			
Before the warning	1,362 (59.9%)	345 (63.0%)	reference
After the warning	912 (40.1%)	203 (37.0%)	0.19
<i>American guidelines (November 2007)</i>			
Before the guidelines	2,026 (88.6%)	493 (89.2%)	reference
After the guidelines	238 (10.4%)	54 (9.8%)	0.20

[†] p-value >0.20, then **not retained** for multivariate analysis

Table 4 Characteristics of adolescents by status of consistency of medical follow-up with recommendation

	Not concordant follow-up N = 5,214	Concordant follow- up N=1,539	P-value
<i>Socio-demographic characteristics</i>			
Gender			
(Boys vs. Girls)	1,504 (28.6%)	402 (26.1%)	0.037
Region of residence			
Metropolitan	1,059 (20.6%)	351 (23.1%)	reference
Urban	2,284 (44.4%)	666 (43.8%)	0.09
Rural	1,802 (35.0%)	504 (33.1%)	0.033
<i>Psychiatric characteristics</i>			
Alcohol or substance use disorder	142 (2.7%)	47 (3.1%)	0.49†
Anxiety disorders	499 (9.6%)	207 (13.5%)	<0.001
ADHD	290 (5.6%)	81 (5.3%)	0.65†
Eating disorders	28 (0.5%)	23 (1.5%)	0.001
Depression	1,011 (19.4%)	492 (32.0%)	<0.001
Psychosis	263 (5.0%)	100 (6.5%)	0.026
Schizophrenia	64 (1.2%)	46 (3.0%)	<0.001
Other psychiatric disorders	1,124 (21.6%)	456 (29.6%)	<0.001
<i>Hospitalizations</i>			
(yes vs. no)	570 (10.9%)	230 (14.9%)	<0.001
<i>Number of medical visits</i>			
None	325 (6.2%)	30 (2.0%)	reference
1 to 4	2,248 (43.1%)	448 (29.1%)	<0.001
5 to 9	1,704 (32.7%)	502 (32.6%)	<0.001
10 or more	937 (18.0%)	559 (36.3%)	<0.001
<i>Number of concomitant chronic diseases</i>			
None	2,957 (56.7%)	828 (53.8%)	reference
1	1,611 (30.9%)	493 (32.3%)	0.170
2	497 (9.5%)	171 (11.1%)	0.034
3 or more	149 (2.9%)	47 (3.1%)	0.49
<i>Antidepressant classes</i>			
Fluoxetine	288 (5.5%)	124 (8.1%)	reference
SSRI (except fluoxetine)	2,707 (51.9%)	934 (60.7%)	0.05
Tricyclic antidepressants	992 (19.0%)	126 (8.2%)	<0.001
Other AD	1,157 (22.2%)	332 (21.6%)	0.001
Multiple	70 (1.3%)	23 (1.5%)	0.30
<i>Prescriber's specialty</i>			
General practitioner	3,649 (72.5%)	881 (58.0%)	reference
Neurologist	256 (5.1%)	31 (2.0%)	<0.001
Paediatrician	191 (3.8%)	51 (3.4%)	0.44
Psychiatrist	940 (18.7%)	556 (36.6%)	<0.001
<i>Canadian Warning (May 2004)</i>			
Before the warning	3,079 (59.4%)	979 (63.8%)	reference
After the warning	2,102 (40.6%)	555 (36.2%)	0.002
<i>American guidelines (November 2007)</i>			
Before the guidelines	4,591 (89.1%)	1,389 (91.0%)	reference
After the guidelines	563 (10.9%)	138 (9.0%)	0.035

†p-value >0.20, then not retained for multivariate analysis

Table 5 Predictors of medical follow-up consistent with recommendation by age group

	Children (10-14years)	Adolescents (15-19 years)
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
<i>Gender</i>		
(Boys vs. Girls)	0.81 (0.66 – 0.99)	0.77 (0.67 – 0.89)‡
<i>Region of residence</i>		
Metropolitan	Reference	
Urban	0.74 (0.57 – 0.96)	1.06 (0.90 – 1.24)
Rural	0.76 (0.58 – 0.98)	1.02 (0.86 – 1.21)
<i>Psychiatric characteristics</i>		
Anxiety disorders	1.08 (0.77 – 1.59)	1.13 (0.94 – 1.36)
Eating disorders	1.16 (0.31 – 4.36)	1.53 (0.86 – 2.77)
Depression	1.13 (0.86 – 1.49)	1.26 (1.10 – 1.45)
Psychosis	0.80 (0.59 – 1.08)	0.80 (0.61 – 1.05)
Schizophrenia	2.36 (0.73 – 7.61)	1.06 (0.69 – 1.60)
Other psychiatric disorder	1.19 (0.95 – 1.48)	1.03 (0.89 – 1.19)
<i>Hospitalization^a</i>		
(yes vs. no)	0.76 (0.54 – 1.07)	0.73 (0.60 – 0.88)
<i>Number of medical service</i>		
None	Reference	
1-4	1.54 (0.78 – 3.03)	1.93 (1.31– 2.85)
5-9	2.77 (1.40 – 5.46)	2.73 (1.84 – 4.04)
10 and more	5.81 (2.93 – 11.52)	5.48 (3.67 – 8.17)
<i>Number of concomitant chronic disease</i>		
None	Reference	
1	1.08 (0.86 – 1.36)	1.00 (0.87 – 1.15)
2	1.20 (0.84 – 1.72)	0.97 (0.79 – 1.20)
3 or more	2.06 (1.10 – 3.86)	0.79 (0.54 – 1.14)
<i>Antidepressant classes</i>		
Fluoxetine	Reference	
ISRS (except fluoxetine)	1.26 (0.87 – 1.84)	0.98 (0.78 – 1.24)
Tricyclics antidepressant	0.47 (0.30 – 0.72)‡	0.46 (0.34 – 0.64)
Other AD	0.59 (0.39 – 0.89)‡	0.89 (0.69 – 1.15)
Combination	2.36 (0.80 – 7.01)	0.90 (0.53 – 1.55)
<i>Prescriber's specialty</i>		
General practitioner	Reference	
Neurologist	0.43 (0.23 – 0.80)	0.78 (0.50 – 1.18)
Paediatrician	0.74 (0.50 – 1.10)	1.26 (0.90 – 1.75)
Psychiatrist	1.60 (1.23 – 2.07)	1.96 (1.71 – 2.26)
<i>Canadian warning (May 2004)</i>		
Before the warnings	Reference	
After the warnings	0.86 (0.69 – 1.10)	0.90 (0.78 – 1.04)
<i>American guidelines (November 2007)</i>		
Before the warnings	Reference	
After the warnings	0.93(0.68-1.27)	0.92 (0.73 – 1.15)

Figure 1 Trend in proportion of children who received at least one medical visit per month in the first three months after the initiation of the AD treatment (1998-2008)

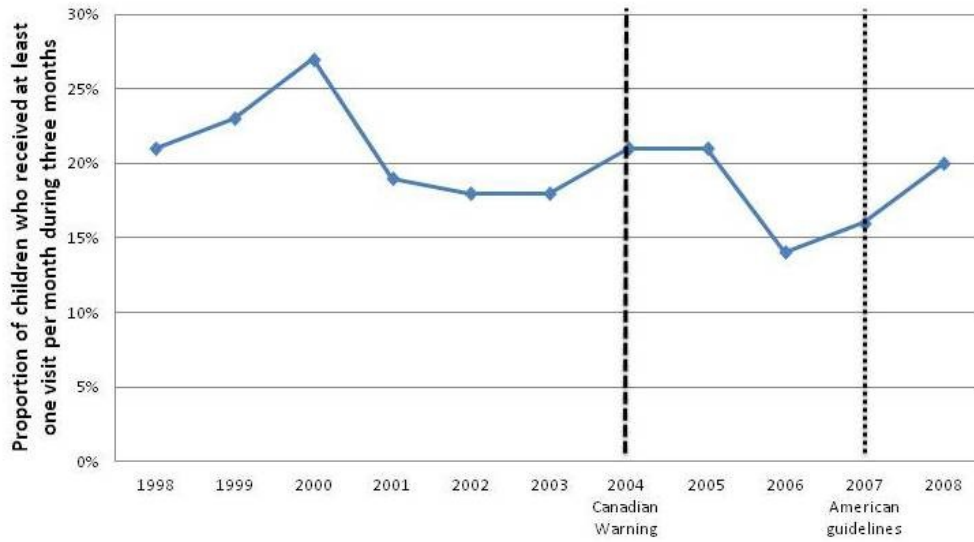
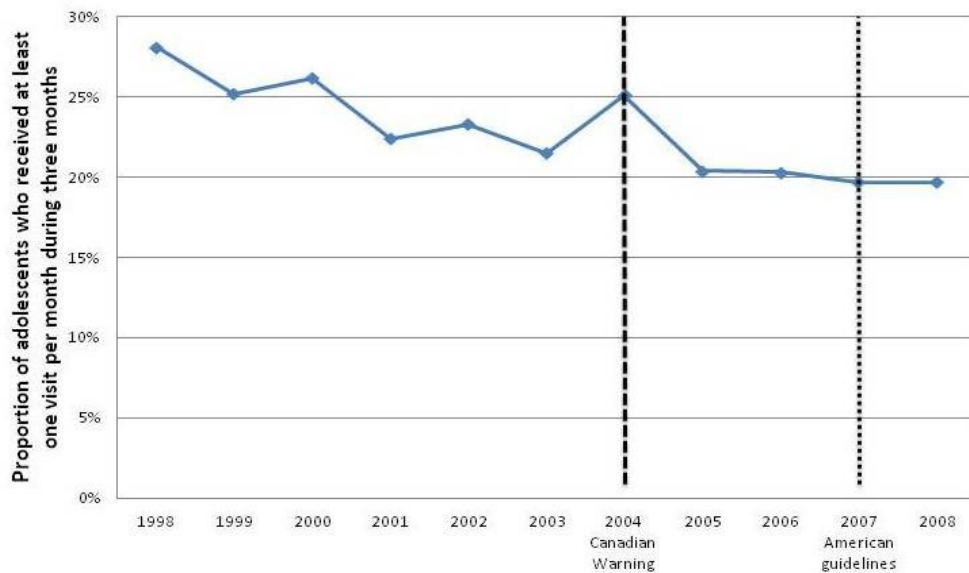


