

*Traitement psychopharmacologique des
troubles de l'humeur
chez les enfants et les adolescents*

Benedetto Vitiello, M.D.

Lausanne, CH

28 juin 2022



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

Intervenant

Benedetto Vitiello, M.D.

- Professeur de neuropsychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Université de Turin, Italie
- Professeur (adjoint) de psychiatrie Université Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA
- Au cours des deux dernières années : consultant pour Medice, Lundbeck, Angelini et Menarini Pharmaceuticals

Objectifs

- Examiner le rôle de la pharmacothérapie dans le traitement des troubles de l'humeur chez les enfants et les adolescents.
- Examiner les preuves d'efficacité et de sécurité

Troubles de l'humeur (DSM-5, 2013)

Troubles dépressifs

- Trouble dépressif unipolaire
 - ◆ Épisodes de dépression sans manie/hypomanie
 - ◆ Il peut s'agir d'un épisode unique ou récurrent
- Trouble perturbateur de la régulation de l'humeur
 - ◆ Irritabilité chronique avec accès de colère épisodiques
- Trouble dépressif persistant (dysthymie)
 - ◆ Symptômes dépressifs depuis un an ou plus

Troubles de l'humeur (DSM-5, 2013)

Troubles bipolaires et apparentés

- Trouble bipolaire I
 - ◆ Épisodes de manie
- Trouble bipolaire II
 - ◆ Épisodes d'hypomanie et de dépression majeure
- Trouble cyclothymique
 - ◆ Périodes de symptômes hypomaniaques et dépressifs

Différences et similitudes dans les phénotypes de l'humeur et des troubles bipolaires

- La dépression n'est pas spécifique des troubles dépressifs, et elle est un élément essentiel pour le diagnostic de Trouble bipolaire II
 - Elle est généralement, mais pas toujours, présente dans les cas de T. bipolaire I
- Manie : spécifique du Tr. bipolaire I
- Hypomanie : spécifique du Tr. bipolaire II

Dans la génétique de l'humeur et des troubles bipolaires

(Coleman et al., Biol Psychiatry 2022)

- 73 loci génétiques ayant une signification à l'échelle du génome
- Corrélations génétiques fortes entre la dépression bipolaire II et la dépression unipolaire (à un épisode ou récurrente).
- Corrélation génétique entre la bipolarité I et le trouble schizo-affectif

Trouble dépressif majeur [TDM] (DSM-5, 2013)

◆ Symptômes clés :

- humeur triste et/ou irritable la plupart du temps pendant au moins 2 semaines

◆ Symptômes d'accompagnement (au moins 4) :

- Troubles de l'appétit
- Trouble du sommeil
- Perte d'énergie, fatigue
- Agitation ou ralentissement moteur
- Diminution de la capacité de concentration
- Sentiment de dévalorisation, sentiment excessif de culpabilité
- Pensées récurrentes de mort ou de suicide

Les spécificateurs du DSM-5 pour le TDM

- ◆ Avec des caractéristiques mixtes
 - symptômes maniaques associés à une dépression, chez les patients qui n'ont jamais rempli tous les critères d'un épisode maniaque

- ◆ Avec une détresse anxieuse
 - des symptômes d'anxiété importants

Troubles dépressifs

- ◆ Hétérogène à cause de :
 - Gravité
 - Comorbidité
 - ◆ Anxiété, TDAH, TOC, toxicomanie
 - Caractéristiques cliniques (psychose, mélancolie, troubles du sommeil, etc.)
 - Développement psychopathologique
 - ◆ Cela peut être la 1^{ère} manifestation de la bipolarité.

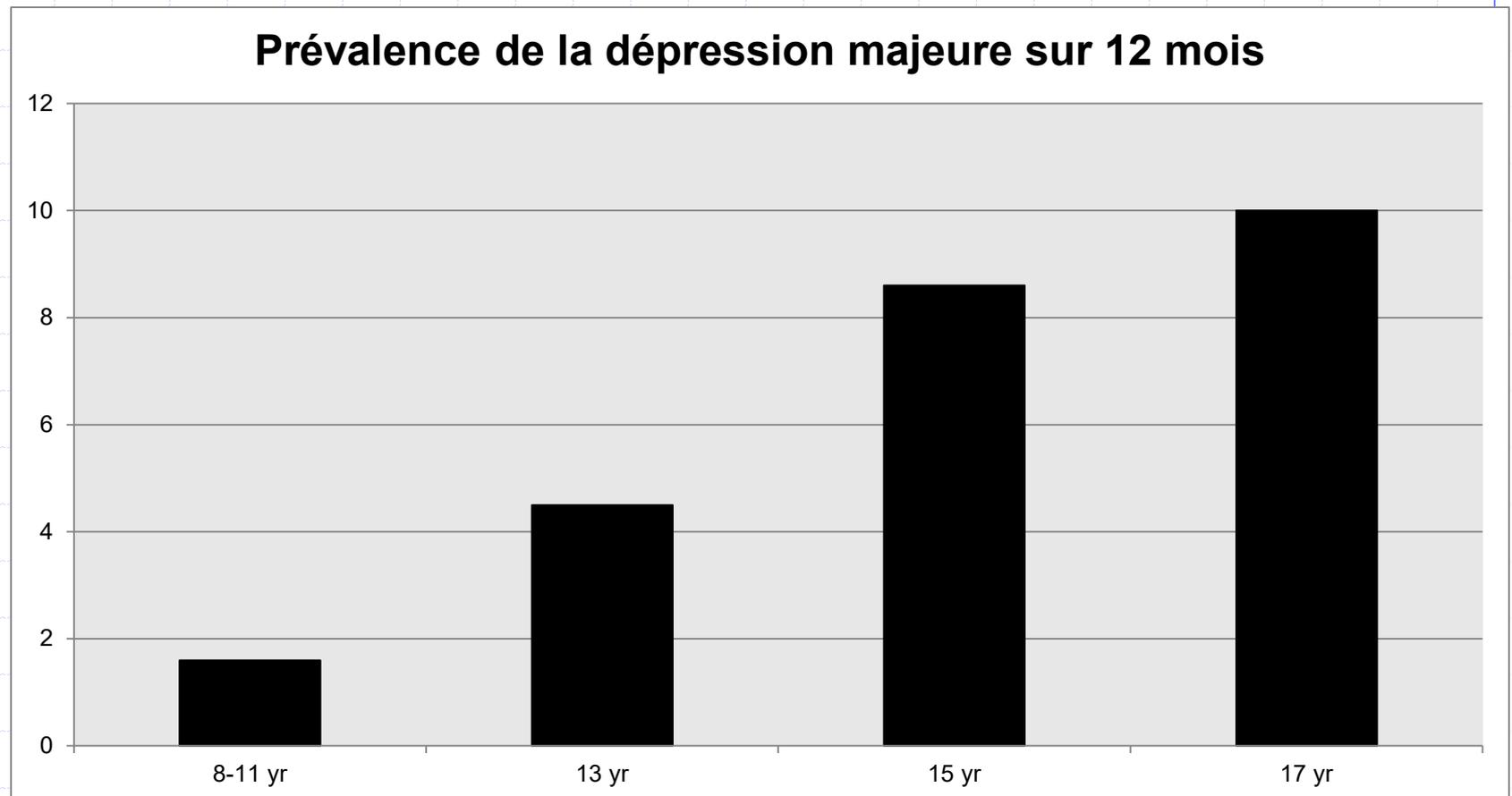
Héritabilité du TDM (Edvardsen et al, 2009)

Estimation : 0.42

- la dépression unipolaire est modérément héréditaire
- sans effets environnementaux familiaux partagés importants

À l'âge de 18 ans, 16 % des filles et 8 % des garçons souffrent de dépression majeure

(Merikangas et al. 2010 ; Avenevoli et al. 2015)



