

# Intérêt du sommeil et des tests neuroendocriniens en tant que marqueurs biologiques de la dépression chez l'enfant et l'adolescent

B. PICCININ, M. ANSSEAU

**Résumé.** Dans cet article, nous avons revu de façon systématique les résultats de l'application des marqueurs biologiques de la dépression à l'enfant et l'adolescent.

En ce qui concerne l'EEG de sommeil, seulement 3 études sur un total de 12 chez 267 enfants et adolescents déprimés, âgés de 6 à 19 ans, ont retrouvé les anomalies du sommeil spécifiques de l'adulte déprimé (diminution de la latence du sommeil paradoxal et de l'efficacité du sommeil notamment). La plupart des auteurs ont insisté sur les modifications du sommeil liées à l'âge comme facteur rendant l'interprétation des résultats d'enregistrement du sommeil difficile. Deux articles qui ont étudié les effets du traitement antidépresseur sur le sommeil ont mis en évidence une diminution de l'efficacité du sommeil mais une évolution divergente de la latence du sommeil paradoxal.

En ce qui concerne le test de suppression à la dexaméthasone, les 20 études incluant 374 sujets déprimés majeurs (3-20 ans) et 533 contrôles psychiatriques ont fourni une sensibilité globale du test de 57 % pour une spécificité globale de 78 %. Ces résultats peuvent être considérés comme intéressants malgré le peu d'accord entre les auteurs sur le choix des variables méthodologiques (dose de dexaméthasone, heures de prélèvement sanguin, méthode de dosage du cortisol, etc) et la composition des groupes contrôles qui contiennent souvent des sujets aux pathologies fort proches de la dépression majeure (dysthymie, dépression mineure...).

Parmi les autres tests, deux études du test au TRH se sont révélées peu concluantes. En revanche, l'étude de la sécrétion de l'hormone de croissance pourrait présenter un intérêt diagnostique.

Au total, les marqueurs biologiques de la dépression chez l'enfant doivent toujours être considérés du domaine de la recherche et ne constituent qu'une partie de l'approche multidisciplinaire de la maladie dépressive.

## **Usefulness of sleep and neuroendocrine tests as biological markers of depression in children and adolescents**

**Summary.** In this article, we systematically reviewed the results of application of biological markers of depression to children and adolescents.

Concerning sleep EEG, only three studies on a total of twelve among 267 depressed children and adolescents aged 6 to 19 years found the typical sleep abnormalities described in depressed adults (eg, shortened REM latency and decreased sleep efficiency). Most authors insisted on the age-related sleep changes as a major confounding factor. Two studies of the effect of antidepressant therapy on sleep showed a decrease in sleep efficiency but a discrepancy in the evolution of REM latency.

Concerning the dexamethasone suppression test, twenty studies including 374 depressed children and adolescents (3-20 years) and 533 psychiatric controls yielded an overall sensitivity of 57 % and an overall specificity of 78 %. These results may be considered as interesting, despite the lack of agreement among authors on various methodological parameters (dose of dexamethasone, times of blood sampling, method of cortisol assay...) and the composition of control groups which often comprise subjects presenting disorders very close to major depression (dysthymia, minor depression...).

Among the other tests, the TRH test, used in two studies, showed limited interest. In contrast, the study of growth hormone secretion, performed in one centre, could present diagnostic usefulness.

In conclusion, biological markers of depression in children and adolescents should still be considered as research tools and be part of a multidisciplinary approach to depressive illness.

**Key-words:** Adolescents; Biological markers of depression; Children; Dexamethasone suppression test; Sleep EEG.

Le domaine des tests paracliniques en psychiatrie est en pleine expansion, particulièrement dans les états dépressifs. Toutefois, les études portant sur des enfants et des adolescents déprimés sont moins nombreuses et plus tardives que celles réalisées chez les adultes. L'existence d'un syndrome dépressif similaire à celui de l'adulte et l'utilisation de psychotropes sont en effet l'objet de nombreuses controverses parmi les

pédopsychiatres. Malgré cela, les études sur ce sujet se sont récemment multipliées. Aussi nous a-t-il paru intéressant de réaliser la synthèse des publications concernant l'utilisation de l'électroencéphalogramme (EEG) de sommeil d'une part, des tests neuroendocriniens et particulièrement du test de suppression à la dexaméthasone d'autre part. En effet, ces paramètres biologiques, qui ont été les plus étudiés chez l'adulte, ont également donné lieu au plus grand nombre d'investigations chez l'enfant et l'adolescent. D'autres types de tests biologiques ont également fait l'objet de recherche, comme des dosages biochimiques, des mesures électrophysiologiques ou de l'imagerie cérébrale, mais leurs résultats sont encore trop parcellaires pour être inclus dans notre synthèse.

## EEG DE SOMMEIL

Nous avons recueilli 12 études (*tableau I*) qui tentent de retrouver chez les enfants et les adolescents déprimés les perturbations du sommeil constatées chez les adultes déprimés majeurs : diminution de la latence du sommeil paradoxal (SP), augmentation de sa densité, raccourcissement des stades 3 et 4, anomalies de la continuité du sommeil aboutissant à une moindre efficacité de celui-ci. Deux articles explorent en outre 2 aspects plus particuliers : l'un l'induction du SP par une substance cholinergique (18), l'autre les effets de l'imipramine sur le sommeil (39). Enfin, un 13<sup>e</sup> article (56) compare le sommeil d'enfants lors d'un épisode dépressif et après guérison.

Parmi les 12 études du *tableau I* portant sur 267 sujets déprimés et 192 contrôles âgés de 6 à 19 ans, 2 sont réalisées sur des échantillons trop faibles pour permettre de tirer des conclusions : Kane *et al.* (35) ont décrit le sommeil d'une enfant déprimée tandis que Mendlewicz *et al.* (45) ont comparé le sommeil de 3 bipolaires (dont une paire de jumeaux monozygotiques) à celui d'un adolescent normal. Neuf des 10 études restantes incluent un groupe contrôle : toutefois, Emslie *et al.* (22) et Deray *et al.* (19) ont utilisé les résultats de sujets normaux étudiés par d'autres.

Sur 10 études, 3 seulement (22, 23, 40) démontrent une latence du SP significativement réduite chez les enfants et adolescents souffrant de dépression majeure alors qu'une seule étude (2) met en évidence une diminution de l'efficacité du sommeil sur un total de 8 études englobant ce paramètre dans leur protocole. Cependant, Goetz *et al.* (30) montrent également une efficacité de sommeil réduite chez les sujets déprimés non endogènes par rapport aux sujets normaux mais sans différence entre déprimés endogènes et sujets normaux ou déprimés non endogènes.

**Au total**, cette tentative de recherche de perturbations spécifiques du sommeil paraît globalement négative.

## Comparaison critique

Deux études (19, 22) ont recours pour établir le diagnostic à des échelles spécialement conçues pour les enfants et les adolescents. Toutes les autres utilisent les critères destinés aux adultes avec le postulat de départ d'une identité nosologique de la dépression majeure à tous les âges. Cette hypothèse a d'ailleurs été validée par 3 études (17, 50, 63) qui montrent la bonne concordance entre les diagnostics établis avec l'un ou l'autre type d'échelle.

L'utilisation des mêmes instruments permet en outre de comparer les résultats chez les enfants et les adultes.