Figure 2 Trend in proportion of adolescents who received at least one medical visit per month in the first three months after the initiation of the AD treatment (1998-2008)



References

1. Zito, J.M., et al., *Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers*. Journal of the American Medical Association, 2000. **283 (8)**: p. 1025-1030.
2. Zito, J.M., et al., *Rising prevalence of antidepressants among US youths*. Pediatrics, 2002. **109 (5)**: p. 721-727.
3. Tournier, M., et al., *Patterns of antidepressant use in Quebec children and adolescents: Trends and predictors*. Psychiatry Research, 2010. **179 (1)**: p. 57-63.
4. Sarko, J., *Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose*. Emergency Medicine Clinics of North America, 2000. **18(4)**: p. 637-54.
5. Waechter, F., et al., *Paroxetine must not be given to patient under 18*. BMJ, 2003. **326**: p.1282.
6. Eli Lilly, *Stronger WARNING for SSRIs and other newer anti-depressants regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm*. Publication via Santé Canada, Mai 2004.
7. Glaxo Smith Kline, *Stronger WARNING for SSRIs and other newer anti-depressants regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm*. Publication via Santé Canada, Mai 2004.
8. Solvay-Pharma, *Stronger WARNING for SSRIs and other newer anti-depressants regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm*. Publication via Santé Canada, Mai 2004.
9. Pfizer, *Stronger WARNING for SSRIs and other newer anti-depressants regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm*. Publication via Santé Canada, Mai 2004.
10. Birmaher, B., et al., *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2007. **46(11)**: p. 1503-26.
11. Cheung, A.H., et al., *Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): II treatment and ongoing management (Pediatrics (2007) 120, (e1313-e1326))*. Pediatrics, 2008. **121 (1)**: p. 227.
12. Zuckerbrot, R.A., et al., *Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): I. Identification, assessment, and initial management*. Pediatrics, 2007. **120 (5)**: p. e1299-e1312.
13. Morrato, E.H., et al., *Frequency of Provider Contact After FDA Advisory on Risk of Pediatric Suicidality with SSRIs*. AM J Psychiatry. 2008. **165**: p.42-50.
14. Newsom, J., *Measuring the influence of managed care on antidepressant utilization by children and adolescents with depression*. 2007, Boston University: School of Public Health.
15. Houle, J., et al., *Inequities in medical follow-up for depression: A population-based study in Montreal*. Psychiatric Services. 2010. **61 (3)**: p. 258-263.
16. Solberg, L.I., et al., *Effect of improved primary care access on quality of depression care*. Annals of Family Medicine, 2006. **4 (1)**: p. 69-74.
17. Rodriguez, H.P., et al., *Primary care physician visit continuity: A comparison of patient-reported and administratively derived measures*. Journal of General Internal Medicine, 2008. **23 (9)**: p. 1499-1502.
18. US Health Care Effectiveness Data and Information Set., *HEDIS 2007: The State of Health Care Quality*. Washington, DC, National Committee for Quality Assurance. 2007. www.ncqa.org.

19. Kurdyak, P.A., et al., *The effect of antidepressant warnings on prescribing trends in Ontario, Canada*. American Journal of Public Health, 2007. **97**(4): p. 750-4.
20. Katz, L.Y., et al., *Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults*. [Erratum appears in CMAJ. 2008 May 20;178(11):1466]. CMAJ Canadian Medical Association Journal, 2008. **178**(8): p. 1005-11.
21. Libby, A.M., et al., *Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs*. American Journal of Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 884-91.
22. Kurian, B.T., et al., *Effect of regulatory warnings on antidepressant prescribing for children and adolescents*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2007. **161**(7): p. 690-6.
23. Gibbons, R.D., et al., *Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents*. American Journal of Psychiatry, 2007. **164**(9): p. 1356-63.
24. Nemeroff, C.B., et al., *Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States*. Archives of General Psychiatry, 2007. **64**(4): p. 466-72.
25. Olfson, M., et al., *Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample*. Archives of General Psychiatry, 2008. **65**(1): p. 94-101.
26. Billah, B., et al., *Empirical information criteria for time series forecasting model selection*. Journal of Statistical Computation and Simulation. 2005. **75** (10): p831-840.
27. O'Reilly, R., et al. *Is telepsychiatry Equivalent to Face-to-Face Psychiatry? Result from a Randomized Controlled Equivalence Trial*. 2007. **58** (6): p836-843.
28. Ministère de la Santé et Services Sociaux du Québec, *Plan d'action en santé mentale 2005-2010 : La force des liens*. 2005.
29. Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, *Phase 1: L'organisation des services de santé mentale dans les CSSS, MSSS-Québec*, Editor. 2008.

5.2 Résultats complémentaires

La section suivante est divisée en quatre parties et présente les résultats des profils des médecins ayant effectué le suivi, et du dernier objectif de l'étude, qui visait à déterminer si, récemment en 2008, le suivi médical respectait les recommandations des guides de pratique clinique, pour ainsi déterminer la nécessité d'implanter des interventions supplémentaires. L'hypothèse de recherche était que le suivi médical respectait les recommandations des guides de pratique clinique (une visite à chaque semaine pendant le 1^{er} mois, aux deux semaines durant le 2^e mois, et une visite durant le 3^e mois).

Les profils des médecins ayant effectué le suivi ont été décrits en comparant l'occurrence et la fréquence des visites médicales pendant les trois premiers mois de traitement pour chacun des trois modèles d'identification des visites (visite par le même médecin prescripteur, visite par un médecin de la même spécialité que le prescripteur initial, et visite par un médecin des quatre spécialités identifiés à la section 4.5.1). Par ailleurs, la proportion de jeunes ayant été référés à médecin d'une autre spécialité a été déterminée. Ensuite, la spécialité du ou des médecins vers qui le jeune a été référé, a été identifiée.

Les principales caractéristiques de la cohorte en 2008 ont été décrites à partir d'analyses descriptives. Les différences entre les enfants (10 à 14 ans) et les adolescents (15 à 19 ans) ont été déterminées par des analyses bivariées (test χ^2 avec un seuil de signification de 0.05). La concordance entre le suivi médical observé en 2008 et les recommandations des guides de pratique clinique de 2007 a été évaluée chez les jeunes qui ont été suivis durant trois mois. Les analyses excluent les jeunes patients qui ont été censurés au cours des trois mois de suivi. Les proportions d'enfants et adolescents ayant reçu au moins 7 visites au cours des trois mois de suivi ont été calculées. Ensuite, les proportions de jeunes ayant eu les visites médicales à la fréquence recommandée ont été déterminées pour chacun des trois mois de suivi. Finalement, le pourcentage de patients ayant reçu au moins quatre visites hebdomadaires durant le mois 1, deux visites bimensuelles dans le mois 2, et une visite mensuelle dans le mois 3 a été calculé.

5.2.1 Profils des médecins ayant effectué le suivi

Le tableau 9 montre les profils des médecins qui ont effectués le suivi auprès des enfants et adolescents, selon le modèle d'identification des visites. Il est possible d'observer que le nombre d'enfants et d'adolescents ayant eu au moins une visite de suivi effectuée par un médecin appartenant aux quatre spécialités identifiées sont plus élevés, car il s'agit de la prise en charge la moins restrictive. Ce phénomène s'observe également au niveau de la fréquence des visites médicales; plus d'enfants et d'adolescents ont eu au moins une visite par mois durant les trois premiers mois.

Tableau 9. Profils des médecins ayant effectué le suivi

Définition du suivi	Enfants (10-14 ans)		Adolescents (15-19 ans)	
	Occurrence*	Fréquence†	Occurrence*	Fréquence†
Visite par le médecin ayant prescrit l'AD initial	1 984 (43.4%)	298 (6.5%)	5 008 (41.3%)	730 (5.9%)
Visite par un médecin de même spécialité que celui qui a prescrit l'AD initial	2 415 (52.8%)	381 (8.3%)	7 111 (57.3%)	1 168 (9.4%)
Visite par un médecin appartenant à une des quatre spécialités	3 034 (66.3%)	553 (19.5%)	8 147 (65.6%)	1 539 (22.8%)

*Au moins une visite durant les trois premiers mois suivant l'initiation de l'AD.

† Au moins une visite par mois durant les trois premiers mois après le début de l'AD.

Environ 677 enfants (22.3%) et 2 580 adolescents (31.7%) ont été référés à un autre médecin au cours des trois mois de suivi. Parmi ceux-ci, 63.7% des enfants et 81.5% des adolescents ont été référés à un médecin de même spécialité. Lorsque les jeunes sont référés à un médecin d'une autre spécialité, dans la majorité des cas ils sont référés à un omnipraticien (48.4% des enfants et 50.5% des adolescents) ou à un psychiatre (27.6% des enfants et 29.6% des adolescents).

5.2.2 Profils de prise en charge actuels au Québec

En 2008, 369 enfants âgés de 10 à 14 ans et 1 115 adolescents âgés de 15 à 19 ans ont initié un traitement par AD. Les caractéristiques des enfants et adolescents membres de la cohorte en 2008 sont très similaires à celles de la cohorte complète (1998-2008) qui ont été présentées dans l'article. Le tableau 9 montre la distribution des caractéristiques des enfants et adolescents en 2008. Les différences statistiquement significatives entre les enfants et les adolescents sont identifiées dans le tableau par un astérisque.