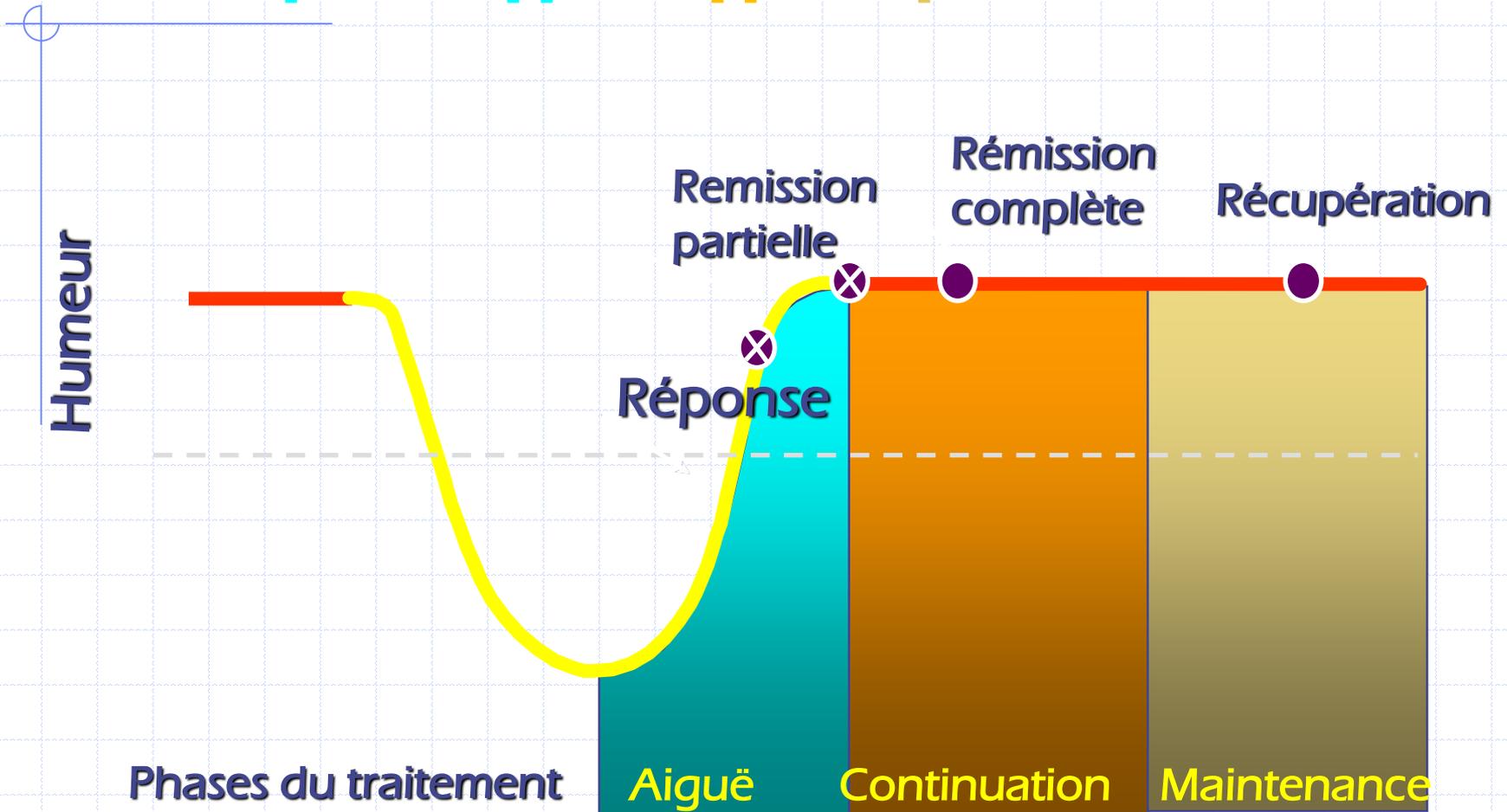
Épisode dépressif majeur : évolution naturelle

- ◆ Durée de l'épisode :
 - 3-6 mois dans les échantillons épidémiologiques
 - 5-6 mois dans les échantillons cliniques

- ◆ Rechute/récidive : 30-70% dans les 2 ans

RÉPONSE RÉMISSION RÉTABLISSEMENT

[résistance] [rechute] [récidive].



Dépression : traitements

◆ Psychothérapies

- Cognitif-comportemental
- Interpersonnel
- Psychodynamique

◆ Pharmacothérapie

- Antidépresseurs sérotoninergiques
 - ◆ Fluoxétine (> 8 ans)
 - ◆ Escitalopram (> 12 ans)

Gestion clinique de soutien

- ◆ Psychoéducation
- ◆ Gestion des conflits
- ◆ Soutien aux jeunes et aux familles
- ◆ Surveillance

peut être suffisant pour au moins 20 % des patients souffrant de dépression légère ou non compliquée

TCC : Composantes clés

◆ La restructuration cognitive

- Pour corriger les distorsions induites par la dépression

◆ Activation comportementale

- Pour améliorer le fonctionnement
- Pour améliorer l'humeur

IPT : Cadre théorique

◆ Un attachement sain est nécessaire au bien-être

- L'attachement conduit à la formation de liens avec des personnes significatives, et ces relations procurent des sentiments de protection et de réconfort réciproques, avec une diminution de l'anxiété, de la vigilance et de la tension corporelle.

◆ La perturbation de l'attachement rend les humains vulnérables à l'anxiété et à la dépression

◆ IPT Aide à la compréhension, à la formation et au maintien des relations comme moyen de traiter la dépression.

L'accent est mis sur les rôles et les relations interpersonnels

Efficacité des médicaments antidépresseurs dans la dépression de l'enfant/adolescent

◆ Méta-analyse de 13 essais cliniques :

- Taille de l'effet : 0,25 (95 % C.I. 0,16-0,34)

- Taux de réponse : 61% (95% C.I. 0.58-63)

vs. placebo 50% (47-53)

NNT=10 (7-15)

[Bridge et al. 2007]

Taille de l'effet antidépresseur dans les essais pédiatriques contrôlés par placebo : une méta-analyse (Bridge et al., 2007)

ES 95% C.I.

En cas de dépression : 0,25 0,12-0,29

Dans les TOC : 0,41 0,26-0,56

Dans l'anxiété : 0,69 0,47-0,91

Efficacité de la TCC

ES=0,34

- 0,24 si le contrôle inclut un contact clinique
- 0,48 si les résultats du TADS sont exclus

(Weisz et al. 2006)

Effacité et sécurité des ISRS et des ISRN chez les enfants et les adolescents : revue systématique et méta-analyse

(Locher et al. 2017)

(Locher et al. 2017)

◆ Effacité par rapport au placebo :

- Dans la dépression : $g = 0,20$ (IC 95 %, 0,13-0,27)
- Dans l'anxiété : $g = 0,56$ (IC 95%, 0,40-0,72)

◆ Réponse au placebo :

- En cas de dépression : $g = 1,57$ (IC 95 %, 1,36-1,78)
- Dans l'anxiété : $g = 1,03$ (IC 95 %, 0,84-1,21)

Efficacité des médicaments antidépresseurs dans la dépression de l'enfant/adolescent (Cipriani et al 2016)

◆ Méta-analyse de 34 essais cliniques

- N=5260, 14 médicaments
- Seule la fluoxétine est meilleure que le placebo
 - ◆ Taille de l'effet : 0,51
 - (intervalle crédible à 95 % de 0,99 à 0,03)

Antidépresseurs pour le trouble dépressif majeur chez les enfants et les adolescents : une méta-analyse en réseau

(Cipriani et al. Lancet. 2016)

- ◆ 34 essais cliniques
- ◆ 30 % avaient un effectif trop faible (<40 par groupe)
- ◆ Seulement 2 essais contrôlés vs placebo, financés par des fonds publics et avec une puissance statistique acceptable
 - Les deux ont trouvé que la fluoxétine était meilleure que le placebo
- ◆ 65 % étaient financés par l'industrie, généralement dans le cadre de la loi sur les meilleurs produits pharmaceutiques pour les enfants (BPCA)
 - 88% de ces essais n'ont pas permis de distinguer le médicament actif du placebo