Alors que les critères pour « scorer » l'enregistrement polysomnographique sont identiques dans toutes les études, 2 paramètres connaissent une variabilité importante : le nombre de nuits d'enregistrement et la définition de la première période de SP. La plupart des études ignorent les mesures provenant de la première nuit, considérée comme nuit d'adaptation, mais leur nombre total de nuits varie entre 2 (13), 3 (22, 23, 39, 40, 75) et 4 (2). Pour définir la première période de SP, Puig-Antich *et al.* (55) imposent une durée minimale de 2 minutes sans cependant préciser ce critère dans leurs travaux ultérieurs (18, 30) tandis que Lahmeyer *et al.* (40) exigent 3 minutes et qu'Emslie *et al.* (22) réfutent toute nécessité de durée minimum. Selon ces derniers auteurs, en effet, la plupart des résultats négatifs peuvent s'expliquer par la règle des 3 minutes qui ferait ignorer la véritable première période de SP. Cependant, Emslie *et al.* trouvent par 2 fois (22, 23) une latence de SP diminuée chez les déprimés en utilisant ou non cette règle des 3 minutes. D'autre part, Puig-Antich *et al.* (55), Goetz *et al.* (30) et Dahl *et al.* (18) obtiennent des résultats négatifs avec 2 minutes alors que Lahmeyer *et al.* (40) trouvent une nette différence entre déprimés et contrôles avec 3 minutes comme critère. Dès lors, on peut s'interroger sur l'incidence réelle du choix de ce critère sur les résultats.

En ce qui concerne l'influence de l'âge, il est difficile de séparer les études réalisées chez les enfants et celles chez les adolescents car les fourchettes d'âge ont tendance à se chevaucher. D'autre part, certaines études (*tableau I*) ne mentionnent pas la moyenne d'âge. Ainsi, dans l'étude de Lahmeyer *et al.* (40) qui inclut des sujets entre 11 et 19 ans, la plupart ont en réalité plus de 18 ans, comme le signalent Goetz *et al.* (30). Or, nous le verrons plus loin, l'âge semble important et peut donc être en partie responsable des résultats positifs de ces auteurs.

De toute façon, on peut regretter l'absence dans certains articles de renseignements sur les échantillons (sexe, âge moyen, composition du groupe contrôle) qui empêche ou à tout le moins rend difficile une comparaison point par point entre les différentes études. Avec les éléments dont nous disposons, il ressort qu'aucun paramètre ne permet de trouver d'explications aux résultats divergents.

TABLEAU I. — Etudes polysomnographiques du sommeil d'enfants et d'adolescents déprimés.

Etude	n	Fourchette d'âge (ans)	Age moyen (ans)	Sexe	Critères de diagnostic	Groupe contrôle (âge moyen ; sexe)	Période de sevrage (jours)	Paramètres du sommeil paradoxal		Efficacité du sommeil (%)	
								Déprimés	Contrôles	Déprimés	Contrôles
Kane <i>et al.</i> (35)	1	11,3	—	F	Clinique	—	14	L : 87	137 ± 34,5 *	82,7 *	
Kupfer <i>et al.</i> (39)	12	6-14	10,3 ± 0,7	7 M-5 F	Indice de dépression de Bellevue	—	14	L : 117,1 ± 17,7	146	93,8 ± 0,9	95
Young <i>et al.</i> (75)	12	7-13	10,3	11 M-1 F	Weinberg	12 normaux (—)	21	L : 108,6 ± 6,4	107,7 ± 6,8	92,9 ± 1	94,2 ± 0,6
Puig-Antich <i>et al.</i> (55)	27 ED	6-12	9,5 ± 1,3	20 M-7 F	RDC et DSM III	25 psy.	14	L : 149,6 ± 63,9 (ED)	144,3 ± 45,4 (psy.)	93,2 ± 4,2 (ED)	93,6 ± 4,0 (psy.)
	27 NED		9 ± 1,4	16 M-11 F		(8,5 ± 1,3 ; 15 M-10 F) 11 normaux (9,1 ± 1,1 ; 4 M-7 F)		157,1 ± 39,4 (NED)	150,2 ± 54,3 (normaux)	93,5 ± 3,3 (NED)	93,9 ± 3,2 (normaux)
Lahmeyer <i>et al.</i> (40)	13	11-19	—	7 M-6 F	RDC et DSM III	13 normaux (—)	Jamais traités	L : 122,4 ± 54,1 D	181,8 ± 67,8 * > D	83,2 ± 12	88 ± 6
Mendlewicz <i>et al.</i> (45)	3	14-16	14,7	2 M-1 F	RDC	1 normal (15,2 ; M)	Jamais traités	L : 112,4	155	84,7	98
Emslie <i>et al.</i> (22)	10	12-13	—	—	Indice de dépression de Bellevue Inventaire diagnostique pour enfants et adolescents	27 normaux (—)	14	L : 90 ± 29,7 A : 316 ± 94,6 D : 2,9 ± 0,73	119,3 ± 27,9 * 110,7 ± 50,1 * 1,17 ± 0,42 *	92 ± 4,9	94,4 ± 1
Goetz <i>et al.</i> (30)	25 ED	< 18	15,1 ± 1,7	12 M-13 F	RDC	40 normaux	14	L : 101,4 (ED)	113,4	87,5 (ED)	91,1
	24 NED		14,3 ± 2	11 M-13 F		(15,6 ± 1,5 ; 24 M-16 F) 24 M-16 F)		112,4 (NED) D : 3,07 (ED) 3,15 (NED)	2,92	86,8 (NED) *	
Appelboom-Fondu <i>et al.</i> (2)	9 MDD 12 mDD	11-20	16,2 ± 2,7 15,7 ± 3,1	5 M-4 F 8 M-4 F	RDC	12 normaux (15,9 ± 4 ; 10 M-2 F)	14	L : 125 ± 47,8 (MDD) 122 ± 42,8 (mDD)	131,8 ± 42,1	86,3 ± 9,3 (MDD) * 94,7 ± 2,7 (mDD)	93,9 ± 2
Emslie <i>et al.</i> (22)	47	8-18	12,6 ± 2,1	—	DSM III	26 normaux (12,3 ± 2 ; —)	—	L : 89,3 ± 33,6 D : 2,7 ± 0,6	123,9 ± 43,4 * 2,8 ± 0,8	93,2 ± 4,5	94,5 ± 2
Dahl <i>et al.</i> (18)	21	—	10,7 ± 1,3	—	RDC et DSM III	10 normaux (10,2 ± 1,4 ; —)	—	L : 107 ± 49,6	124,9 ± 52,4	—	
Deray <i>et al.</i> (19)	24	13-18	—	—	CDRS	15 normaux (—)	Jamais traités	L : 109 ± 62,9	112,8 ± 32,1	—	

n : nombre de sujets déprimés ; M : sexe masculin ; F : sexe féminin ; ED : dépression endogène (critères RDC) ; NED : dépression non endogène (id.) ; MDD : dépression majeure ; mDD : dépression mineure ; psy. : patients avec pathologie psychiatrique autre que dépressive ; CDRS : Children Depression Rating Scale (Echelle de dépression de l'enfant) ; L : latence (min) ; A : activité (unités) ; D : densité (unités/min).

\* différence significative ; — pas de données.