Tableau 10. Profils de prise en charge actuels au Québec

	Enfants (N=369)	Adolescents (N=1 115)
<i>Caractéristiques sociodémographiques</i>		
Sexe*		
Féminin	172 (46.6%)	806 (72.3%)
Masculin	197 (53.4%)	309 (27.7%)
Région		
Métropolitaine	77 (21.1%)	201 (18.3%)
Urbaine	167 (45.8%)	500 (34.2%)
Rurale	121 (33.2%)	369 (27.1%)
<i>Antécédents médicaux</i>		
Antécédents psychiatriques		
Abus d'alcool ou de substance*	7 (1.9%)	58 (3.9%)
Anxiété	21 (5.7%)	96 (6.5%)
Dépression*	29 (7.9%)	186 (16.7%)
Trouble alimentaire	2 (<1%)	14 (<1%)
TDAH-TDA*	125 (33.9%)	86 (7.7%)
Psychose*	60 (16.3%)	90 (8.1%)
Schizophrénie	1 (<1%)	10 (<1%)
Autres*	136 (36.9%)	263 (23.6%)
Antécédents d'hospitalisation	36 (9.8%)	128 (8.6%)
Nombre de visites un an avant		
Aucune	26 (7.1%)	86 (7.7%)
1 à 4	174 (47.2%)	509 (45.7%)
5 à 9	100 (27.1%)	338 (30.3%)
10 et plus	69 (18.7%)	182 (16.3%)
Maladie(s) chronique(s)		
Aucune	199 (53.9%)	622 (55,8%)
1	124 (33.6%)	343 (30,8%)
2	38 (10.3%)	111(9,9%)
3 et plus	8 (2.2%)	39 (3,5%)
<i>Caractéristique du prescripteur</i>		
Spécialité du prescripteur		
Omnipraticien*	124 (33.6%)	765 (68.6%)
Neurologue*	25 (6.8%)	41 (3.7%)
Pédiatre*	55 (14.9%)	51 (4.6%)
Psychiatre*	152 (41.2%)	221 (19.8%)
Autres	13 (3.5%)	37 (3.3%)
<i>Caractéristique du traitement</i>		
Classe d'AD		
Fluoxétine*	31 (10.0%)	79 (5.3%)
ISRS (excluant la fluoxétine)*	134 (36.3%)	424 (28.6%)
ADT *	109 (29.5%)	243 (21.8%)
Autres *	88 (23.9%)	352 (31.6%)
Prescriptions multiples	1 (<1%)	17 (1.5%)

* différence statistiquement significative, $p < 0.05$.

5.2.3 Concordance entre le suivi médical observé actuellement et les recommandations des guides de pratique clinique

Parmi les 369 enfants et 1 115 adolescents ayant initié un AD en 2008, 270 enfants (73.1%) et 651 adolescents (58.4%) ont été suivis durant trois mois.

Occurrence : Les nombres d'enfants et d'adolescents ayant eu le nombre exact de visites médicales recommandées pour l'ensemble des trois mois de suivi (au moins 7 visites au total, peu importe le moment des 7 visites) sont les suivants : 25 enfants (9.3%) et 45 adolescents (6.9%). Durant l'année 2008, 115 enfants (31.2%) et 441 adolescents (39.6%) n'ont reçu aucune visite de suivi médical pendant les trois premiers mois de traitement.

Fréquence mois 1 : Parmi les jeunes ayant eu au moins 7 visites durant les trois mois suivant le début d'un AD, 5 enfants (20.0%) et 9 adolescents (20.0%) ont eu au moins quatre visites hebdomadaires au cours du 1^{er} mois.

Fréquence mois 2 : Durant le 2^e mois, 11 enfants (44%) et 33 adolescents (73.3%) ont eu au moins deux visites bimensuelles.

Fréquence mois 3 : Au cours du 3^e mois, 24 enfants (96.0%) et 42 adolescents (93.3%) ont eu au moins une visite.

En 2008, peu de jeunes ont eu toutes les 7 visites aux intervalles recommandés. En fait, moins de 1% des enfants (n=2) et des adolescents (n=8) ont eu le suivi médical exact recommandé dans les guides de pratique clinique de novembre 2007 (4 visites hebdomadaires durant le 1^{er} mois, 2 visites bimensuelles au cours du 2^e mois, 1 visite mensuelle durant le 3^e mois). Notre hypothèse de recherche est infirmée; le suivi médical des jeunes en 2008 ne correspond généralement pas aux recommandations des guides de pratique clinique.

5.2.4 Nécessité d'implanter des interventions de minimisation de risque supplémentaires

Les résultats observés dans la population pédiatrique québécoise, suite à la publication des guides de pratique clinique américains, sont très en dessous des recommandations de suivi médical des jeunes traités par AD; moins de 1% des enfants et adolescents ont reçu le nombre exact de visites à la fréquence requise. Même en évaluant le nombre de visites et la fréquence pour chaque mois individuellement, les résultats sont sous-optimaux par rapport aux recommandations. En matière de gestion de risque thérapeutique, il nous apparaît important d'implanter des interventions supplémentaires.

Chapitre 6 – Discussion

6.1 Résumé des principaux résultats

Le présent mémoire visait à déterminer l'association entre les interventions de communication de risque, dont la mise en garde canadienne de 2004 et la publication des guides de pratique clinique en 2007, et le suivi médical de la population pédiatrique traitée par ADs. L'hypothèse de recherche était que la mise en garde ainsi que les guides de pratique clinique ont induit une augmentation de l'occurrence et de la fréquence des visites de suivi médical des jeunes traités par ADs au Québec. Pour répondre à notre objectif principal, nous avons, dans un premier temps, évalué sur toute la période de l'étude (1998-2008) l'occurrence et la fréquence des visites de suivi dans les trois premiers mois de traitement. Il a été observé que près des deux tiers des enfants et des adolescents ont eu au moins une visite de suivi médical au cours des trois premiers mois de traitement. Nous avons remarqué que pour environ 70% de ces jeunes, la première visite avait lieu dans le premier mois. Selon le *National Committee for Quality Assurance*, la rapidité (dans les 30 premiers jours) du suivi médical est un indicateur d'un suivi médical de qualité [97]. Il est néanmoins important de constater que près du tiers des jeunes n'ont eu aucune visite de suivi médical durant les trois premiers mois suivant l'initiation d'un AD.

Par ailleurs, nous avons défini le suivi médical conforme lorsqu'il était d'au moins une visite médicale par mois à chacun des trois mois (total de trois visites). Cette définition d'adéquation était plus souple que celle des recommandations publiées. Malgré cela, seulement 20% des enfants et adolescents ont eu un suivi médical conforme aux recommandations, c'est-à-dire au moins trois visites sur l'ensemble des trois mois suivant l'initiation du traitement. De plus, ces proportions sont demeurées stables au cours des années (1998-2008); aucun changement significatif suite à la mise en garde canadienne et, ensuite, aux guides de pratique clinique n'a été observé. Comme il a été mentionné à la section 2.3.2 de la revue de littérature, pour plus de 75% des guides de pratique, près de 10% des médecins ne savent pas que le guide existe. L'absence de connaissance des interventions (mise en garde et guides de pratique clinique) peut avoir contribué dans certains cas aux résultats observés [90]. De

plus, nous avons observé que près de 22% des enfants et 32% des adolescents ont été référés à un autre médecin par le prescripteur initial. Il est fort possible que le médecin prescripteur ait eu une bonne connaissance de la mise en garde et des guides, mais que le médecin à qui a été référé le jeune est moins familier avec ces interventions. Par ailleurs, il est possible que, malgré une connaissance des guides, l'attitude (motivation ou volonté à changer) du médecin face aux recommandations ait influencé l'intégration des recommandations à sa pratique courante. Des horaires chargés et le manque de collaboration du patient ont été évoqués par les participants de l'étude de Richardson et al. [75], réalisée auprès de pédiatres canadiens. Il est donc possible que l'absence de connaissance des interventions, l'attitude du médecin ou celle du patient, ainsi que des horaires chargés aient pu influencer les résultats observés.

Dans un deuxième temps, nous avons identifié les facteurs associés à un suivi médical conforme parmi les patients ayant reçu un traitement sur une période de trois mois. L'analyse des données a montré que le sexe féminin, le nombre de visites médicales dans l'année précédente, le fait d'avoir eu un psychiatre comme prescripteur initial, ainsi qu'avoir reçu comme traitement initial de la fluoxétine plutôt qu'un ADT étaient associés à une plus grande probabilité d'avoir un suivi médical conforme aux recommandations, autant chez les enfants que chez les adolescents. En revanche, des antécédents de trois maladies chroniques ou plus augmentent la probabilité d'avoir un suivi médical seulement chez les enfants. De plus, nous avons remarqué que les enfants provenant de régions urbaines et rurales avaient une plus faible probabilité de recevoir un suivi médical conforme que les enfants vivants dans la région métropolitaine. Toutefois, la région de résidence ne semble pas influencer la probabilité d'avoir un suivi médical conforme chez les adolescents. Les antécédents de dépression augmentent la probabilité de suivi, et les antécédents d'hospitalisation diminuent la probabilité chez les adolescents uniquement.

Afin de décrire le suivi médical des jeunes utilisateurs d'ADs en 2008 au Québec, en regard des guides de pratique clinique, nous avons estimé la proportion d'enfants et d'adolescents ayant reçu le nombre de visites médicales minimum recommandées. Notre hypothèse de recherche était que le suivi médical en 2008 respectait les recommandations des guides de pratique clinique

(une visite à chaque semaine pendant le 1^{er} mois, aux deux semaines durant le 2^e mois, et une visite durant le 3^e mois). Seule une proportion très faible d'enfants et d'adolescents ont eu un suivi médical correspondant exactement aux recommandations des guides. Considérant ces résultats et sachant que les interventions (mise en garde et guides) n'ont pas entraîné de changement au niveau de l'occurrence et la fréquence du suivi médical, d'autres interventions visant à renforcer l'importance d'un suivi médical soutenu semblent nécessaires. Certains chercheurs et agences gouvernementales ont proposé des moyens pour améliorer la prise en charge des jeunes, comme par exemple, une collaboration entre les divers intervenants de la santé, proposée dans le Plan d'action en santé mentale du MSSS du Québec, et le suivi par appels téléphoniques ou la télépsychiatrie [4, 117]. Une étude réalisée en Ontario a montré qu'un suivi à court terme et des consultations psychiatriques pouvaient être aussi efficaces lorsque dispensés en télépsychiatrie que lors de visites en face à face avec un médecin [117].