Étude négative

Conception à 3 groupes :

1) traitement de l'étude ; 2) placebo ; 3) traitement standard

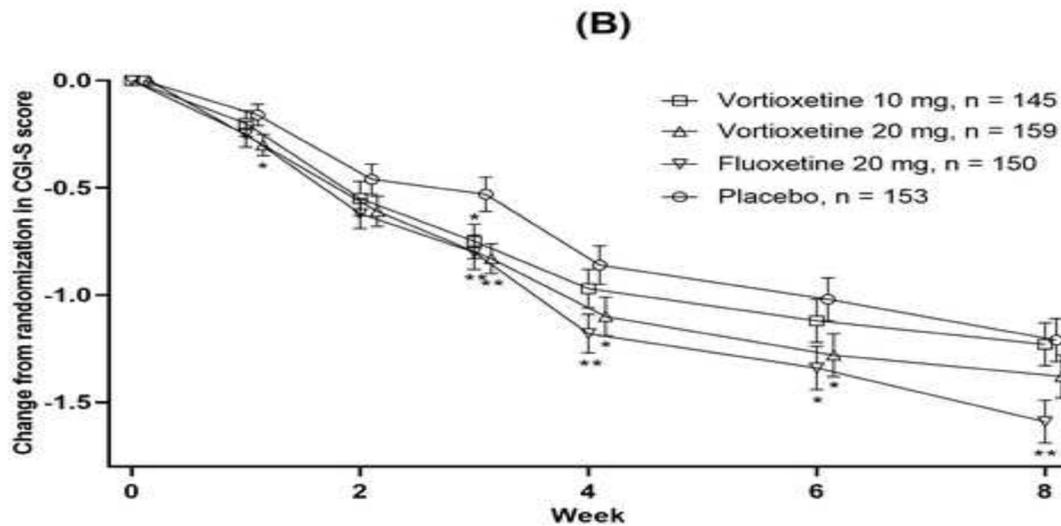
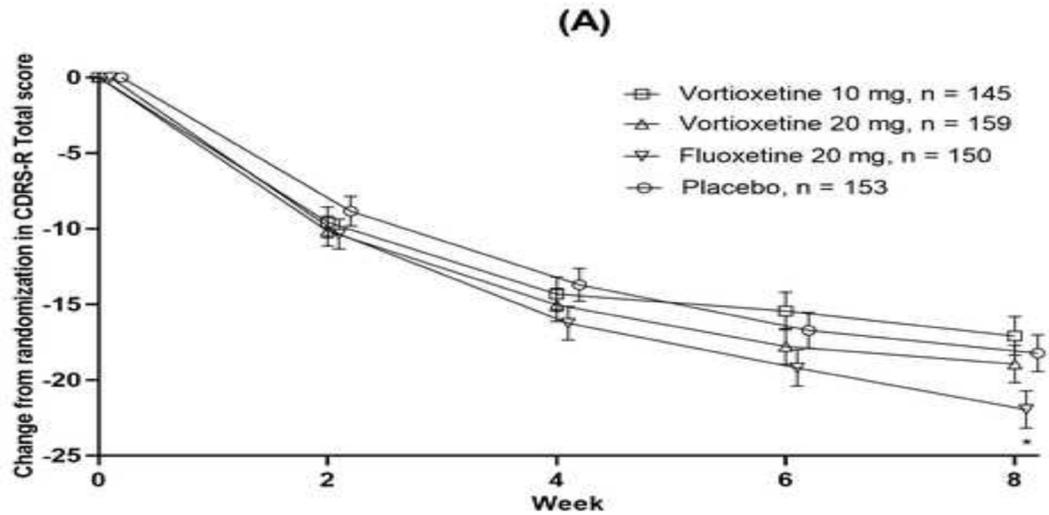
Résultat :

- Traitement de l'étude = placebo,
- Mais traitement standard > placebo

Conclusion : le traitement étudié n'est pas efficace

Vortioxetine dans la dépression majeure de l'adolescent

(Findling et al. 2022)



Échec de l'étude

Conception à 3 groupes :

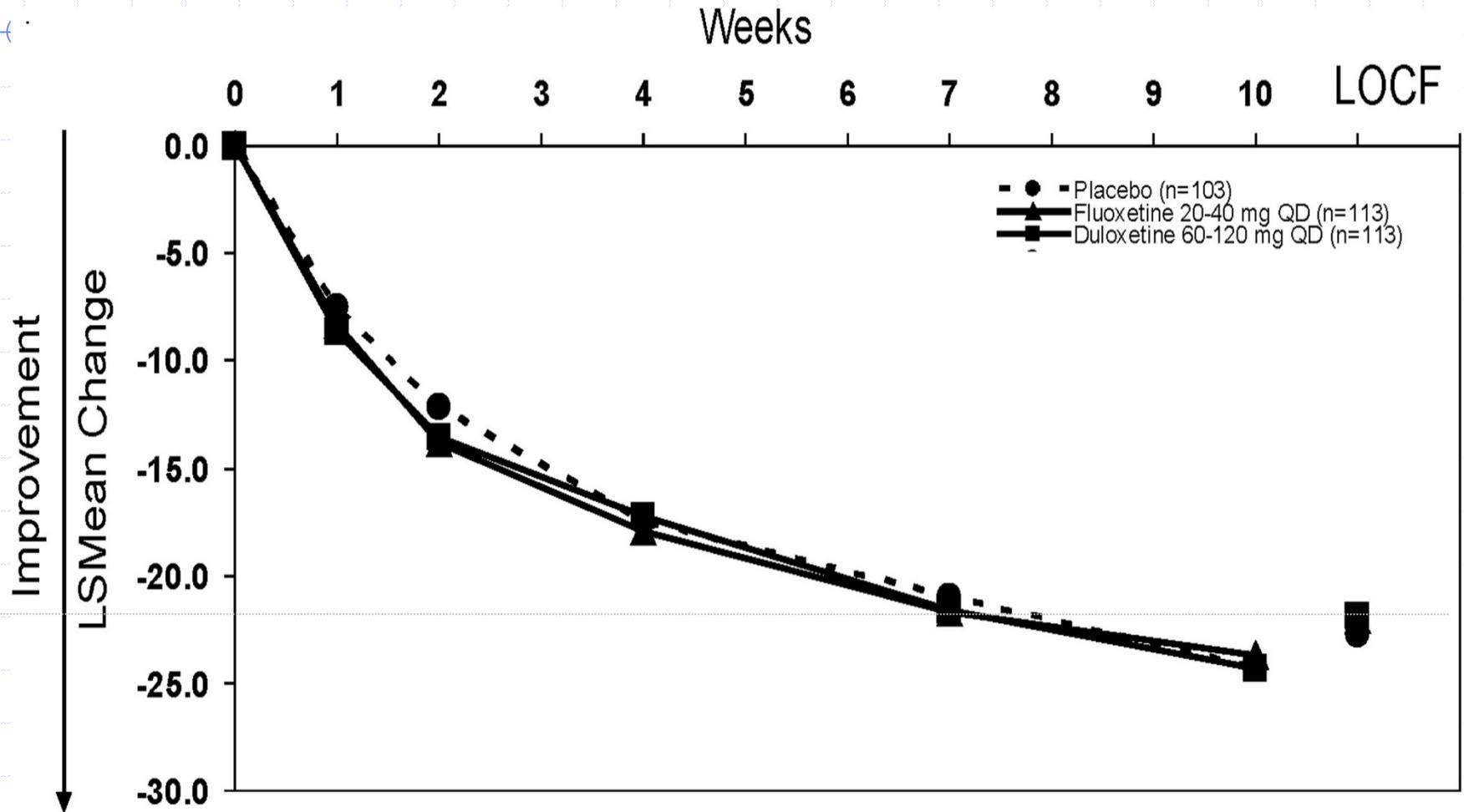
1) traitement de l'étude ; 2) placebo ; 3) traitement standard