**En résumé,** bien qu'une majorité d'études soient négatives, le postulat de départ, à savoir l'identité du syndrome dépressif à tous les âges de la vie, n'est remis en cause par aucun auteur. En effet, d'autres éléments plaident en sa faveur : la possibilité d'utiliser avec succès chez l'enfant et l'adolescent les échelles diagnostiques habituellement réservées à l'adulte (RDC, DSM III) (17, 50, 63), la bonne réponse de ces troubles — ainsi diagnostiqués — à un traitement par l'imipramine (28, 51, 64) et, enfin, les résultats obtenus dans la recherche sur les tests endocriniens (voir infra).

C'est plutôt la spécificité des troubles du sommeil liés à la dépression qui est remise en question. L'hypothèse la plus souvent avancée par les auteurs obtenant des résultats négatifs est que l'âge joue un rôle aussi important dans la genèse des perturbations du sommeil que la maladie elle-même.

Young *et al.* (75) suggèrent que le sommeil de l'enfant est plus stable que celui de l'adulte à cause d'une fonction très importante à cette période de la vie, la sécrétion nocturne d'hormone de croissance. Cette hypothèse séduisante reste cependant à démontrer. Puig-Antich *et al.* (55) ont été les premiers à insister sur l'influence de l'âge et de la dépression sur les troubles du sommeil : dès lors, ils les trouvent moins intéressants que d'autres marqueurs — plus intrinsèques — dans l'étude de la pathogénie et de la physiopathologie de la dépression. Lahmeyer *et al.* (40) ont recherché des corrélations entre, d'une part, 2 paramètres du SP — la densité et la latence — et, d'autre part, la sévérité de la dépression et l'âge. Leurs résultats montrent que le raccourcissement de la latence du SP est significativement corrélé à l'âge tandis que l'augmentation de la densité du SP est hautement corrélée à la gravité. Dans un même esprit, Goetz *et al.* (30) ont découvert que la latence du SP



diminue avec l'âge chez les déprimés et les contrôles tandis que l'activité du SP augmente avec l'âge seulement chez les déprimés. Ils n'ont trouvé aucun lien entre les mesures du SP et la gravité de la maladie.

Ces résultats sont tout à fait concordants avec ceux d'Ulrich *et al.* (69) et de Gillin *et al.* (29) qui ont étudié des adultes et démontré que l'efficacité du sommeil et la latence du SP diminuent comme une fonction de l'âge.

De plus, l'injection d'arécoline (un agoniste cholinergique) qui induit plus vite le SP chez l'adulte déprimé que chez le sujet normal s'est avérée incapable de discriminer les enfants déprimés des contrôles (18). Ceci suppose des différences liées à l'âge dans la régulation neuropharmacologique du SP.

Puig-Antich *et al.* (55) et Goetz *et al.* (30) nous proposent un autre élément d'explication basé sur la discordance entre les perturbations subjectives du sommeil et les mesures objectives. En effet, les questionnaires d'évaluation du sommeil remplis par les enfants déprimés mettent en évidence des plaintes assez constantes, et spécifiques car elles sont quasiment absentes dans le groupe contrôle et considérablement diminuées après guérison. L'hypothèse de ces auteurs est que, à ces plaintes, doivent correspondre des perturbations des mesures objectives du sommeil. Comme ils ne les retrouvent pas, ils supposent que d'autres méthodes plus raffinées d'enregistrement ou d'analyse des données polysomnographiques permettront de révéler des différences inapparentes avec la méthode standard. De plus, comme ces plaintes subjectives ne sont ni qualitativement ni quantitativement différentes de celles des adultes déprimés chez qui on observe objectivement des perturbations du sommeil, Puig-Antich *et al.* (55) et Goetz *et al.* (30) suggèrent que l'âge entraînerait une diminution de l'acuité de la perception subjective de la qualité du sommeil, l'enfant étant sensible à des perturbations non encore mesurables. Cette hypothèse séduisante constitue une voie de recherche qui pourrait expliquer, chez les enfants et les adolescents déprimés, l'absence d'altérations objectives du sommeil qui les différencie des déprimés adultes alors que bien des éléments, par ailleurs, les rapprochent.

### Sommeil et traitement

Kupfer *et al.* (39) ont réétudié leurs 12 sujets déprimés, après 3 semaines de traitement par l'imipramine et une nette amélioration de 9 enfants. L'enregistrement polysomnographique de 2 nuits consécutives montre une latence du SP nettement augmentée ( $117,7 \pm 17,7$  min avant traitement ;  $218,7 \pm 32,7$  min après traitement), une activité et une densité du SP accrues. Si le premier résultat concorde avec ceux obtenus chez l'adulte, l'augmentation de la densité du SP semble pour le moins inattendue, ainsi d'ailleurs que la diminution assez nette de l'efficacité du sommeil ( $93,8 \pm 0,9$  % avant imipramine pour  $88,3 \pm 1,7$  %

après). En effet, l'imipramine possède un important effet supprimeur du SP et améliore la qualité du sommeil. L'explication de Kupfer *et al.* (39) d'une différence de la pharmacocinétique de l'imipramine chez l'enfant n'est à ce jour basée sur aucun résultat expérimental.

Quatre ans plus tard, Puig-Antich *et al.* (56) ont également réalisé une étude longitudinale utilisant cependant un protocole trop différent pour permettre la comparaison entre leurs conclusions et celles apparemment contradictoires de Kupfer *et al.* (39). Puig-Antich *et al.* (56) ont réexaminé 28 enfants après guérison, obtenue par l'imipramine pour 22 d'entre eux et avec placebo pour les 6 autres. La comparaison de ces données avec les enregistrements réalisés lors de l'épisode dépressif ainsi qu'avec ceux du groupe contrôle montre une légère augmentation de l'efficacité du sommeil lors de la guérison ( $95 \pm 2,2$  % *versus*  $93,1 \pm 3,3$  %) associée à une diminution à ce point nette de la latence du SP ( $119,5 \pm 37,9$  min *versus*  $158,3 \pm 59,8$  min) qu'elle différerait alors significativement des valeurs du groupe contrôle ( $141,1 \pm 41,7$  min chez les névrotiques et  $167,9 \pm 43,8$  min chez les normaux). Cette réduction surprenante de la latence du SP après guérison constitue-t-elle un véritable « marqueur-trait » de la dépression majeure c'est-à-dire préexiste-t-elle au premier épisode dépressif ? Ou est-elle simplement une séquelle de ce premier épisode ? Impossible de répondre à l'heure actuelle d'autant que ces résultats sont à confirmer par d'autres études.

### TEST DE SUPPRESSION A LA DEXAMÉTHASONE

Nous avons recueilli 22 études sur le test de suppression à la dexaméthasone chez des enfants et des adolescents déprimés. Deux d'entre elles ne figurent pas au *tableau II* : les adolescents étudiés par Crumley *et al.* (16) ont reçu des doses différentes de dexaméthasone (1 ou 2 mg) sans qu'il soit possible de séparer les 2 groupes, et la présentation des résultats est telle (tableau ne reprenant que les tests pathologiques) qu'elle nous a empêché de calculer la sensibilité et la spécificité du test dans cet échantillon ; par ailleurs, Foreman et Goodyer (26) ont étudié des enfants et des adolescents en établissant leur diagnostic sans avoir recours à des critères précis et avec des catégories (IDC-9) impossibles à comparer à celles des autres travaux.