En somme, notre étude a permis de mettre en relief l'absence d'effet significatif des interventions de minimisation de risque (IMRs) pour améliorer la prise en charge médicale des jeunes traités par AD. La seule étude à avoir évalué l'efficacité d'une IMR, qui consistait en une intervention réglementaire implantée avant celles que nous avons évaluées, a aussi observé que l'intervention n'avait pas influencé le suivi médical des jeunes utilisateurs ADs [13]. À la lumière de nos résultats, et de ceux retrouvés dans la littérature, il semble que des interventions de gestion de risque supplémentaires, visant à renforcer l'importance d'un suivi médical rapproché suite à l'initiation d'un AD, soient nécessaires.

6.2 Forces et limites de l'étude

6.2.1 Forces

Sélection de la population à l'étude

Notre population était composée de nouveaux utilisateurs d'ADs afin d'éviter d'introduire un biais dû à la déplétion des susceptibles [118]. En effet, tel

que mentionné à la section 2.1.1 de la revue de littérature, la probabilité d'EIs graves, tels que les comportements suicidaires, est plus élevée dans les trois premiers mois de traitement par AD, puis se stabilise par la suite. Les utilisateurs prévalents, qui ont « survécu » à la période critique des trois premiers mois de traitement, ne sont plus aussi à risque d'avoir l'EI ayant fait l'objet des recommandations [79]. Par conséquent, en sélectionnant des utilisateurs incidents, nous avons ainsi évité ce biais et comparé des jeunes patients ayant tous le même niveau de risque d'expérimenter l'EI, et ainsi d'avoir le suivi médical recommandé.

Banques de données administratives & Plan d'étude

L'emploi d'une cohorte rétrospective et de banques de données administratives (RAMQ) constitue une force de l'étude, puisqu'ils permettent de suivre une population sur une longue période de temps. En effet, le croisement des différents fichiers de la RAMQ et de Med-Écho rendu possible grâce au NAM brouillé de chaque patient permet la collecte de données longitudinales à l'échelle populationnelle. Une autre force de l'étude est qu'elle est représentative des conditions réelles d'utilisation, par rapport à un essai randomisé. Les essais randomisés comportent souvent un nombre de patients relativement faible par rapport aux études pharmacoépidémiologiques, et ils ont des critères d'inclusion beaucoup plus restrictifs que les études populationnelles.

L'utilisation d'une cohorte rétrospective est appropriée pour évaluer l'effet temporel d'interventions populationnelles. De par ses données longitudinales, elle permet la comparaison entre les profils de suivi médical pré- et post-intervention.

Par ailleurs, l'emploi de banques de données administratives réduit les biais de mémorisation et de désirabilité sociale, souvent rencontrés dans les enquêtes par questionnaire. Les informations dans les banques de données sont colligées de la même façon pour chaque patient et selon la même définition.

Biais de confusion

Le suivi médical des jeunes peut être influencé par plusieurs facteurs, et il est important de tenir compte de ces différents facteurs de confusion lors des

analyses. L'utilisation des banques de données administratives nous a donné accès à plusieurs caractéristiques du patient, du prescripteur et du traitement. Cela a permis d'effectuer une évaluation exhaustive des facteurs (caractéristiques cliniques, spécialité du prescripteur, classe d'AD prescrit) pouvant influencer le suivi médical des jeunes utilisateurs d'ADs. Par ailleurs, les modèles d'analyses multivariées ont permis de contrôler pour ces facteurs potentiellement confondants. Avoir tenu compte de ces facteurs mesurables dans notre étude constitue une force importante.

6.2.2 Limites

Banques de données administratives

Une des limites des banques de données administratives est que les données contenues dans le fichier des services médicaux ne comprennent que les services rendus par un médecin. Au Québec, le *Plan d'action en santé mentale* proposé en 2005 par le MSSS misait grandement sur la prise en charge des jeunes par des équipes multidisciplinaires en 1^{ère} ligne et la collaboration entre les intervenants des différentes lignes de service. Cela avait pour but d'augmenter le nombre de ressources disponibles pour les jeunes ayant des troubles psychiatriques, et ainsi de pouvoir assurer un suivi de la clientèle pédiatrique. Aucun renseignement concernant les services médicaux dispensés par un professionnel de la santé autre que le médecin (infirmière, psychologue, travailleur social, éducateur spécialisé, etc.) n'est contenu dans la base de données de la RAMQ. Cela aurait pu entraîner une sous-estimation du nombre de visites de suivi, et par conséquent une sous-estimation de la proportion de jeunes ayant eu un suivi conforme aux recommandations. Néanmoins, l'étude a ciblé principalement les visites effectuées par les spécialités médicales reconnues pour être les plus impliquées dans le suivi médical des jeunes, afin de minimiser ce biais.

Une autre lacune des bases de données administratives est qu'elles ne fournissent pas de renseignements concernant la gravité des troubles mentaux. Depuis la mise en place du *Plan d'action en santé mentale*, les problèmes de santé mentale courants sont traités en 1^{ère} ligne par une équipe multidisciplinaire

(dont le clinicien est un pédiatre ou un omnipraticien) et les problèmes plus graves sont dirigés vers les services de 2^e et 3^e lignes qui sont assurés par des spécialistes (psychiatres, pédopsychiatres et neurologues; lorsque le cas est d'origine neurologique). Cela pourrait expliquer en partie les résultats que nous avons observés, selon lesquels les jeunes ayant eu un psychiatre comme prescripteur ont une plus grande probabilité d'avoir un suivi médical conforme aux recommandations que lorsque le traitement est initié par un omnipraticien ou un pédiatre.

Dans les banques de données acquises pour l'étude *Relation entre la prise d'antidépresseurs et le risque de tentative de suicide chez les enfants et les adolescents*, nous n'avions accès qu'à la spécialité du prescripteur. Il aurait été néanmoins intéressant d'avoir l'année et l'université d'obtention du diplôme du prescripteur. L'université aurait pu être utilisée comme proxy pour identifier le pays ou la province d'où provient le prescripteur, et ainsi nous aurions pu comparer différents lieux de formation. Ce type de comparaison est important car il permet d'établir un portrait global de l'efficacité des interventions, selon les caractéristiques du prescripteur. Nous reconnaissons que l'absence de telles données constitue une limite de ce travail.

Finalement, les données contenues dans le fichier des services médicaux ne comportent que les réclamations produites par des médecins payés à l'acte. Les services médicaux rendus par des médecins rémunérés selon un mode à forfait ou à salaire ne sont pas inclus dans les fichiers de la RAMQ. Or, surtout les psychiatres sont rémunérés selon un mode à forfait ou à salaire. En 2004, la proportion de psychiatres à salaire ou à forfait était de 56%, comparativement à 23% d'omnipraticiens [107]. L'absence d'accès à ces données aurait pu entraîner une sous-estimation du nombre de visites de suivi effectuées par ce type de médecin. Toutefois, dans notre étude, les profils de suivi médicaux observés correspondent plus souvent aux recommandations lorsque le traitement est initié par un psychiatre que par un autre médecin. Par conséquent, l'écart réel entre les spécialités ne peut être que plus grand.

Facteurs de confusion non mesurables

L'association entre les interventions de communication de risque et le suivi médical des enfants et adolescents traités par ADs a été évaluée en comparant les proportions d'enfants et adolescents ayant eu un suivi conforme avant et après la publication de chaque intervention. Ces comparaisons sont considérées comme étant « écologiques », puisqu'en l'absence d'un groupe de comparaison parallèle (groupes d'enfants et d'adolescents non exposés aux interventions), le lien causal entre l'intervention et le taux de suivi médical conforme ne peut être établi [79], car les proportions de suivi conforme sont obtenues pour une population et non des individus. Ainsi, des facteurs de confusion individuels différents entre les groupes comparés pourraient avoir influencé la survenue d'un suivi médical conforme. Grâce aux banques de données administratives, nous avons pu tenir compte de plusieurs facteurs de confusion individuels mesurables, comme le sexe, l'âge, la région de résidence, les antécédents de troubles psychiatriques, les antécédents de maladies chroniques, les antécédents d'hospitalisation et le nombre de visites médicales durant l'année précédente. Toutefois, d'autres facteurs de confusion non documentés dans les banques de données administratives auraient pu influencer les résultats de notre étude [79]. Les caractéristiques sociales du patient, telles que le niveau de scolarité, le groupe culturel d'appartenance du patient, ainsi que l'attitude du médecin face à la pharmacothérapie pourraient être des facteurs de confusion, car elles sont potentiellement liées à la raison de la prescription de l'AD et au suivi médical du jeune par la suite. Comme l'objectif de l'étude était d'évaluer l'effet des IMRs sur la survenue d'un suivi médical conforme, il est primordial de considérer cette lacune lors de l'interprétation des résultats.