Résultat :

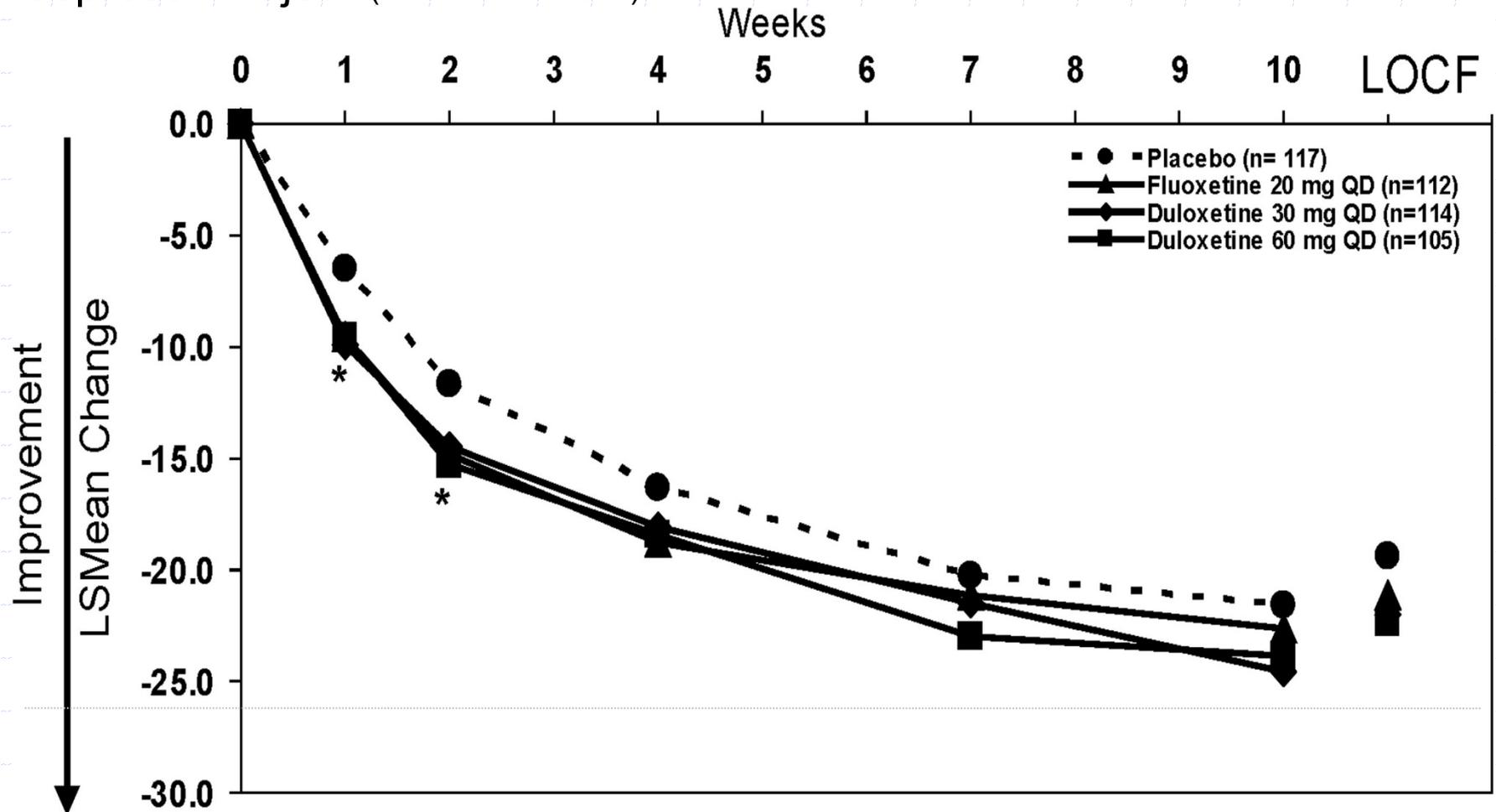
- Traitement de l'étude = placebo,
- Traitement standard = placebo

Conclusion : l'essai n'avait pas une sensibilité suffisante pour détecter l'efficacité si elle existait.

Duloxétine chez les enfants et les adolescents atteints de trouble dépressif majeur (Atkinson et al. 2014).

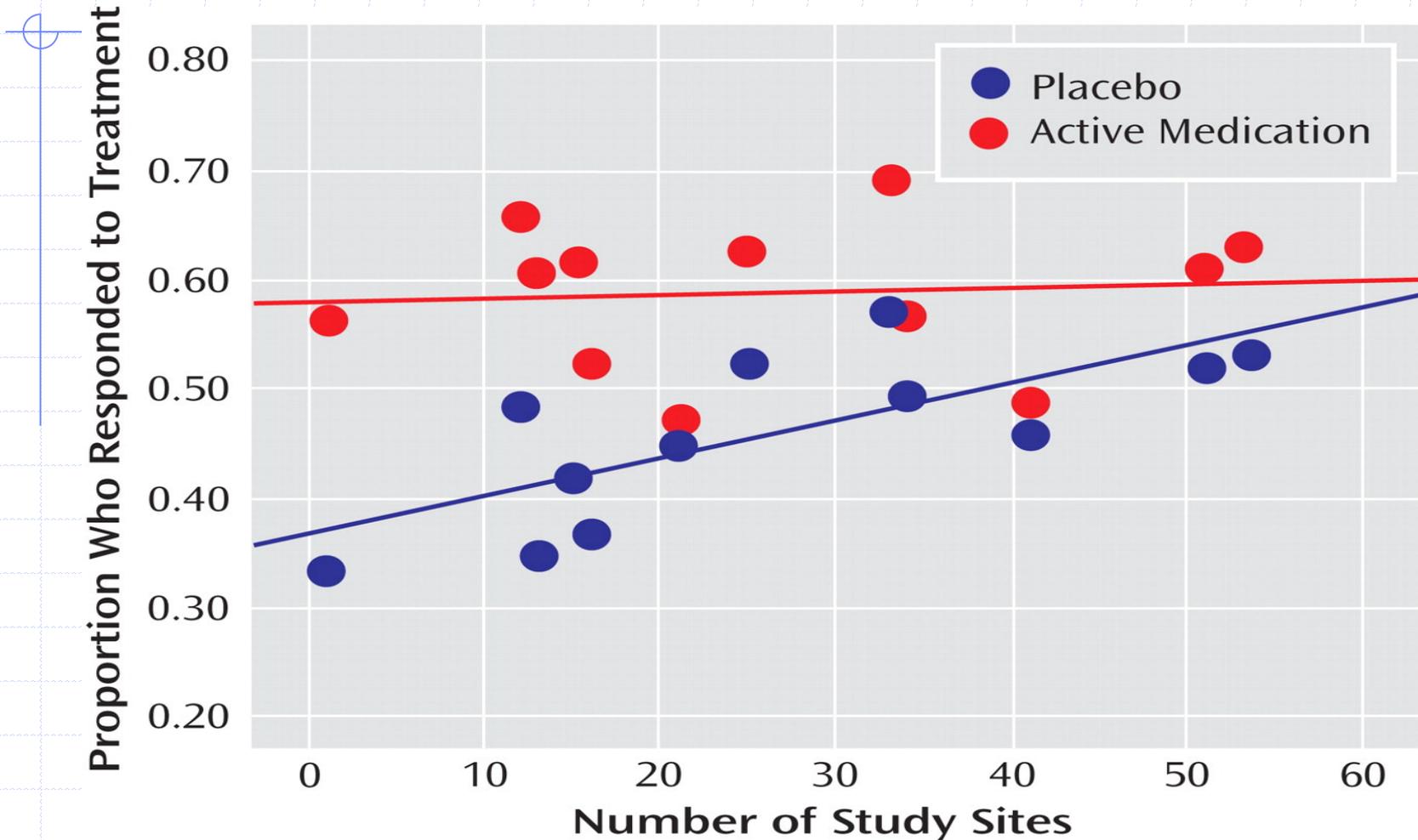


Duloxétine chez les enfants et les adolescents atteints de trouble dépressif majeur (Emslie et al. 2014).