A ce propos, nous avons dû faire en sorte que tous les groupes soient comparables c'est-à-dire des groupes contrôles ne comprenant que des sujets malades psychiatriques et des groupes étudiés composés de déprimés majeurs sans distinction entre endogènes ou non. Ainsi, dans l'étude de Robbins *et al.* (65), nous avons introduit les déprimés majeurs non endogènes dans le groupe étudié tandis que chez Ha *et al.* (31) et Doherty *et al.* (20), nous avons replacé dans le groupe contrôle tous les sujets n'ayant pas le diagnostic de



TABLEAU II. — Etudes du test de suppression à la dexaméthasone chez les enfants et les adolescents déprimés.

Etude	n	Fourchette d'âge (ans)	Age moyen (ans)	Sexe	Diagnostic	Groupe contrôle (âge moyen ; sexe)	Période de sevrage (jours)	Dose (mg)	Méthode de dosage	Heures de prélèvement	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Extein <i>et al.</i> (25)	15	13-18	15 ± 1	6 M-9 F	DSM III et RDC	12 (16 ± 2 ; 6 M-6 F)	7	1	RIA	8, 12, 16, 24	53	92
Poznanski <i>et al.</i> (49)	9	6-12	10,2 ± 1,7	7 M-2 F	RDC	9 (9 ± 2 ; 4 M-5 F)	—	0,5	CPB	16	56	89
Robbins <i>et al.</i> (64)	4	13-17	15,9	3 M-1 F	RDC	5 (— ; 5 M-2 F)	7	1	RIA	8, 16, 23	50	100
Geller <i>et al.</i> (28)	14	5-12	9	9 M-5 F	DSM III et RDC	—	—	20 µg/kg	RIA et CPB	16	14	—
Hsu <i>et al.</i> (33)	14	13-19	—	—	DSM III	80	—	1	RIA	16, 23	64	61
Robbins <i>et al.</i> (65)	16	13-18	—	—	RDC	12	14	1	CPB	8, 16, 23	25	100
Targum <i>et al.</i> (68)	17	13-19	—	—	DSM III	103	7	1	CPB	16, 23 h 30	41	82
Dugas <i>et al.</i> (21)	3	—	—	—	DSM III	6	Jamais traités	2/1,73 m <sup>2</sup>	RIA	—	100	100
	4	9-12	10,5 ± 1,3	2 M-2 F	DSM III	4 (9,2 ± 2 ; 3 M-1 F)	Jamais traités	1/1,73 m <sup>2</sup>	RIA	16, 23	0	50
	12	14-18	15,7 ± 1,1	4 M-8 F	DSM III	20 (15,7 ± 2 ; 8 M-2 F)	Jamais traités	1/1,73 m <sup>2</sup>	RIA	16, 23	58	80
Ha <i>et al.</i> (31)	22	13-17	—	—	RDC	20	—	1	CPB	16, 23	32	75
Klee <i>et al.</i> (38)	20	11-17	—	—	RDC	13	—	1	CPB	8, 16, 23	40	92
Livingston <i>et al.</i> (41)	3	6-12	8	2 M-1 F	DSM III	12 (10,3 ; 8 M-4 F)	14	0,5	RIA	16	67	58
Mendlewicz <i>et al.</i> (45)	3	14-16	14,7	2 M-1 F	RDC	—	Jamais traités	1	RIA	16, 23	67	—
Weller <i>et al.</i> (71)	20	6-12	—	—	DSM III	—	Jamais traités	0,5	RIA	8, 16	70	—
Petty <i>et al.</i> (47)	7	5-12	9,2	—	DSM III	23	14	0,5	RIA	16 ou 16, 23	86	43
Weller <i>et al.</i> (72)	50	6-12	—	—	DSM III	18	—	0,5	RIA	8, 16	80	72
Doherty <i>et al.</i> (20)	26	3-16	—	—	DSM III	67	—	1	RIA	8, 16, 23	42	84
Evans <i>et al.</i> (24)	20	12-19	—	—	DSM III	35	—	1	RIA	16, 23	40	80
Khan (36)	33	13-17	15,1 ± 0,04	7 M-26 F	DSM III	51 (— ; 30 M-21 F)	14	1	?	16, 23	70	84
Woodside <i>et al.</i> (74)	10	10-15	—	—	DSM III	48	—	1	RIA	16, 23	80	81
Appelboom-Fondu <i>et al.</i> (2)	8	11-20	—	—	RDC	11	14	1	RIA	14, 21	50	100
Fristad <i>et al.</i> (27)	63	6-13	9,7 ± 1,8	44 M-19 F	DSM III	14 (9,2 ± 2 ; 10 M-4 F)	—	0,5	RIA	8, 16	67	93

n : nombre de déprimés majeurs ; M : sexe masculin ; F : sexe féminin ; RIA : radio-immuno assay (dosage radio-immunologique) ; CPB : competitive protein binding (dosage par liaison compétitive aux protéines).

dépression majeure (dépression atypique, dépression mineure, etc). Enfin, dans 3 articles (27, 45, 72), nous avons supprimé les sujets normaux initialement inclus dans le groupe contrôle.

Trois études seulement ne possèdent pas de groupe contrôle de sujets avec d'autres diagnostics psychiatriques (28, 45, 71).

Les résultats globaux des 21 études du tableau II reprenant 393 sujets déprimés majeurs âgés de 3 à 20 ans et 563 contrôles sont : 223 non supprimeurs chez les déprimés soit une sensibilité de 57 % et 441 supprimeurs chez les contrôles soit une spécificité de 78 %.

### Comparaison critique

Tous les auteurs utilisent des critères diagnostiques établis pour les adultes (RDC, DSM III) : nous ne discuterons plus de la pertinence de ce choix (voir supra). Comme ces systèmes sont rigoureusement identiques pour la dépression majeure, nous étions autorisés à calculer la sensibilité et la spécificité du test toutes études confondues.

Quatre paramètres méthodologiques principaux diffèrent parmi les études : la dose de dexaméthasone administrée, les heures de prélèvement sanguin, la méthode de dosage du cortisol et les critères d'exclusion du test.

Tous les adolescents ont reçu 1 mg de dexaméthasone tandis que tous les enfants — sauf ceux étudiés par Geller *et al.* (28) — ont reçu 0,5 mg, les auteurs considérant que l'on peut estimer le poids moyen des enfants comme la moitié du poids moyen des adultes (70 kg). Geller *et al.* (28) ont préféré donner une dose proportionnelle au poids, la différence de poids entre un enfant de 5 ans et un pré-adolescent de 12 ans pouvant être considérable et, selon eux, source d'erreur en cas de score de dose identique pour tous. De même, Dugas *et al.* (21) ont ajusté la dose de dexaméthasone administrée en fonction de la surface corporelle de chaque sujet calculée sur des abaques à partir du poids et de la taille. Doherty *et al.* (20), dont le groupe est composé d'enfants et d'adolescents ayant tous reçu 1 mg de dexaméthasone, ont comparé les résultats de 3 sous-groupes établis en fonction de la dose de dexaméthasone par kilogramme : ils ne trouvent pas de différence significative entre les taux de non suppression des 3 sous-groupes. Leur échantillon (26 sujets en tout) est cependant trop petit pour conclure que la différence des doses de dexaméthasone rapportée au poids n'influe pas sur les résultats.