6.3 Validité externe

La validité externe de notre étude est limitée par la composition de la population à l'étude. En effet, notre population à l'étude étant celle des jeunes couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec (21% des jeunes résidents de la province), c'est-à-dire les enfants de prestataires d'une aide financière de dernier recours, de détenteurs d'un carnet de réclamation ou de

dépendants de personnes qui ne sont pas admissibles à un régime privé. Il a été observé que les jeunes couverts par le régime public d'assurance médicaments proviennent majoritairement de milieu socio-économique faible à moyen [119]. L'accès à la médication varie selon le statut socio-économique (SES). En revanche, le programme de soins de santé est universel au Québec; tous les services médicaux prodigués à tous les résidents sont couverts par la RAMQ, peu importe leur SES. Malgré que l'accès à la médication soit gratuit pour les bénéficiaires d'un régime public, une étude canadienne a montré que les enfants provenant d'un milieu socio-économique faible à moyen sont 10% moins susceptibles de recevoir une nouvelle ordonnance que les enfants provenant d'un milieu socio-économique plus élevé [120, 121]. Par ailleurs, des études antérieures ont démontré que, au Québec, le SES influençait le recours aux services médicaux, même si leurs coûts ne doivent pas être défrayés par le patient [122-124]. En effet, l'analyse des données de l'enquête sur l'accès aux services de soins au Québec en 2003, a montré que les personnes ayant un SES faible à moyen sont moins enclines à utiliser les soins et services de santé que les personnes ayant un SES élevé [124]. Considérant que le SES a un effet sur l'accès à la médication et sur l'utilisation des services de soins, et que notre population à l'étude était composée de jeunes provenant d'un milieu socio-économique faible à moyen, les profils de suivi médical des jeunes de 10 à 19 ans traités par AD observés dans notre étude ne peuvent pas s'appliquer à la population de jeune âgés de 10 à 19 ans provenant d'un milieu socio-économique élevé. Même s'il s'agit d'une limite de l'étude, le SES n'explique probablement pas en totalité le faible nombre de visites de suivi après l'initiation d'un traitement par AD.

6.4 Contribution de l'étude à l'état des connaissances

À notre connaissance, ce mémoire fait l'objet de la première étude à avoir évalué en détail l'association entre des interventions de communication de risque, dont la mise en garde canadienne et les recommandations incluses dans les guides de pratique clinique, et le suivi médical chez les jeunes utilisateurs d'ADs. Ces travaux ont permis d'apporter de nouvelles connaissances en matière

de suivi médical; les profils de suivi médical ont été décrits, de même que les facteurs associés à un suivi médical conforme aux recommandations ont été évalués. Ce travail peut servir de point de référence (« *benchmark* ») pour les professionnels de la santé et les décideurs. La prochaine étape serait de mieux documenter le suivi effectué par les professionnels de la santé qui sont non documentés dans les banques de données de la RAMQ. À partir de ces données, il sera alors possible de déterminer si des interventions de minimisation de risque complémentaires s'avèrent nécessaires.

Chapitre 7 – Conclusion

Depuis les dernières décennies, la santé mentale est au cœur des préoccupations du MSSS du Québec. La survenue et récurrence des troubles mentaux à l'âge adulte étant très élevée parmi ceux ayant eu un trouble mental dans leur jeunesse, la prise en charge médicale de ces jeunes est devenue une priorité [4]. Plusieurs interventions de gestion de ces maladies chroniques (ex. : plan d'action en santé mentale) font leur entrée dans le système de santé québécois. Les travaux réalisés dans le cadre de ce mémoire ont montré que jusqu'à présent, les mises en garde concernant l'utilisation d'ADs ainsi que les recommandations de suivi médical n'ont pas induit de changement au niveau des pratiques de suivi médical des jeunes utilisateurs d'ADs. Ces deux types d'interventions semblent inefficaces pour communiquer l'importance d'un suivi fréquent pour la surveillance d'EIs graves pouvant survenir chez les jeunes patients traités par ADs. La population pédiatrique étant une population à haut risque d'EIs et au vu de l'importante utilisation médicamenteuse hors AMM, d'autres types d'interventions devraient être mises en place afin de renforcer l'importance d'un suivi médical fréquent des jeunes patients. Une intervention faisant un rappel à intervalle régulier de l'importance de suivre les jeunes patients, tel un dossier patient électronique faisant apparaître un message de rappel automatique à l'écran après qu'un certain délai se soit écoulé depuis la dernière visite du patient, serait à envisager.

Il sera important dans les prochaines années d'évaluer l'efficacité de ces nouvelles interventions sur la prise en charge médicale des jeunes ayant des troubles mentaux, en tenant compte des différents facteurs pouvant influencer cette prise en charge. Ce mémoire a permis de mettre en évidence certains facteurs individuels pouvant affecter le suivi médical des jeunes traités par ADs. Ainsi, la présence de plusieurs maladies chroniques concomitantes chez les enfants et les antécédents de dépression chez les adolescents sont des exemples de facteurs influençant le suivi médical. Un autre critère d'évaluation important à considérer serait l'efficacité des interventions sur le nombre d'EIs observés.

Dans les projets futurs, il serait intéressant de mesurer l'implication des divers intervenants de la santé dans la prise en charge des jeunes utilisateurs

d'AD. Aussi, l'évaluation des raisons d'une absence de visite au dossier permettrait de déterminer les barrières au suivi médical des jeunes au Québec. Ceci permettrait une meilleure adaptation de la gestion de risque associée à l'usage des ADs dans la population pédiatrique québécoise.

Références

1. Canadian Alliance on Mental Illness and Mental Health, *Recommandations aux décideurs des politiques sociales et de santé du Canada pour un plan d'action national sur la maladie mentale et la santé mentale*. 2006.
2. Canadian Collaborative Mental Health Initiative, *Prévalence de la maladie mentale et utilisation des services connexes au Canada: Une analyse des données de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes*. www.iccsm.ca Jan 2006.
3. Douglas Mental Health University Institute, *Enfants et Santé Mentale*. <http://www.douglas.qc.ca/info/enfants-sante-mentale>, 2011.
4. Ministère de la Santé et Services Sociaux du Québec, *Plan d'action en santé mentale 2005-2010 : La force des liens*. 2005.
5. Santé mentale pour enfants Ontario, *Children's Mental Health: High Needs, High Returns, Pre budget submission*. Feb 2004.
6. Gartlehner G, e.a., *Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression* January 2007.
7. Cheung, A.H., et al., *Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management*. *Pediatrics*, 2007. **120**(5): p. e1313-26.
8. Zuckerbrot, R.A., et al., *Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): I. Identification, assessment, and initial management*. *Pediatrics*, 2007. **120**(5): p. e1299-312.
9. Birmaher, B., et al., *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders*. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2007. **46**(11): p. 1503-26.
10. Tournier, M., et al., *Patterns of antidepressant use in Quebec children and adolescents: trends and predictors*. *Psychiatry Research*. **179**(1): p. 57-63.
11. Wilens, T.E., et al., *A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse events in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors*. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 2003. **13**(2): p. 143-52.
12. Katz, L.Y., et al., *Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults.[Erratum appears in CMAJ. 2008 May 20;178(11):1466]*. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*, 2008. **178**(8): p. 1005-11.
13. Morrato, E.H., et al., *Frequency of provider contact after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs*. *American Journal of Psychiatry*, 2008. **165**(1): p. 42-50.
14. Kurian, B.T., et al., *Effect of regulatory warnings on antidepressant prescribing for children and adolescents*. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2007. **161**(7): p. 690-6.
15. Glaxo Smith Kline. *Stronger WARNING for SSRIs and other newer antidepressants regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm*. Mai 2004.

16. Pfizer. *Stronger WARNING for SSRIs and other newer anti-depressants regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm.* Mai 2004.
17. Eli Lilly company. *Stronger WARNING for SSRIs and other newer anti-depressants regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm.* Mai 2004.
18. Solvay-Pharma. *Stronger WARNING for SSRIs and other newer anti-depressants regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm.* Mai 2004.
19. Schneeweiss, S., et al., *Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent in adults: a propensity score-adjusted analysis of 9 years' data.* Archives of General Psychiatry. **67**(5): p. 497-506.
20. Kurdyak, P.A., et al., *The effect of antidepressant warnings on prescribing trends in Ontario, Canada.* American Journal of Public Health, 2007. **97**(4): p. 750-4.
21. Libby, A.M., et al., *Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs.* American Journal of Psychiatry, 2007. **164**(6): p. 884-91.
22. Villeneuve, K., et al., *Meta-analysis of rates of drop-out from psychosocial treatment among persons with schizophrenia spectrum disorder.* Schizophrenia Research. **121**(1-3): p. 266-70.
23. American Psychiatric Association, *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia.* Vol. 161. 2004: The American Journal of Psychiatry. 1-56.
24. March, J., et al., *The treatment for Adolescents with depression study TADS : long-terme effectiveness and safety outcomes.* ARCH GEN PSYCHIATRY, 2007. **64**: p. 1132-1143.
25. Emslie, G., Mayes TL, Ruberu M., *Continuation and maintenance therapy of earlyonset major depressive disorder.* Paediatr Drugs, 2005. **7**: p. 203-217.
26. Thorpe, L., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Specific populations. [French].* Canadian Journal of Psychiatry, 2001. **46 (SUPPL.)**: p. 70S-85S.
27. Reesal, R.T., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. II. Management principles. [French].* Canadian Journal of Psychiatry, 2001. **46 (SUPPL.)**: p. 22S-30S.
28. Segal, Z.V., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. III. Psychotherapy.* Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie, 2001. **46 Suppl 1**: p. 29S-37S.
29. Kennedy, S.H., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Pharmacotherapy and other biological treatments. [French].* Canadian Journal of Psychiatry, 2001. **46 (SUPPL.)**: p. 41S-64S.
30. Segal, Z.V., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. V. Combining psychotherapy and pharmacotherapy.* Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie, 2001. **46 Suppl 1**: p. 59S-62S.
31. Kennedy, S.H., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments.* Canadian

- Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie, 2001. **46 Suppl 1**: p. 38S-58S.
32. Thorpe, L., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations*. Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie, 2001. **46 Suppl 1**: p. 63S-76S.
 33. Douglas Mental Health University Institute, *Dépression chez les jeunes*. <http://www.douglas.qc.ca/info/depression-jeunes>, 2011.
 34. Daviss, W.B. and W.B. Daviss, *A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: etiology, phenomenology, and treatment*. Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology, 2008. **18(6)**: p. 565-71.
 35. Direction de la Santé Publique, *Troubles anxieux chez les 14 à 25 ans. Détection précoce et traitement dans les services de première ligne*. Jan 2003.
 36. DelBello, M., et al., *Phenomenology and epidemiology of childhood psychiatric disorders that may necessitate treatment with atypical antipsychotics*. Journal of Clinical Psychiatry, 2004. **65 Suppl 6**: p. 12-9.
 37. Kohn, M. and N.H. Golden, *Eating disorders in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and treatment*. Paediatric Drugs, 2001. **3(2)**: p. 91-9.
 38. Anonymous, *Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision)*. American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. American Journal of Psychiatry, 2000. **157(1 Suppl)**: p. 1-39.
 39. Conseil du Médicament du Québec, *Usage des antidépresseurs chez les personnes inscrites au régime public d'assurance médicaments du Québec. Études descriptives 1999-2004*. 2008.
 40. Scharf MB, e.a., *Childhood enuresis, a comprehensive treatment program*. Psychiatr Clin North Am 1987. **10**: p. 655-666.
 41. Anonymous, *Drugs Therapies Perspectives*. www.medscape.com/adis/DTP/2001/v17.no5.02/dtp1705.02.html, 2001.
 42. Boerner, R.J. and H.J. Moller, *The importance of new antidepressants in the treatment of anxiety/depressive disorders*. Pharmacopsychiatry, 1999. **32(4)**: p. 119-26.
 43. Labellarte, M.J., J.T. Walkup, and M.A. Riddle, *The new antidepressants. Selective serotonin reuptake inhibitors*. Pediatric Clinics of North America. **45(5)**: p. 1137-55.
 44. Glick, I.D., et al., *Psychopharmacologic treatment strategies for depression, bipolar disorder, and schizophrenia*. Annals of Internal Medicine, 2001. **134(1)**: p. 47-60.
 45. Eli Lilly company, *Surveillance médicale. La Dépression: Quelles sont les étapes du traitement médical?* <https://www.institutlilly.com/patho/neuropsy/depression-fiches/etapes-traitement-medical.cfm>, 2011.
 46. Bonati, M. and A. Clavenna, *The epidemiology of psychotropic drug use in children and adolescents*. International Review of Psychiatry, 2005. **17(3)**: p. 181-8.
 47. Smolders, M., et al., *Adherence to evidence-based guidelines for depression and anxiety disorders is associated with recording of the diagnosis*. General Hospital Psychiatry, 2009. **31(5)**: p. 460-9.

48. Roberge, P., et al., *Mental health service use and treatment adequacy for anxiety disorders in Canada*. Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology. **46**(4): p. 321-30.
49. Prins, M.A., et al., *Patient factors associated with guideline-concordant treatment of anxiety and depression in primary care*. Journal of General Internal Medicine. **25**(7): p. 648-55.
50. Smolders, M., et al., *Which physician and practice characteristics are associated with adherence to evidence-based guidelines for depressive and anxiety disorders?* Medical Care. **48**(3): p. 240-8.
51. Hoffmann LaRoche, *Monographie du produit: Manerix (moclobémide)*. 19 Juin 2001.
52. Cheung, A.H., et al., *Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression*. Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines, 2005. **46**(7): p. 735-54.
53. Sarko, J., *Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose*. Emergency Medicine Clinics of North America, 2000. **18**(4): p. 637-54.
54. Eli Lilly company, *Fluoxetine Full Prescribing Information*. <http://www.healthyplace.com/other-info/psychiatric-medications/fluoxetine-prozac-serafem-full-prescribing-information/menu-id-72/>, Jan 2005.
55. Glaxo Smith Kline, *Monographie produit : Paxil (Paroxétine)*. 12 septembre 2008.
56. GlaxoSmithKline, *Monographie produit : Paxil (Paroxétine)*. 12 septembre 2008.
57. Haddad, P.M., *Antidepressant discontinuation syndromes*. Drug Safety, 2001. **24**(3): p. 183-97.
58. Haddad, P.M., S. Devarajan, and S.M. Dursun, *Antidepressant discontinuation (withdrawal) symptoms presenting as 'stroke'*. Journal of Psychopharmacology, 2001. **15**(2): p. 139-41.
59. Narayan, V., et al., *Antidepressant discontinuation manic states: a critical review of the literature and suggested diagnostic criteria*. Journal of Psychopharmacology. **25**(3): p. 306-13.
60. Schatzberg, A.F., et al., *Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research*. Journal of Clinical Psychiatry, 2006. **67** Suppl 4: p. 27-30.
61. Akkaya, C., et al., *Comparison of efficacy and tolerability of reboxetine and venlafaxine XR in major depression and major depression with anxiety features: an open label study*. Human Psychopharmacology, 2006. **21**(5): p. 337-45.
62. Perahia, D.G., et al., *A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder*. Journal of Psychiatric Research, 2008. **42**(1): p. 22-34.
63. Cheung, A.H., et al., *Current trends in youth suicide and firearms regulations*. Canadian Journal of Public Health Revue Canadienne de Sante Publique, 2005. **96**(2): p. 131-5.
64. Cheung AH, e.a., *Clinical review of mania, hostility and suicide-related events in children and adolescents treated with antidepressants*. Paediatr Child Health, 2005. **10**(8): p. 457-463.

65. US FDA, CDER 2004 Meeting Documents. 2004, [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder04.html#Psychopharmacologic Drugs](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder04.html#Psychopharmacologic%20Drugs).
66. Bacquère, C.e.a., *Prescrire hor AMM en pédopsychiatrie*. L'information psychiatrique, mars 2005. **81**(3): p. 225-230.
67. Boudart, Y.e.a., *Résultats de l'enquête nationale*. Information psychiatrique, 2000. **3**: p. 271-272.
68. European Medicine Agency, *Guideline on risk management systems for medicinal products for human use*. 2005.
69. ICH Expert Working Group, *Pharmacovigilance Planning; E2E* in Novembre 2004.
70. ICH, *Ligne directrice ICH thème E11 section 2.3.3*. 2011, <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/e11_addendum-fra.php.
71. Gibbons, R.D., et al., *Post-approval drug safety surveillance*. Annual Review of Public Health, 2010. **31**: p. 419-37.
72. FDA, U.S., *Guidance for industry - Development and Use of Risk Minimization Action Plans*. 2005.
73. Newman, T.B., *A black-box warning for antidepressants in children?* New England Journal of Medicine, 2004. **351** (16): p. 1595-1598.
74. Cheung A, e.a., *Pediatric Prescribing Practices and the FDA Black-box Warning on Antidepressants*. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 2008. **29**(3): p. 213-215.
75. Richardson, L.P., et al., *Pediatric primary care providers and adolescent depression: a qualitative study of barriers to treatment and the effect of the black box warning*. Journal of Adolescent Health, 2007. **40**(5): p. 433-9.
76. Gibbons, R.D., et al., *Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents*. American Journal of Psychiatry, 2007. **164**(9): p. 1356-63.
77. Nemeroff, C.B., et al., *Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States*. Archives of General Psychiatry, 2007. **64**(4): p. 466-72.
78. Olfson, M., et al., *Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample*. Archives of General Psychiatry, 2008. **65**(1): p. 94-101.
79. Rothman KJ, e.a., *Modern Epidemiology*, ed. third. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
80. Gleason, M.M., et al., *Psychopharmacological treatment for very young children: Contexts and guidelines*. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2007. **46** (12): p. 1532-1572.
81. Enns, M.W., et al., *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VII. Comorbidity. [French]*. Canadian Journal of Psychiatry, 2001. **46** (SUPPL.): p. 86S-101S.
82. Vitiello, B., et al., *Antidepressant medications in children*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(15): p. 1489-91.
83. Newsom, J., *Measuring the influence of managed care on antidepressant utilization by children and adolescents with depression*. 2007, Boston University: School of Public Health.

84. Valluri, S., *Impact of Food and Drug Administration Pediatric Antidepressant Use Warnings on Treatment of Depression, Physician Specialty Practice Patterns, and Pharmaceutical Stock Prices*. 2009, University of Maryland.
85. Simon GE, e.a., *Evidence review: efficacy and effectiveness of antidepressant treatment in primary care*. *General Hospital Psychiatry*, 2002. **24**(4): p. 213-224.
86. Chen, R., Rosenheck R., *Using a computerized patient database to evaluate guideline adherence and measure patterns of care for major depression*. *J Behav Health Serv Res*, 2001. **28**: p. 466-474.
87. Charbonneau, A., Rosen AK, Ash AS et al, *Measuring the Quality of Depression Care in Large Integrated Health System*. *Medical Care*, 2003. **41**: p. 669-680.
88. Brown, J., Shy D, McFarland B et al., *The paradox of guideline implementation: How AHCPR's depression guideline was adapted at Kaiser Permanente Northwest Region*. *Jt Comm J Qual Improv*, 1995. **21**: p. 5-21.
89. Schulberg, H., Block MR, Madonia MJ et al., *Applicability of clinical pharmacotherapy guidelines for major depression in primary care setting*. *Arch Fam Med*, 1995. **4**: p. 106-112.
90. Cabana, M.e.a., *Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement*. *JAMA*, 1999. **282**: p. 1458-1465.
91. Hudon E, e.a., *Integration of the recommendations of the Canadian Task Force on Preventive Health Care: Obstacles perceived by a group of family physicians*. *Family Practice*, 2004. **21**: p. 11-17.
92. Lomas, J.e.a., *Retailing research: increasing the role of evidence in clinical services for childbirth*. *Mibank Q*, 1993. **71**: p. 439-475.
93. Bandura, A., *Social Foundations of Thought and Action: A Social Cognitive Theory*. Englewood Cliffs NJ: Prentice-Hall Inc, 1986.
94. Woo, B.e.a., *Screening procedures in asymptomatic adult: comparison of physicians' recommendations, patients' desires, published guidelines, and actual practice*. *JAMA*, 1985. **254**: p. 1480-1484.
95. Winkler, J.e.a., *Persuasive communication and medical technology assessment*. *Arch Intern Med*, 1985. **145**: p. 314-317.
96. Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, *Phase 1: L'organisation des services de santé mentale dans les CSSS, MSSS-Québec*, Editor. 2008.
97. National Committee for Quality Assurance, *Healthcare Effectiveness Data and Information Set (HEDIS): Annual report 2007*. 2007. p. 20-21.
98. Katz A, D.C.C., Bogdanovic B et al. , *Quality Indicators: Helping Good Doctors Be Better*, in *Manitoba Centre for Health Policy*. 2004. p. 1-4.
99. Kosecoff, J.e.a., *Effects of the National Institutes of Health Consensus Development Program on physician practice*. *JAMA*, 1987. **258**: p. 2709-2713.
100. Melfi CA, C.A., Croghan TW et al., *The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression*. *Arch Gen Psychiatry*, 1998. **55**: p. 1128-1132.
101. Katon W, V.K.M., Lin E et al., *Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care*. *JAMA*, 1995. **273**: p. 1026-1031.