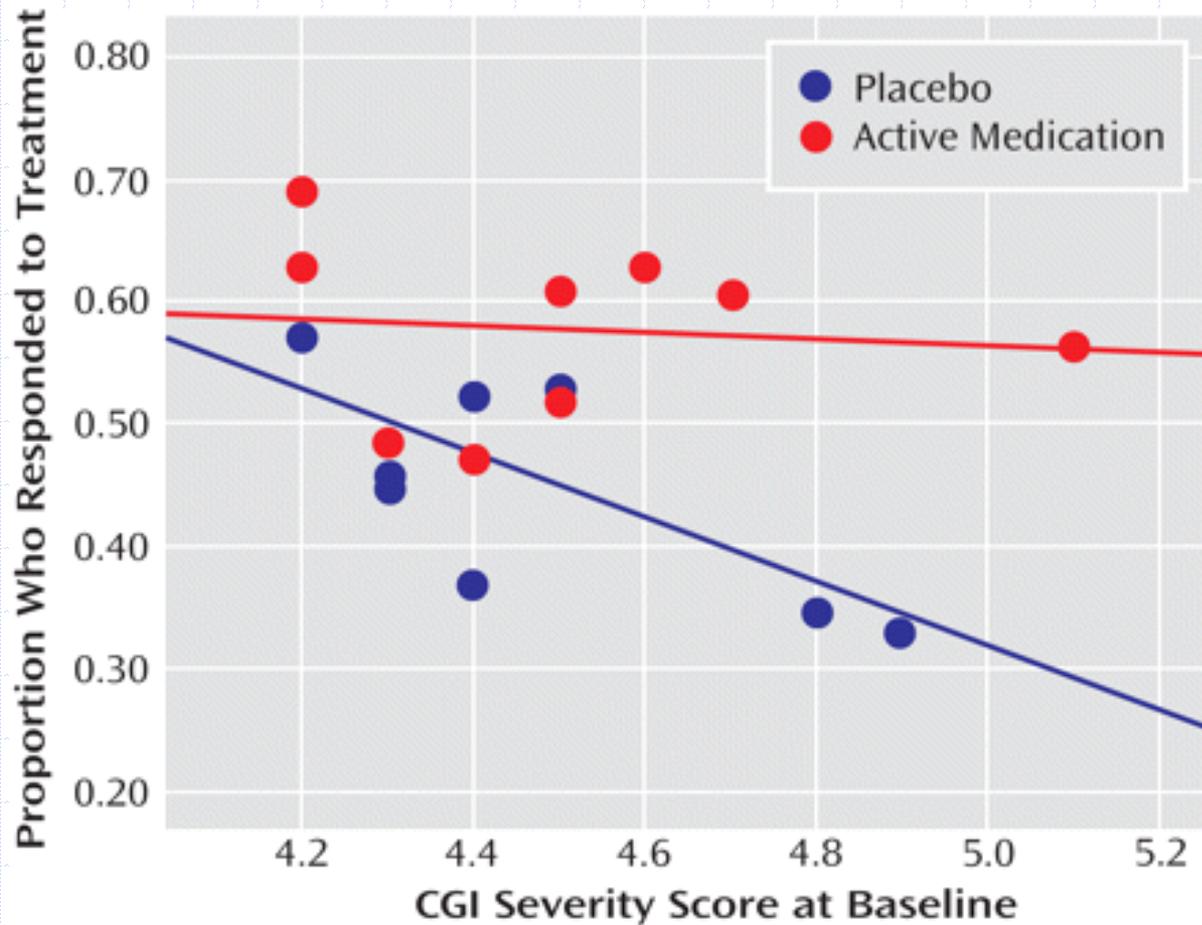
Sur 60 sites dans 4 pays (États-Unis, Canada, Mexique et Argentine)

La réponse au placebo augmente avec le nombre de sites d'essais cliniques sur les antidépresseurs (Bridge et al. 2009)

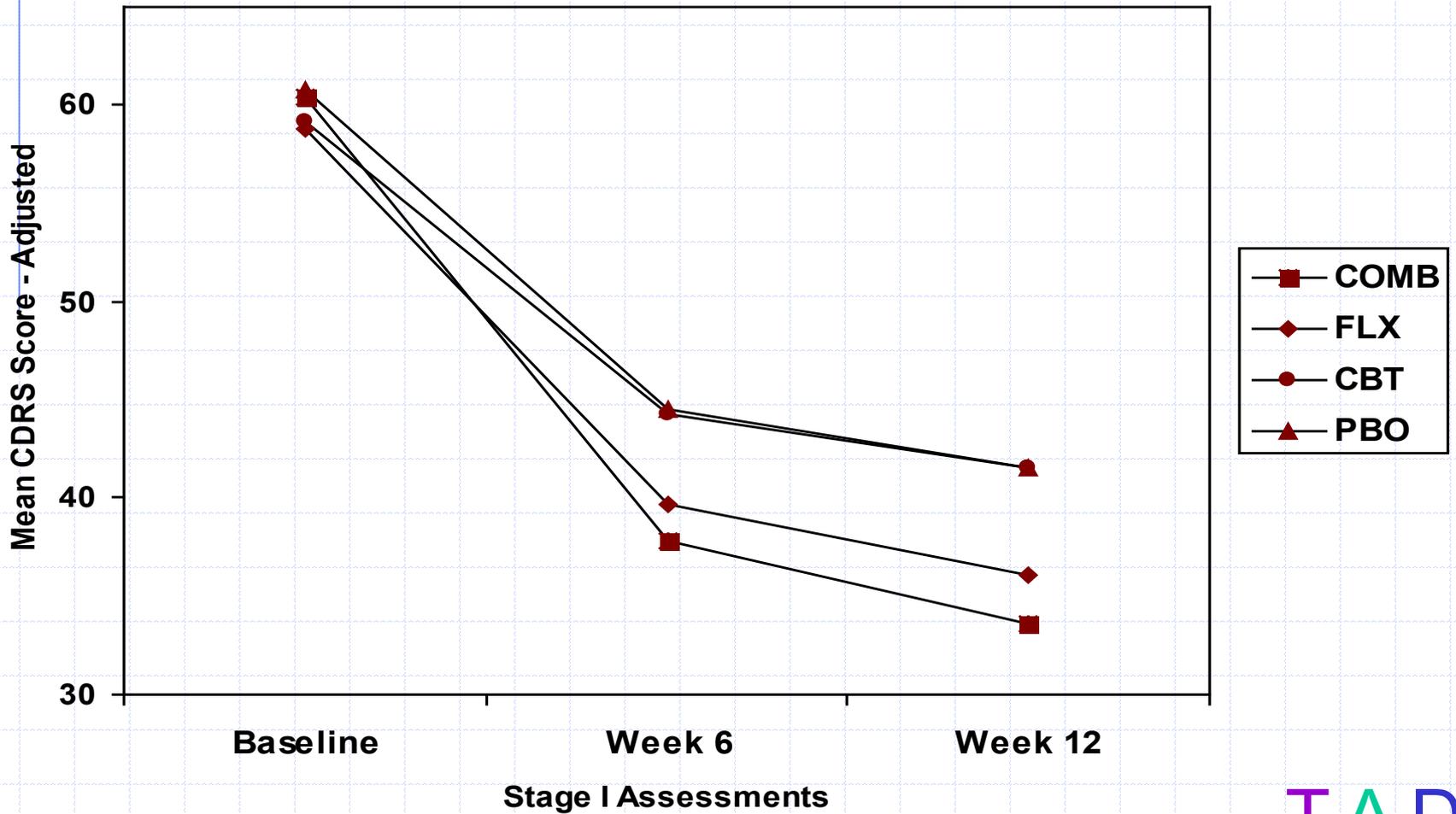


Gravité de la dépression et taux de réponse

(Bridge et al., 2009)