Les heures de prélèvement sont sans nul doute le paramètre qui varie le plus d'une étude à l'autre. On compte sept protocoles différents (tableau II). Lorsqu'on regroupe les protocoles identiques et qu'on recalcule la sensibilité et la spécificité, on constate des différences qui sont difficilement interprétables (tableau III). Ainsi, la sensibilité est la meilleure (73 %)

TABLEAU III. — Performance diagnostique du test de suppression à la dexaméthasone chez les enfants et les adolescents en fonction des temps de prélèvement.

Heures de prélèvement	Nombre d'études	Déprimés (n)	Contrôles (n)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
16 h	3	26	21	35	71
8 + 16 h	3	133	32	73	81
16 + 23 h	9	119	337	54	77
8 + 16 + 23 h	4	66	97	38	88

pour les études ayant utilisé des prélèvements à 8 h et à 16 h alors qu'elle est paradoxalement inférieure pour les études ayant utilisé 3 prélèvements (38 %). De la même manière, la spécificité est la plus élevée (88 %) dans ce dernier groupe et la plus basse lors de l'utilisation d'un prélèvement unique à 16 h. Ces résultats sont inattendus dans la mesure où l'augmentation du nombre de prélèvements devrait normalement accroître la sensibilité et diminuer la spécificité. En fait, les groupes où les prélèvements ont été effectués à 16 h et à 8 h et à 16 h sont exclusivement composés d'enfants tandis que les 2 autres groupes d'études rassemblent une majorité d'adolescents : l'âge semble donc jouer un rôle dans la variabilité de ces résultats.

Quinze études (273 sujets déprimés) utilisent comme méthode de dosage du cortisol la méthode radio-immunologique qui donne une sensibilité globale

(64 %) meilleure que celle calculée pour les 6 études (87 sujets déprimés) employant la méthode de liaison compétitive aux protéines (36 %). La spécificité est cependant meilleure avec cette dernière méthode (84 % contre 74 %). Ces résultats peuvent donc partiellement expliquer des différences de performance diagnostique entre les différentes études. Il est généralement admis que la méthode radio-immunologique est la plus fiable pour doser le cortisol à des concentrations aussi faibles.

Dans toutes les études, le seuil de non suppression est unanimement défini à 5 µg/dl. Paradoxalement, ceci est peut-être source de variabilité entre les études ; Carroll (8) conseille en effet de ne pas considérer cette valeur comme universelle mais bien de la faire déterminer par le laboratoire en fonction de l'étalonnage de l'appareil de mesure.

Les critères d'exclusion ne sont pas toujours cités dans les études (28, 33, 74). Certains auteurs (41, 68) n'excluent que les enfants ou adolescents sous médicaments. D'autres, plus nombreux, reprennent tous les critères définis par Carroll *et al.* (7) (20, 21, 27, 31, 36, 38, 65, 72). Enfin, le reste des études (2, 24, 25, 45, 47, 49, 64, 71) adoptent une position intermédiaire parfois définie assez vaguement (maladie, médicaments).

L'influence de l'âge sur le test de suppression à la dexaméthasone est controversée (1, 5, 70). Chez les enfants (5-13 ans), la sensibilité et la spécificité s'élèvent toutes deux à 67 % alors que chez les adolescents (12-19 ans), la sensibilité est de 49 %, pour une spécificité de 78 %. Ces différences sont d'interprétation difficile car les heures de prélèvement diffèrent selon les groupes d'âge (8 h ou 8 et 16 h chez la plupart des enfants ; 16 et 23 h ou 8, 16 et 23 h chez tous les adolescents). De plus, le statut pubertaire n'est mentionné que dans 4 travaux (27, 41, 45, 64). Les interférences entre les facteurs hormonaux et le test de suppression à la dexaméthasone sont loin d'être éclaircies chez la femme adulte (1) et n'ont jusqu'à présent jamais été étudiées spécifiquement en relation avec la puberté. On peut également s'interroger sur la validité d'un diagnostic DSM III chez un enfant de 3 ans (20).

Tous les adolescents étudiés étaient hospitalisés. Seuls 23 patients — tous enfants — étaient ambulatoires (28, 49) et la sensibilité du test est chez eux bien moindre (30 %) que chez les enfants hospitalisés (73 %). On peut attribuer cette différence à une plus grande gravité de la dépression chez les hospitalisés, à une meilleure évaluation diagnostique et à une réalisation plus fiable du test à l'hôpital. La même tendance (plus de tests anormaux chez les hospitalisés) se rencontre chez les adultes.

Le délai entre l'admission à l'hôpital et la réalisation du test s'est également avéré influencer sur les résultats du test chez l'adulte (8, 14) : trop court, il est responsable de faux positifs probablement à cause du stress aspécifique que représente l'hospitalisation. Ce délai,

mentionné dans 6 études seulement (2, 20, 25, 38, 45, 65), apparaît toujours suffisant (de 4 à 19 jours). Il est intéressant de noter que ces études présentent les meilleures spécificités diagnostiques du test.

**En résumé**, globalement, les résultats de toutes ces études sont positifs. En effet, la sensibilité du test de suppression à la dexaméthasone (57 %) est tout à fait comparable - voire meilleure - à ce que l'on trouve en moyenne chez l'adulte (50 %). En revanche, la spécificité globale (78 %) est un peu inférieure à ce que l'on rencontre habituellement chez l'adulte (85 %). Il y a à cela plusieurs explications possibles.

Tous les auteurs - sauf 3 d'entre eux (27, 45, 72) - ont utilisé comme groupe contrôle des patients psychiatriques et non des sujets normaux. Weller *et al.* (72) obtiennent une meilleure spécificité du test avec des sujets normaux comme groupe contrôle (89 % au lieu de 72 %) mais Fristad *et al.* (27) ne trouvent guère de différence (90 % et 93 %). Mendlewicz *et al.* (45) n'avaient qu'un seul sujet normal comme contrôle. Dès lors, les performances du test pourraient être meilleures en comparant déprimés majeurs et sujets normaux mais le petit nombre d'études empêche toute conclusion définitive.

Nous avons relevé la composition des groupes contrôles des études avec la moins bonne spécificité. Chez Hsu *et al.* (33), le groupe contrôle est composé d'anorexiques et de boulimiques ayant récemment perdu du poids. Toute perte sévère de poids entraîne automatiquement une augmentation de sécrétion du cortisol et Carroll *et al.* (7, 8) conseillent d'ailleurs d'exclure tous les sujets avec un écart de plus de 25 % du poids idéal. Livingston *et al.* (41) incluent des enfants souffrant d'angoisse de séparation dans leur groupe contrôle : ils trouvent chez ceux-ci 60 % de tests anormaux. L'angoisse de séparation constitue-t-elle un équivalent dépressif ou a-t-elle une parenté avec la dépression majeure ? On connaît en tout cas sa parenté avec les attaques de panique de l'adulte dont les relations avec la dépression majeure restent l'objet de discussions. Le groupe contrôle de Ha *et al.* (31) contient des déprimés mineurs et celui de Petty *et al.* (47) des dysthymiques, avec 83 % de non suppression ! On peut se demander si ces deux pathologies ne sont pas en continuité directe avec la dépression majeure et si elles ne sont toujours aisément séparables. Notons que la catégorie de la dysthymie a été entièrement revue dans le DSM III-R, preuve que ses limites n'étaient pas claires dans la version précédente.