102. Chen, S., Hansen, RA, Farley, JF et al., *Follow-up visits by provider speciality for patients with major depressive disorder initiating antidepressant treatment*. Psychiatry Services, 2010. **61**: p. 81-85.
103. Houle, J., et al., *Inequities in medical follow-up for depression: A population-based study in Montreal*. Psychiatric Services. **61 (3)**: p. 258-263.
104. Richardson, L., DiGiuseppe D, Christakis DA et al *Quality of Care for Medicaid-Covered Youth Treated With Antidepressant Therapy*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**: p. 475-480.
105. Katz, S., Kessler RC, Lin E et al., *Medication management of depression in the United States*. Journal of General Internal Medicine, 1998. **18**: p. 77-85.
106. Duhoux, A., Fournier L, Nguyen CT et al., *Guideline concordance of treatment for depressive disorder in Canada*. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2009. **4**: p. 385-392.
107. Gouvernement du Québec, *Le Régime public d'assurance médicament (RAMQ)*. 2004.
108. Institut de la statistique du Québec. *Données démographiques régionales*. 2008.
109. Moride Y, e.a., *Suboptimal Duration of Antidepressant Treatments in the Older Ambulatory Population of Quebec: Association with Selected Physician Characteristics*. Journal of American Geriatrics Society, 2002. **50(8)**: p. 1365-1371.
110. Wilkinson JJ et al., *Impact of Safety Warnings on Drug Utilization: Marketplace Life Span of Cisapride and Troglitazone*. Pharmacotherapy, 2004.
111. Institut de la statistique du Québec, *Carte des régions administratives du Québec*, <http://206.167.148.80/clacon/reg-adm-carte.htm>.
112. Statistique Canada, *Définitions de région urbaine, semi-rurale et rurale*, http://geodepot.statcan.ca/2006/180506051805140305/03150707/19081518200405190318091620091514_06-fra.jsp;jsessionid=83A3AEF16EAB2CF3F34CB51ABB208564?GEO_L_EVEL=14&ABBRV=null&REFCODE=10&LANG=F&TYPE=L.
113. Fishman PA, S.D., *Development and Estimation of a Pediatric Chronic Disease Score Using Automated Pharmacy Data*. Medical Care, 1999. **37(9)**: p. 874-883.
114. Izurieta HS, e.a., *Influenza and the Rates of Hospitalization for Respiratory Disease among Infants and Young Children*. N Engl J Med, 2000. **342**: p. 232-239.
115. Guevara J, e.a., *Utilization and Cost of Health Care Services for Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Pediatrics, 2001. **108**: p. 71-78.
116. Zeger SC, e.a., *On time Series analysis of Public Health and Biomedical data*. Annual Review of Public Health, 2006. **27**: p. 57-79.
117. O'Reilly, R., et al., *Is telepsychiatry equivalent to face-to-face psychiatry? Results from a randomized controlled equivalence trial*. Psychiatric Services, 2007. **58(6)**: p. 836-43.
118. Moride Y, A.L., et al., *Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research*. J Clin Epidemiol, 1994. **47(7)**: p. 731-737.

119. Blais L, e.a., *Inhaled corticosteroids vs. leucotriene-receptor antagonists and asthma exacerbations in children*. *Respiratory Medicine*, 2011. **105**: p. 846-855.
120. Kozyrskyj AL. Mustard CA. Simons ER, *Socioeconomic status, drug insurance benefits, and new prescriptions for inhaled corticosteroids in schoolchildren with asthma*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001. **155**: p. 1219-1224.
121. Blais L. et al, *Socioeconomic status and medication prescription patterns in pediatric asthma in Canada*. *Journal of adolescent health*, 2006. **607**: p. e9-e16.
122. Vanasse A, e.a., *Rural-urban disparities in the management and health issues of chronic diseases in Quebec (Canada) in the early 2000s*. *Rural & Remote Health*, 2010. **10**(4): p. 1548.
123. Pilote L, e.a., *Socioeconomic Status, Access to Health Care, and Outcomes After Acute Myocardial Infarction in Canada's Universal Health Care System*. *Medical Care*, 2007. **45**(7): p. 638-646.
124. Institut National de Santé Publique du Québec, *BESOINS ET DIFFICULTÉS D'ACCÈS AUX SERVICES DE PREMIER CONTACT, CANADA, QUÉBEC, MONTRÉAL ANALYSE DES DONNÉES DE L'ENQUÊTE SUR L'ACCÈS AUX SERVICES DE SANTÉ*, 2003. Ce document est disponible sur les sites Internet de la Direction de santé publique (www.santepub-mtl.qc.ca/ESPSS/production.htm) et de l'Institut national de santé publique du Québec (www.inspq.qc.ca/publications/). 2008.

Annexe 1

Éléments d'un plan de gestion de risque thérapeutique

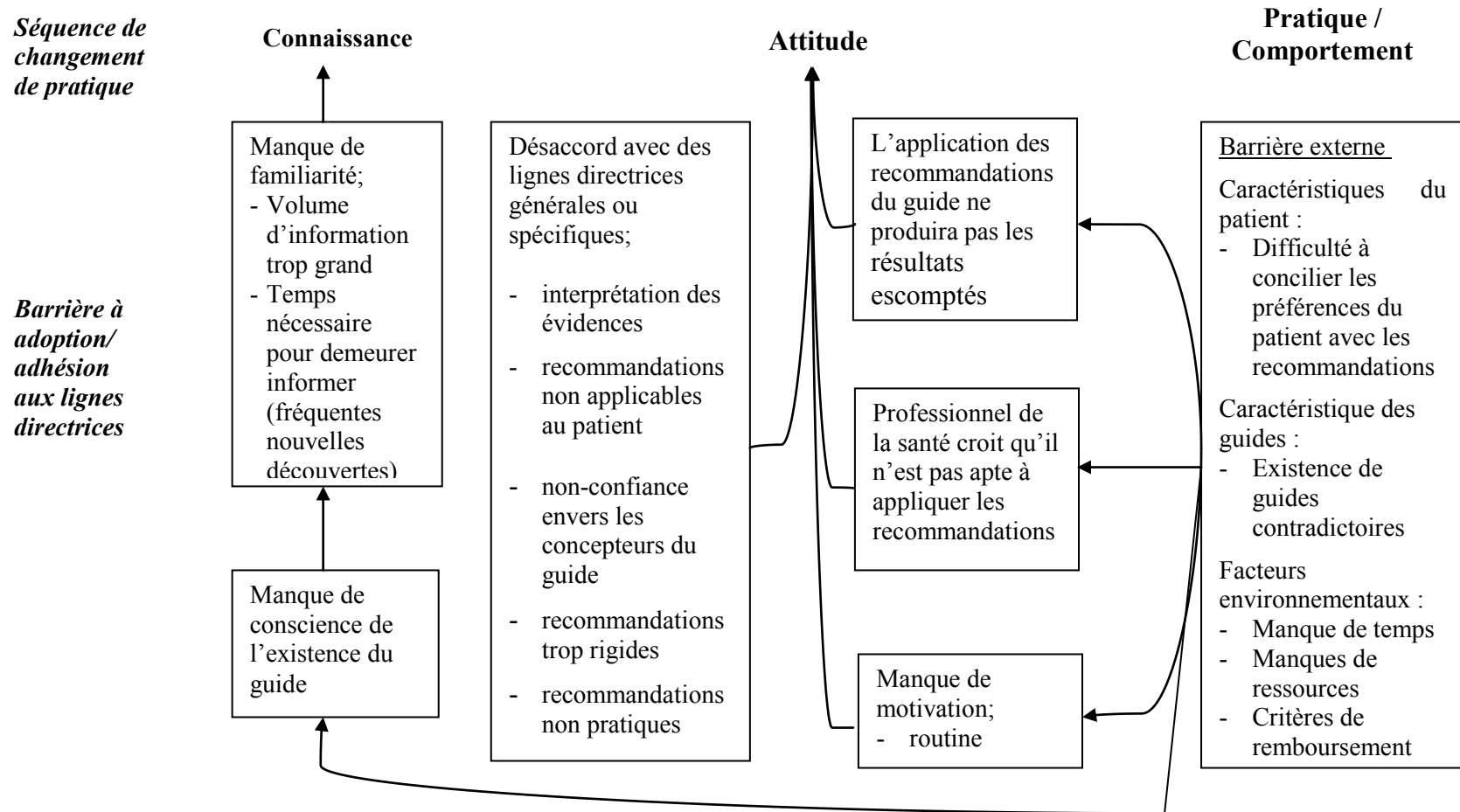
Ce tableau résume les éléments à inclure dans un plan de gestion de risque. Il est basé sur les lignes directrices de gestion de risque proposées par l'*European Medicine Agency* (EMA), qui est en vigueur au Canada depuis février 2010. Disponible en ligne :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500006326.pdf