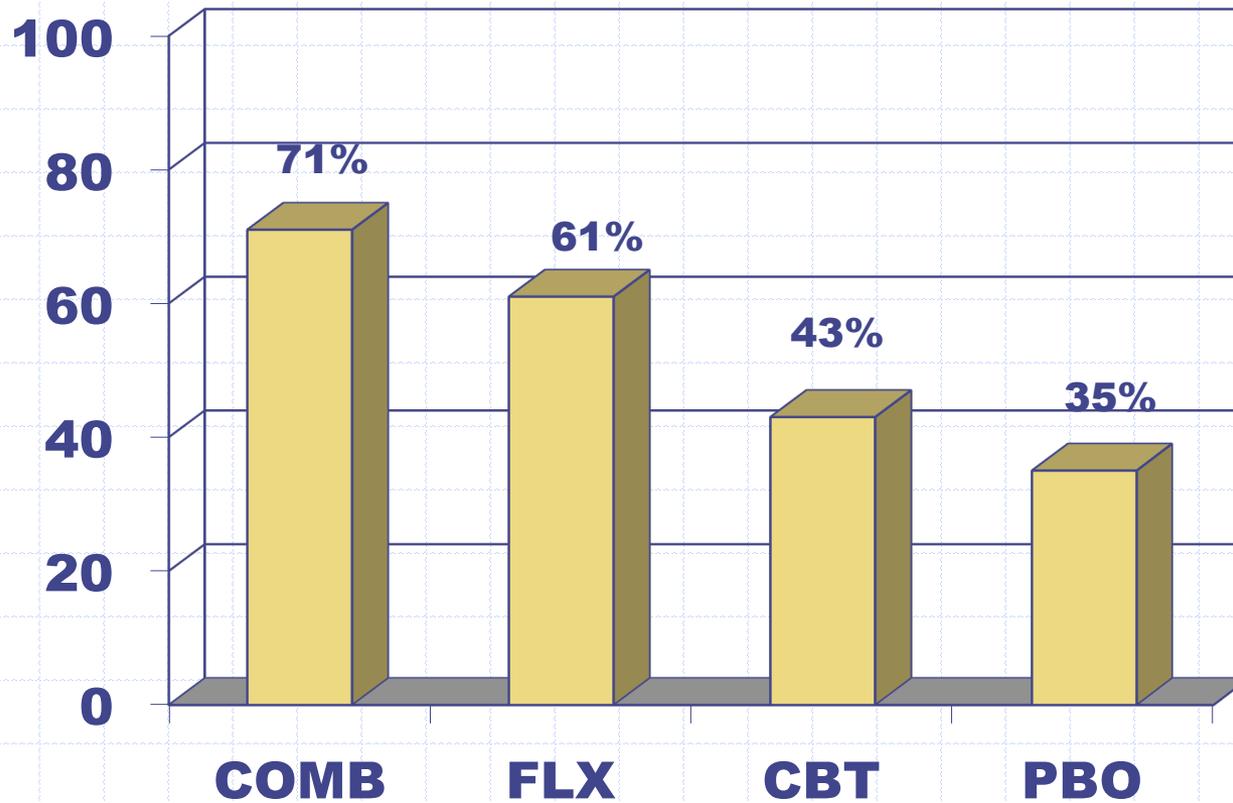


TADS (JAMA, 2004)

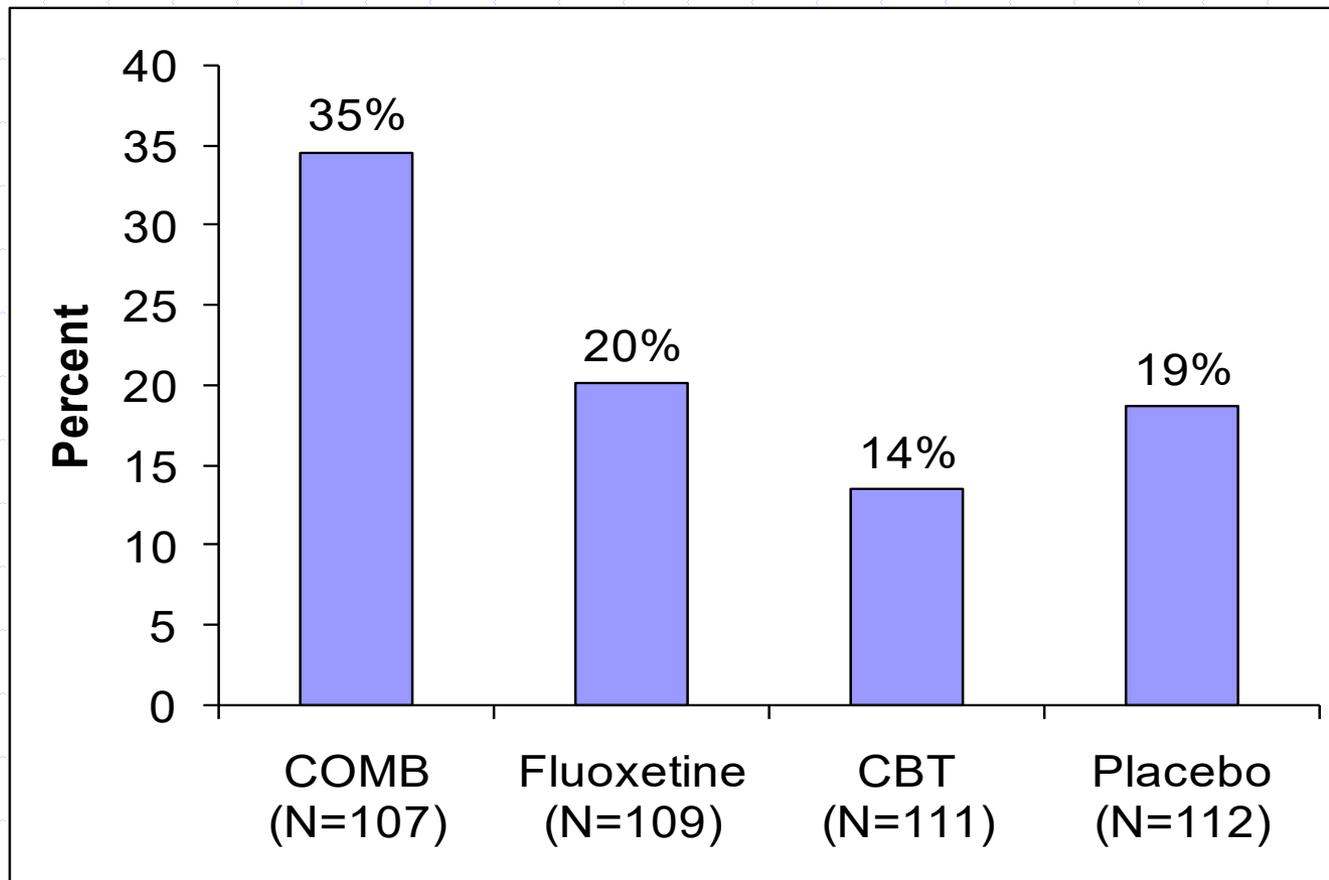


Réponse au traitement : Semaine 12

(Équipe TADS, JAMA 2004)



CGAS \geq 70 (aucune déficience) (Vitiello et al. 2006)



Modérateur de l'effet du traitement

◆ Variables de base :