Evans *et al.* (24) ont constaté que leurs faux positifs finissaient par rejoindre l'entité clinique des troubles affectifs majeurs (DSM III). Ils en concluent que le test de suppression à la dexaméthasone pourrait être pathologique avant que le tableau clinique correspondant aux critères de dépression majeure du DSM III ne soit complet.

Le dosage de dexaméthasone en même temps que celui du cortisol est préconisé par certains auteurs (3,

4) pour améliorer la performance du test. Il est cependant prématuré d'estimer comme Casat *et al.* (9, 10) que les résultats de toutes ces études seraient meilleurs si ce dosage avait été pratiqué. En effet, son utilité est toujours controversée chez l'adulte (3, 4, 32, 34, 46) et aucune étude sur ce point n'a encore été réalisée chez l'enfant et l'adolescent.

Enfin, toute la comparaison critique nous l'aura montré, le test de suppression à la dexaméthasone doit encore être standardisé chez l'enfant et l'adolescent : trop de paramètres qui peuvent faire diverger les résultats varient d'une étude à l'autre. Si cela est fait et que des réponses sont apportées à certaines questions (intérêt du dosage de dexaméthasone, rôle de la puberté et de ses changements hormonaux, etc.), il n'y a pas de doute que le test de suppression à la dexaméthasone pourra constituer une aide utile dans le diagnostic de la dépression majeure chez l'enfant et l'adolescent.

#### **Autres applications du test de suppression à la dexaméthasone**

Robbins et Alessi (66) ont recherché des corrélations entre le résultat du test de suppression à la dexaméthasone et le risque suicidaire chez 45 adolescents : leur conclusion est positive mais ils émettent des réserves vu le petit nombre de sujets étudiés. On doit faire la même limitation aux conclusions de Weller *et al.* (73) qui ont suivi l'évolution de 28 enfants déprimés dont les tests pathologiques se normalisaient avec la guérison. Ces résultats doivent être confirmés par des travaux ultérieurs d'autant que ces auteurs n'ont pas suivi l'évolution des enfants déprimés avec des tests normaux. Enfin, Preskorn *et al.* (51) ont étudié la réponse au traitement (imipramine ou placebo) d'enfants déprimés majeurs en fonction des résultats du test : les non supprimeurs répondaient le mieux à l'imipramine et le moins bien au placebo.

#### **AUTRES TESTS**

Le test de stimulation au TRH a été peu étudié chez les enfants et les adolescents. Khan (37) n'a guère obtenu plus de résultats pathologiques dans un groupe de 41 adolescents déprimés (37 %) que dans un groupe contrôle de 59 adolescents avec d'autres troubles psychiatriques (15 %) et en conclut que ce test n'aide en rien à la confirmation du diagnostic de dépression majeure à l'adolescence. Chabrol *et al.* (12) ont réalisé le test au TRH chez 60 adolescents déprimés dont 6 remplissaient les critères de dépression majeure et chez 60 adolescents normaux. La sensibilité du test pour l'ensemble des sujets déprimés se situait à 12 ou à 42 % suivant les critères de réponse atténuée en TSH retenus avec une spécificité associée de respectivement 100 et 97 %. Cependant, il n'existait aucune corrélation entre test au TRH pathologique et les catégories diagnostiques.



Puig-Antich *et al.* sont les seuls auteurs à avoir étudié la sécrétion d'hormone de croissance chez des enfants déprimés. Dans un premier travail (53), ils constatent que le test de tolérance à l'insuline, censé stimuler la sécrétion d'hormone de croissance, est pathologique chez tous les enfants déprimés endogènes, chez 40 % des non endogènes et normal chez tous les contrôles psychiatriques. Ces auteurs ont également réétudié la sécrétion d'hormone de croissance dans des conditions basales (la nuit) et lors du test de tolérance à l'insuline après guérison de l'épisode dépressif (58-61). Les anomalies constatées avec beaucoup de spécificité lors de cet épisode (faible réponse à la stimulation par le test de tolérance à l'insuline et hypersécrétion nocturne) persistent après la guérison sans que l'on puisse savoir si elles constituent un véritable « marqueur-trait » de la dépression ou une simple séquelle de l'épisode dépressif. Malgré les bonnes performances diagnostiques du test de tolérance à l'insuline, Puig-Antich *et al.* déconseillent de l'appliquer en routine clinique à cause du risque non négligeable d'hypoglycémie dangereuse.

Les conclusions de ces auteurs doivent être confirmées par des équipes indépendantes.

## CONCLUSION

Cette synthèse nous aura finalement apporté beaucoup d'interrogations. Les recherches de marqueurs biologiques de la dépression chez l'enfant et l'adolescent sont encore parcellaires. Même si, pour les deux marqueurs principaux de cette synthèse (EEG de sommeil et test de suppression à la dexaméthasone), la quantité d'articles est relativement importante, ces travaux constituent plus des jalons pour la recherche ultérieure que des réponses définitives.

Nous croyons important que cette recherche se poursuive pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la multiplication des études sur ce sujet permettra seule d'infirmier ou de confirmer les nombreuses hypothèses actuelles. Ensuite, le fruit de cette recherche nous aidera à mieux cerner dans leur complexité les pathologies dépressives des enfants et des adolescents mais aussi, par extension, celles des adultes et à mieux comprendre leurs relations entre elles, avec le sommeil, la régulation des sécrétions neuro-endocriniennes, l'âge et les autres troubles psychiques. Il nous paraît donc nécessaire d'évaluer sans parti pris le poids des facteurs biologiques dans les problèmes dépressifs de l'enfance.

Bien sûr, l'approche biologique ne saurait remettre en cause les autres approches, les facteurs historiques — personnels et familiaux — étant primordiaux dans la genèse et l'entretien des troubles psychiques de cet âge. Mais son intégration dans les autres approches cliniques et thérapeutiques de la dépression chez l'enfant pourra constituer un progrès dans la compréhension et la prise en charge de cette pathologie multifactorielle.