Éléments	Informations requises
1. Spécification en matière de sécurité	<ul style="list-style-type: none">- Risques identifiés associés à l'usage du médicament- Risques potentiels importants- Informations manquantes importantes, par exemple l'absence de données sur les populations non étudiées (enfants, adolescents, personnes âgées, femmes enceintes, etc.)
2. Plan de pharmacovigilance	Actions proposées afin d'adresser les préoccupations de sécurité : <ul style="list-style-type: none">- Pharmacovigilance de routine ou surveillance passive, c'est-à-dire le recueil de notifications spontanées de cas d'EIs
3. Évaluation de la nécessité d'intervention de minimisation de risque	<ul style="list-style-type: none">- Déterminer si les préoccupations de sécurité discutées dans les autres sections requièrent d'autres activités de minimisation de risque (autres que celles discutées dans le Plan de pharmacovigilance)- Déterminer le risque d'erreurs médicales et quels sont les moyens employés pour diminuer ce risque dans l'information du produit (incluant que faire en cas d'ingestion involontaire), l'emballage, et lorsqu'approprié dans la notice du dispositif
4. Plan de minimisation de risque	Activités de minimisation de risque qui seront prises pour réduire les risques associés à une préoccupation de sécurité individuelle : <ul style="list-style-type: none">- Inclus les activités minimisation de risque de routine et celles supplémentaires

Annexe 2

Modèle conceptuel des facteurs influençant l'adhésion aux guides de pratique clinique ou aux mises en garde [90]



Annexe 3

Descriptif des banques de données de la RAMQ

A) Fichier des bénéficiaires :

Numéro banalisé de l'individu	Numéro séquentiel banalisé identifiant de façon unique une personne assurée, malgré ses changements de NAM	<i>Alphanumérique (10)</i>
Sexe du bénéficiaire	F : Féminin M : Masculin	<i>Alphanumérique (1)</i>
Groupe d'âge du bénéficiaire	Déterminé à la date index	<i>Alphanumérique (2)</i>
Date de décès	Date de décès autorisée par la CAI et comprise dans la période d'extraction des données	<i>Date : AAAA-MM</i>
Numéro banalisé de l'individu		<i>Alphanumérique (10)</i>
Code programme médicament	PS : Prestataire de l'assistance-emploi AD : Adhérent AL : Achat de lit DE : Désassurés 01 : Clientèle MTS 02 : Clientèle Tuberculose 04 : Consultation - Contraception orale d'urgence 06 : Traitement grippe A (H1N1) – pandémie (en vigueur depuis 2009-10-30) À blanc : Indéterminé	<i>Alphanumérique (2)</i>
Code de plan	10 : PAE adulte (18 à 65 ans) 12 : Dépendant d'un PAE, qui a moins de 18 ans 13 : Dépendant d'un PAE, qui a entre 18 et 25 ans, est aux études à temps plein et sans conjoint À blanc : Indéterminé	<i>Alphanumérique (2)</i>
Date de début admissibilité		<i>Date : AAAA-MM</i>
Date de fin admissibilité		<i>Date : AAAA-MM</i>

B) Fichier services pharmaceutiques :

Numéro banalisé de l'individu		<i>Alphanumérique (10)</i>
Territoire CLSC de résidence du bénéficiaire	Déterminé à la date du service (2 premières positions = région de résidence du patient)	<i>Alphanumérique (5)</i>
Code programme médicament		<i>Alphanumérique (2)</i>
Code de plan		<i>Alphanumérique (2)</i>
Date du service		<i>Date : AAAA-MM-JJ</i>
Code DIN	<i>Selon la Liste des médicaments publiée par la RAMQ</i>	<i>Alphanumérique (8)</i>
Classe AHF	Classe du médicament. Exemple : 28.16.04 = antidépresseur	<i>Alphanumérique (6)</i>
Code de dénomination commune	Nom commun du médicament. Exemple : 45504 = fluoxétine	<i>Alphanumérique (5)</i>
Code de forme		<i>Alphanumérique (5)</i>
Code teneur	Information sur le dosage	<i>Alphanumérique (5)</i>
Code de nature d'expression d'ordonnance	Information sur le renouvellement des prescriptions	<i>Alphanumérique (2)</i>
Code de sélection médicament	E : Choix du pharmacien de dispenser un médicament équivalent P : Choix du prescripteur de ne pas substituer À blanc : Tel que prescrit	<i>Alphanumérique (1)</i>
Durée du traitement		<i>Numérique (3)</i>
Quantité du médicament		<i>Numérique (6,3)</i>
Classe du prescripteur		<i>Alphanumérique (1)</i>
Numéro banalisé du prescripteur		<i>Alphanumérique (10)</i>
Spécialité du prescripteur	Spécialité principale du dispensateur à la date du service	<i>Alphanumérique (2)</i>

C) Fichier services médicaux :

Numéro banalisé de l'individu		<i>Alphanumérique (10)</i>
Territoire CLSC de résidence du bénéficiaire		<i>Alphanumérique (5)</i>
Classe du professionnel		<i>Alphanumérique (1)</i>
Numéro banalisé du Professionnel		<i>Alphanumérique (10)</i>
Spécialité du professionnel	Spécialité reliée au service	<i>Alphanumérique (2)</i>
Code d'acte	Omnipraticien : http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/100/000_complet_acte_omni.pdf Spécialiste : http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/150/000_complet_acte_spec.pdf	<i>Alphanumérique (5)</i>
Rôle dans l'exécution de l'acte		<i>Alphanumérique (1)</i>
Date du service		<i>Date : AAAA-MM-JJ</i>
Code de diagnostic	Selon CIM-9	<i>Alphanumérique (4)</i>
Type de l'établissement		<i>Alphanumérique (3)</i>

Descriptif des banques de données MED-ÉCHO

a) Fichier séjours hospitaliers :

Numéro séquentiel banalisé séjour hospitalier		<i>Alphanumérique (16)</i>
Numéro banalisé de l'individu		<i>Alphanumérique (10)</i>
Date d'admission	Date à partir de laquelle l'individu occupe un lit ou date d'inscription à l'unité de chirurgie d'un jour.	<i>Date : AAAA-MM-JJ</i>
Date de départ	Date où l'utilisateur quitte l'installation, vivant ou décédé.	<i>Date : AAAA-MM-JJ</i>
Nombre jours séjour hospitalier	Nombre total de jours d'hospitalisation.	<i>Numérique (4)</i>
Numéro banalisé établissement MSSS destination		<i>Alphanumérique (10)</i>
Type lieu destination	Code précisant le type de lieu vers lequel est dirigé l'individu après son hospitalisation	<i>Alphanumérique (2)</i>

b) Fichier séjours hospitaliers – diagnostics :

Numéro séquentiel banalisé séjour hospitalier		<i>Alphanumérique (16)</i>
Numéro banalisé de l'individu		<i>Alphanumérique (10)</i>
Type diagnostic	A : admission (facultatif depuis 2006 et absent entre 1996 et 2005) D : décès (obligatoire si décès il y a et présent depuis 1986) P : principal (obligatoire et présent) S : secondaire (facultatif)	<i>Alphanumérique (1)</i>
Numéro séquentiel diagnostic		<i>Alphanumérique (3)</i>
Numéro séquentiel du système de classification	1 : CIM-10 4 : CIM-9-QC	<i>Alphanumérique (1)</i>
Code de diagnostic médical clinique	Selon le CIM-9 ou le CIM-10-CA	<i>Alphanumérique (5)</i>
Code caractéristique diagnostic	Code servant à préciser la nature du diagnostic : 0 : aucune complication ni infection 1 : complication 2 : infection 3 : précision : code utilisé depuis le 1 ^{er} avril 2006 A : cause externe à l'origine d'un traumatisme (<i>utilisé avec la classification CIM-10-CA depuis le 1^{er} avril 2006</i>)	<i>Alphanumérique (1)</i>

Annexe 4

Certificat d'autorisation du comité d'évaluation scientifique et d'éthique de la recherche du CHUM



CENTRE DE RECHERCHE

Le 11 juin 2010

Dr Yola Moride
CRCHUM

a/s Mme Louise Arsenault

Objet : 10.075 – Approbation accélérée initiale et finale CÉR

Relation entre la prise d'antidépresseurs et le risque de comportements suicidaires et de suicides chez les enfants et les adolescents

Docteur Moride,

J'ai pris connaissance des documents suivants reçus au CÉR du CHUM en date du 11 juin 2010 en vue de l'approbation du projet en rubrique :

- Formulaire demande d'évaluation éthique d'un projet de recherche
- Commission d'accès à l'information du Québec – 19 mai 2010
- Autorisation de financement FRSQ – 20 mars 2009
- Certificat d'éthique – CÉR des sciences de la santé (CÉRSS) – 30 juin 2008
- Protocole de recherche anglais

En vertu des pouvoirs qui me sont délégués par le Comité d'éthique de la recherche du CHUM pour procéder à une évaluation accélérée, il me fait plaisir de vous informer que j'approuve votre projet puisqu'il s'agit d'un projet se situant sous le seuil de risque minimal.



*La présente constitue l'approbation finale du comité suite à une procédure d'évaluation accélérée. Elle est **valide pour un an à compter du 11 juin 2010**, date de l'approbation de votre projet. Je vous rappelle que toute modification au protocole et/ou au formulaire de consentement en cours d'étude, doit être soumise pour approbation du comité d'éthique.*

Cette approbation suppose que vous vous engagez :

- 1. à respecter la présente décision;*
- 2. à respecter les moyens de suivi continu (cf Statuts et Règlements)*
- 3. à conserver les dossiers de recherche pour une période d'au moins deux ans suivant la fin du projet afin permettre leur éventuelle vérification par une instance déléguée par le comité;*
- 4. à respecter les modalités arrêtées au regard du mécanisme d'identification des sujets de recherche dans l'établissement.*

Le comité suit les règles de constitution et de fonctionnement de l'Énoncé de Politique des trois Conseils et des Bonnes pratiques cliniques de la CIH.

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, je vous prie d'accepter, Docteur Moride, mes salutations distinguées.

*Brigitte St-Pierre
Présidente
Comité d'éthique de la recherche du CHUM*

BSTP/go

C.c. – Bureau des contrats