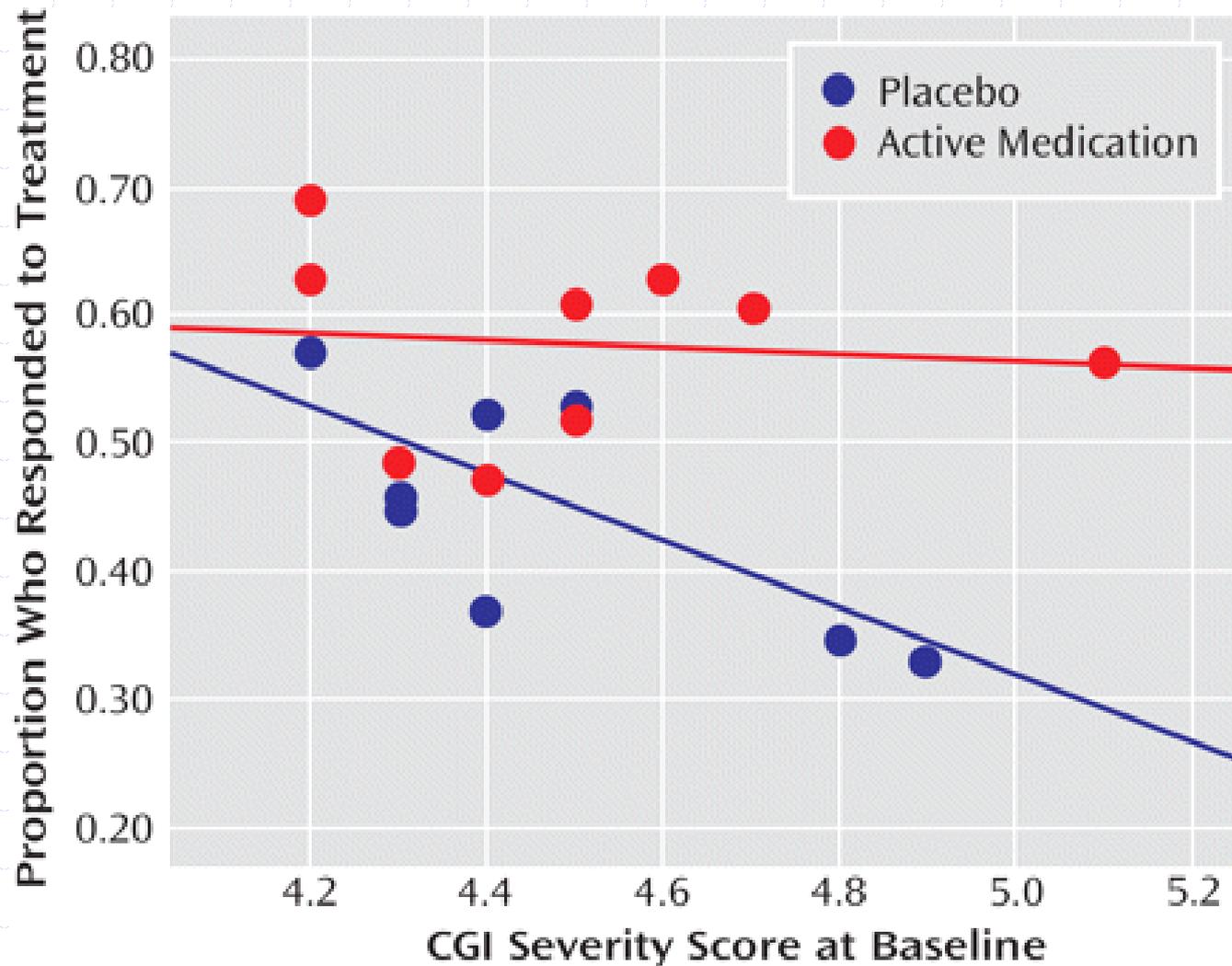
- Présentes avant la randomisation
- Non associées à l'affectation du traitement
- Associées au résultat de l'étude
 - ◆ Elles augmentent ou diminuent l'effet du traitement (c'est-à-dire la différence entre le traitement actif et le contrôle/la comparaison)

Certaines variables sont souvent testées pour un éventuel effet modérateur :

- Âge, genre, origine ethnique
- Gravité du trouble
- Conditions de comorbidité
- QI
- Caractéristiques de la famille
- Préférence de traitement
- Polymorphisme génétique

Gravité de la dépression et taux de réponse chez les jeunes

(Bridge et al., 2009)



Modérateurs des effets du traitement dans les TADS

Gravité de la dépression :

Légère-moderée : $COMB > FLX > CBT = PBO$

Marquée-sévère : $COMB = FLX > PBO = CBT$

L'avantage du traitement combiné sur la médication seule n'était évident que pour les jeunes sans dépression grave

Génotype du transporteur de sérotonine : Allèles S et L

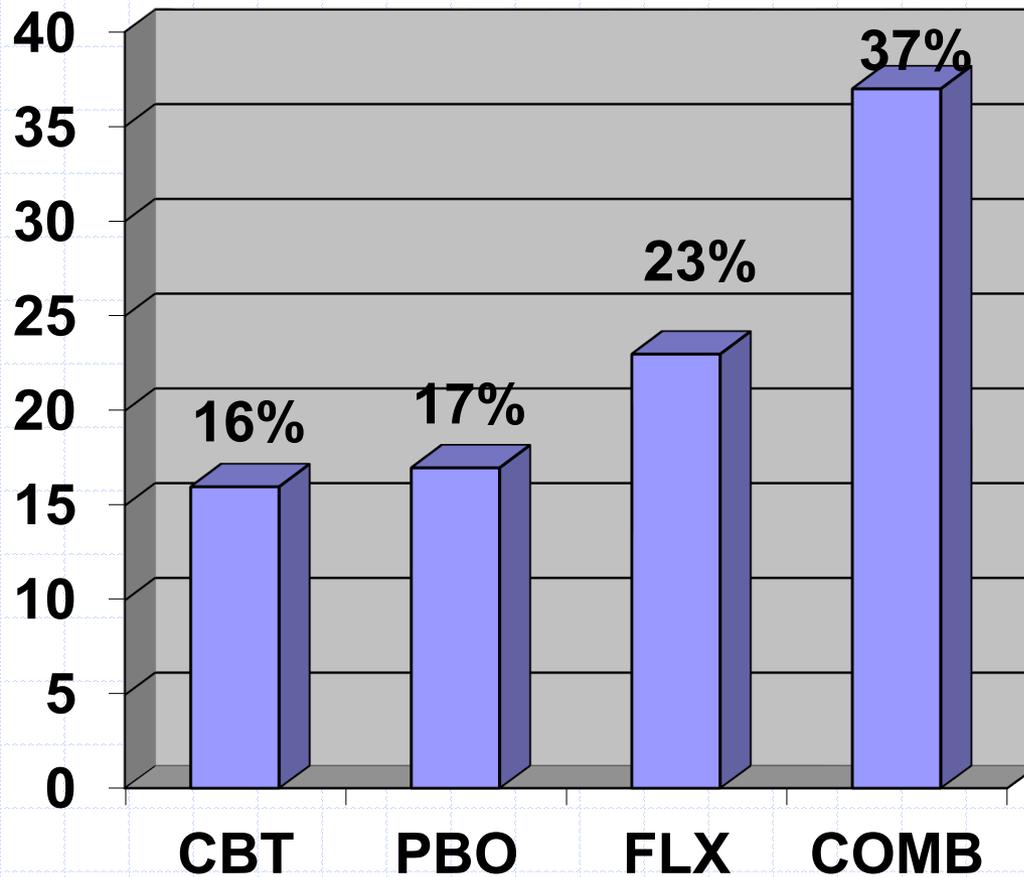
- ◆ L'allèle court (S) présente une expression réduite du transporteur de la sérotonine, par rapport à l'allèle long (L)
- ◆ Dans certaines études, le S a été associé à une moins bonne réponse aux ISRS

La région polymorphe liée au gène du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR)