## Références

1. ANSSEAU M, DEPAUW Y, GERARD C *et al.* Age and gender effects on the diagnosis power of the DST. *J Affective Disord* 1987 ; 12 : 185-91.
2. APPELBOOM-FONDU J, KERKHOFS M, MENDLEWICZ J. Depression in adolescents and young adults : polysomnographic and neuroendocrine aspects. *J Affective Disord* 1988 ; 14 : 35-40.
3. ARANA GW, WORKMAN RJ, BALDESSARINI RJ. Association between low plasma levels of dexamethasone and elevated levels of cortisol in psychiatric patients given dexamethasone. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 1619-20.
4. ARANA GW, REICHLIN S, WORKMAN RJ *et al.* The dexamethasone suppression index : enhancement of DST diagnostic utility for depression by expressing serum cortisol as a function of serum dexamethasone. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 707-11.
5. BRANCONNIER RJ, OXENBERG GF, McINTYRE I *et al.* Prediction of serum cortisol response to dexamethasone in normal volunteers : a multivariate approach. *Psychopharmacology* 1984 ; 84 : 274-5.
6. CARLSON GA, CANTWELL DP. Unmasking masked depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1980 ; 137 : 445-9.
7. CARROLL BJ, FEINBERG M, GREDEEN JF *et al.* A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia : standardization, validation and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981 ; 38 : 15-22.
8. CARROLL BJ. Dexamethasone suppression test : a review of contemporary confusion. *J Clin Psychiatry* 1985 ; 46 (2, Sec 2) : 13-24.
9. CASAT CD, POWELL K. The dexamethasone suppression test in children and adolescents with major depressive disorder : a review. *J Clin Psychiatry* 1988 ; 49 : 390-3.
10. CASAT CD, ARANA GW, POWELL K. The DST in children and adolescents with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 503-7.
11. CHABROL H, CLAVERIE J. More on the DST and the TRH test in adolescent depressions (letter). *Am J Psychiatry* 1982 ; 140 : 954.
12. CHABROL M, SABLAYROLLES B, ROCHIAIOLI P, MORON P. Etude du test à la TRH chez 60 adolescents déprimés. *Encephale* 1985 ; 11 : 209-10.
13. CHAMBERS WJ, PUIG-ANTICH J, HIRSCH M *et al.* The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. *Arch Gen Psychiatry* 1986 ; 42 : 696-702.
14. COCCARO EF, PRUDIC J, ROTHPEARL A *et al.* Effect of hospital admission on DST results. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 8.
15. COSTELLO AJ. Assessment and diagnosis of affective disorders in children. *J Child Psychol Psychiatry* 1986 ; 27 : 565-74.
16. CRUMLEY FE, CLEVENGER J, STEINFINK *et al.* Preliminary report on the dexamethasone suppression test for psychiatrically disturbed adolescents. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139 : 1062-4.
17. CYTRYN L, MCKNEW DH, BUNNEY WE. Diagnosis of depression in children : a reassessment. *Am J Psychiatry* 1980 ; 137 : 22-5.
18. DAHL ER, PUIG-ANTICH J, RYAN ND *et al.* Arecoline REM induction test in depressed children. *Sleep Res* 1989 ; 18 : 170.
19. DERAY MJ, SCHLANGER W, FITZGERALD S. Sleep studies in depressed adolescents. *Sleep Res* 1989 ; 18 : 171.
20. DOHERTY MB, MADANSKY D, KRAFT J *et al.* Cortisol dynamics and test performance of the dexamethasone suppression test in 97 psychiatrically hospitalized children aged 3-16 years. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986 ; 25 : 400-8.
21. DUGAS M, BRUNOD R, UEMOTO M. Le test de freinage par la dexaméthasone en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. *Encephale* 1984 ; 10 : 259-66.
22. EMSLIE GJ, ROFFWARG HP, RUSH AJ. Sleep EEG findings in depressed children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 668-70.
23. EMSLIE GJ, RUSH AJ, WEINGBERG WA *et al.* Polysomno-

- graphic findings in depressed children and adolescents. *Sleep Res* 1988 ; 17 : 121.
24. EVANS DL, NEMEROFF CB, HAGGERTY J Jr *et al.* Use of the dexamethasone suppression test with DSM III criteria in psychiatrically hospitalized adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 1987 ; 12 : 203-9.
  25. EXTEIN I, ROSENBERG G, POTTASH ALC *et al.* The dexamethasone suppression test in depressed adolescents. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139 : 1617-9.
  26. FOREMAN DM, GOODYER IM. Salivary cortisol hypersecretion in juvenile depression. *J Child Psychol Psychiatry* 1988 ; 29 : 311-20.
  27. FRISTAD MA, WELLER EB, WELLER RA *et al.* Self-report versus biological markers in assessment of childhood depression. *J Affective Disord* 1988 ; 15 : 339-45.
  28. GELLER B, ROGOL AD, KNITTER EF. Preliminary data on the dexamethasone suppression test in children with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140 : 620-2.
  29. GILLIN JC, DUNCAN WC, MURPHY DL *et al.* Age-related changes in sleep in depressed and normal subjects. *Psychiatry Res* 1981 ; 4 : 73-8.
  30. GOETZ RR, PUIG-ANTICH J, RYAN N *et al.* Electroencephalographic sleep of adolescents with major depression and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 61-8.
  31. HA H, KAPLAN S, FOLEY C. The dexamethasone suppression test in adolescent psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 421-3.
  32. HOLSBOER F, HAACK B, GERKEN A *et al.* Plasma dexamethasone concentrations and differential suppression responses of cortisol and corticosterone in depressives and controls. *Biol Psychiatry* 1984 ; 19 : 281-9.
  33. HSU LKG, MOLCAN K, CASHMAN MA *et al.* The dexamethasone suppression test in adolescent depression. *J Am Acad Child Psychiatry* 1983 ; 22 : 470-3.
  34. JOHNSON GF, HUNT G, KERR K *et al.* Dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone levels in depressed patients. *Psychiatry Res* 1984 ; 13 : 305-13.
  35. KANE J, COBLE P, CONNERS CK *et al.* EEG sleep in a child with severe depression. *Am J Psychiatry* 1977 ; 134 : 813-4.
  36. KHAN AU. Biochemical profile of depressed adolescents. *J Am Acad Child Psychiatry* 1987 ; 26 : 873-8.
  37. KHAN AU. Sensitivity and specificity of TRH stimulation test in depressed and nondepressed adolescents. *Psychiatry Res* 1988 ; 25 : 11-7.
  38. KLEE SH, GARFINKEL BD. Identification of depression in adolescents: the role of the dexamethasone suppression test. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984 ; 23 : 410-5.
  39. KUPFER DJ, COBLE P, KANE J *et al.* Imipramine and EEG sleep in children with depressive symptoms. *Psychopharmacology* 1979 ; 60 : 117-23.
  40. LAHMEYER HW, POZNANSKI EO, BELLUR SN. Sleep in depressed adolescents. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140 : 1150-3.
  41. LIVINGSTON R, REIS CJ, RINGDAHL IC. Abnormal dexamethasone suppression test results in depressed and nondepressed children. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 106-8.
  42. MAGUIRE KP, SCHWEITZER I, BIDDLE N *et al.* The dexamethasone suppression test: importance of dexamethasone concentrations. *Biol Psychiatry* 1987 ; 22 : 957-67.
  43. MARRIAGE K, FINE S, MORETTI M *et al.* Relationship between depression and conduct disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986 ; 25 : 687-91.
  44. MEIKLE AW. Dexamethasone suppression test: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. *Clin Endocrinol* 1982 ; 16 : 401-5.
  45. MENDLEWICZ J, HOFFMANN G, KERKHOFS M *et al.* Electroencephalogram and neuroendocrine parameters in pubertal and adolescent depressed children. *J Affective Disord* 1984 ; 6 : 265-72.
  46. MORRIS H, CARR V, GILLIARD J *et al.* Dexamethasone concentrations and dexamethasone suppression test in psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1986 ; 148 : 66-9.
  47. PETTY LK, ASARNOW JR, CARLSON GA *et al.* The dexamethasone suppression test in depressed, dysthymic and nondepressed children. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142 : 631-3.
  48. POZNANSKI E, COOK S, CARROLL BJ. A depression rating scale for children. *Pediatrics* 1979 ; 64 : 442-50.
  49. POZNANSKI EO, CARROLL BJ, BENEGAS MC *et al.* The dexamethasone suppression test in prepubertal depressed children. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139 : 321-4.
  50. POZNANSKI E, MOKROS HB, GROSSMAN J *et al.* Diagnostic criteria in childhood depression. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142 : 1168-73.
  51. PRESKORN SH, WELLER EB, HUGUES CW *et al.* Depression in prepubertal children: dexamethasone non-suppression predicts differential response to imipramine versus placebo. *Psychopharmacol Bull* 1987 ; 23 : 128-33.
  52. PUIG-ANTICH J, CHAMBERS W, HALPERN E *et al.* Cortisol hypersecretion in prepubertal depressive illness: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology* 1979 ; 4 : 191-7.
  53. PUIG-ANTICH J, TABRIZI M, DAVIES M *et al.* Prepubertal endogenous major depressives hyposecrete growth hormone in response to insulin-induced hypoglycemia. *Biol Psychiatry* 1981 ; 16 : 801-18.
  54. PUIG-ANTICH J. Major depression and conduct disorder in prepuberty. *J Am Acad Child Psychiatry* 1982 ; 21 : 118-28.
  55. PUIG-ANTICH J, GOETZ R, HANLON C *et al.* Sleep architecture and REM sleep measures in prepubertal major depressives. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 39 : 932-9.
  56. PUIG-ANTICH J, GOETZ R, HANLON C *et al.* Sleep architecture and REM sleep measures in prepubertal major depressives: studies during recovery from a major depressive episode in a drug-free state. *Arch Gen Psychiatry* 1983 ; 40 : 187-92.
  57. PUIG-ANTICH J, NOVACENKO H, GOETZ R *et al.* Cortisol and prolactin responses to insulin-induced hypoglycemia in prepubertal major depressives during episode and after recovery. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984 ; 23 : 49-57.
  58. PUIG-ANTICH J, NOVACENKO H, DAVIES M *et al.* Growth hormone secretion in prepubertal children with major depression. I. Final report on response to insulin-induced hypoglycemia during a depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 455-60.
  59. PUIG-ANTICH J, GOETZ R, DAVIES M *et al.* Growth hormone secretion in prepubertal major depressive children: II. Sleep related plasma concentrations during a depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 463-6.
  60. PUIG-ANTICH J, NOVACENKO H, DAVIES M *et al.* Growth hormone secretion in prepubertal children with major depression: III. Response to insulin-induced hypoglycemia after recovery from a depressive episode and in a drug-free state. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 471-5.
  61. PUIG-ANTICH J, GOETZ R, DAVIES M *et al.* Growth hormone secretion in prepubertal major depressive children: IV. Sleep related plasma concentrations in a drug-free fully recovered clinical state. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 479-83.
  62. PUIG-ANTICH J, DAHL R, RYAN N *et al.* Cortisol secretion in prepubertal children with major depressive disorder (episode and recovery). *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 801-9.
  63. ROBBINS DR, ALESSI NE, COOK SC *et al.* The use of the Research Diagnostic Criteria (RDC) for depression in adolescent psychiatric inpatients. *J Am Acad Child Psychiatry* 1982 ; 21 : 251-5.
  64. ROBBINS DR, ALESSI N, YANCHYSHYN GW *et al.* Preliminary report on the dexamethasone suppression test in adolescents. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139 : 942-3.
  65. ROBBINS DR, ALESSI NE, YANCHYSHYN GW *et al.* The dexamethasone suppression test in psychiatrically hospitalized adolescents. *J Am Acad Child Psychiatry* 1983 ; 22 : 467-9.
  66. ROBBINS DR, ALESSI NE. Suicide and dexamethasone suppression test in adolescence. *Biol Psychiatry* 1985 ; 20 : 107-10.
  67. TARGUM SD, CHASTEK CT, SULLIVAN AC. Dexamethasone suppression test in prepubertal conduct disorder. *Psychiatry Res* 1981 ; 12 : 107-8.
  68. TARGUM SD, CAPODANNO AE. The dexamethasone suppression test in adolescent psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140 : 589-91.
  69. ULRICH RF, SHAW DH, KUPFER DJ. Effects of aging on EEG sleep in depression. *Sleep* 1980 ; 3 : 31-40.
  70. WEINER MF, DAVIS BM, MOHS RC *et al.* Influence of age and relative weight on cortisol suppression in normal subjects. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144 : 646-9.

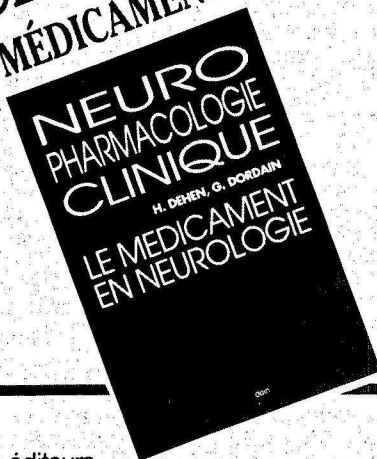


71. WELLER EB, WELLER RA, FRISTAD MA *et al.* The dexamethasone suppression test in hospitalized prepubertal children. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141 : 290-1.
72. WELLER RA, WELLER EB, FRISTAD MA *et al.* A comparison of the cortisol suppression index and the dexamethasone suppression test in prepubertal children. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142 : 1370-2.
73. WELLER EB, WELLER RA, FRISTAD MA *et al.* Dexametha-

- sonne suppression test and clinical outcome in prepubertal depressed children. *Am J Psychiatry* 1986 ; 143 : 1469-70.
74. WOODSIDE DB, BROWNSTONE D, FISMAN S. The dexamethasone suppression test and the Children's Depression Inventory in psychiatric disorders in children. *Can J Psychiatry* 1987 ; 32 : 2-4.
75. YOUNG W, KNOWLES JB, MACLEAN AW *et al.* Sleep of childhood depressives : comparison with age matched controls. *Biol Psychiatry* 1982 ; 17 : 1163-7.

# NEURO- PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## LE MÉDICAMENT EN NEUROLOGIE



H. DEHEN  
G. DORDAIN



doin éditeurs  
8, place de l'odéon  
75006 paris  
tél. 43 25 34 02

16 × 24  
576 pages,  
Prix 395 F

**D**iscipline méticuleuse dans la description des symptômes et rigoureuse dans sa démarche diagnostique, la neurologie est restée longtemps impuissante ou empirique, faute d'avoir des médicaments actifs ou d'en connaître les modes d'action.

Les progrès thérapeutiques et la mise en place de méthodes d'évaluation ont prouvé que le système nerveux était accessible au médicament : cet ouvrage fait le point le plus actuel sur le traitement des maladies neurologiques.

Chaque classe pharmacologique est traitée dans un chapitre rédigé par des auteurs faisant autorité dans leur domaine, avec une introduction physiologique et/ou physiopathologique précédant les méthodes actuelles d'évaluation clinique qui ont remplacé l'empirisme d'autrefois.

Les médicaments couramment utilisés sont analysés objectivement en s'appuyant sur les résultats des essais cliniques publiés dans la littérature internationale.

Les voies de recherche actuelles et les perspectives d'avenir sont envisagées dans la mesure où, dans de nombreux domaines, le progrès thérapeutique est prévisible, et où, dans de nombreux domaines, le progrès thérapeutique est prévisible, et où 40 % des médicaments qui seront disponibles d'ici 10 ans sont actuellement encore inconnus.