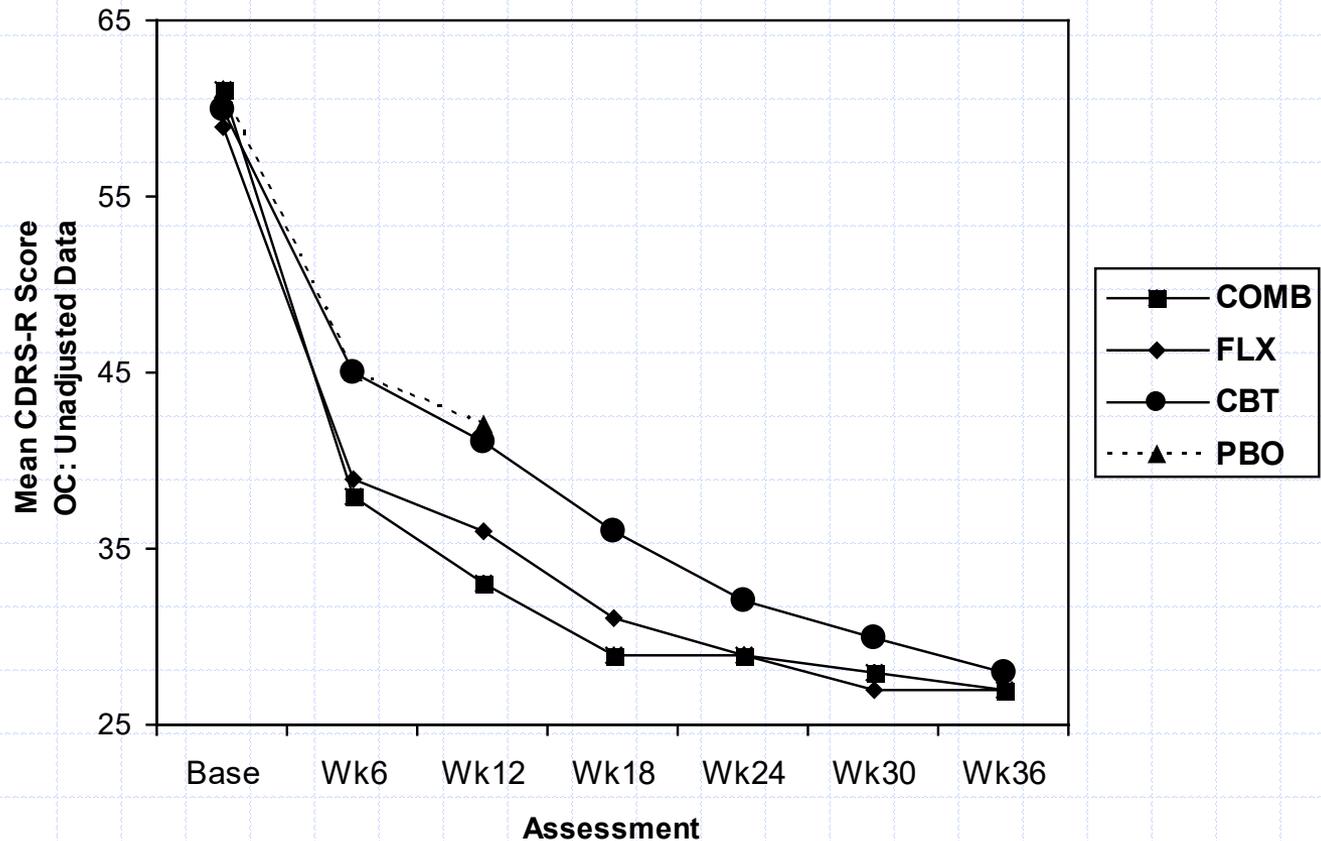
- Le 5-HTTLPR est une région de 44 paires de bases
- Il peut s'agir d'une variante longue (L) d'une séquence de 16 répétitions ou d'une variante courte (S) de 14 répétitions
- L est associé à des niveaux de transcription in vitro plus élevés que S (Lesch et al., 1996)
- Les ISRS peuvent inhiber une proportion plus élevée de 5-HTT chez les personnes porteuses de l'allèle S, entraînant une accumulation rapide de sérotonine synaptique et augmentant le risque d'effets indésirables

Rémission (CDRS \leq 28)

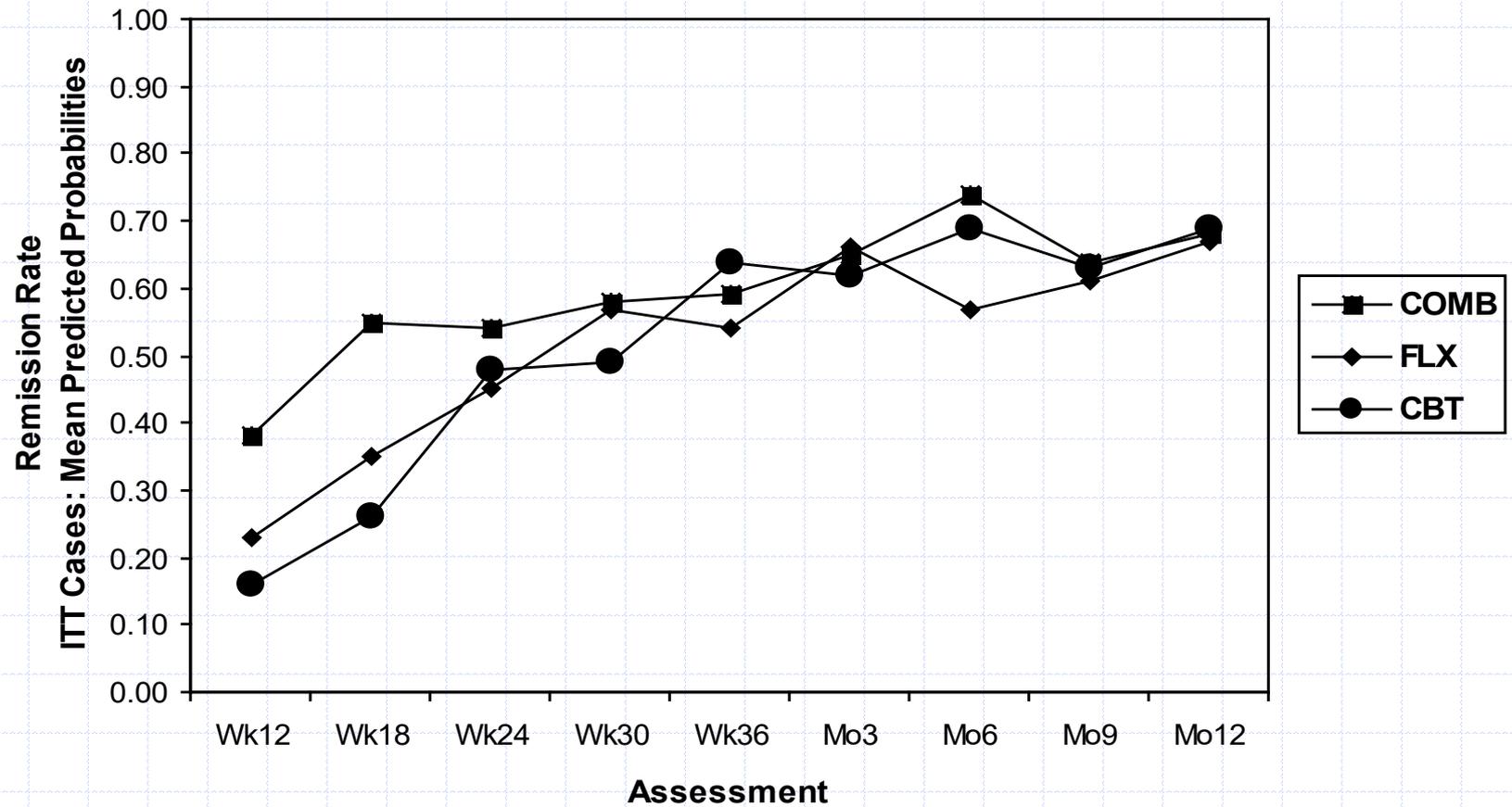
Taux à 3 mois (Kennard et al., 2006)



Scores de dépression sur 9 mois TADS, 2007



Taux de rémission (CDRS-R > 28)



Âge et risque de suicidalité avec les antidépresseurs

(Stone et al., 2009)

Âge/ comportement suicidaire/ idéation suicidaire

OU OU

<25 ans / 1,62 / 2,30

25-64 ans / 0,79 / 0,87

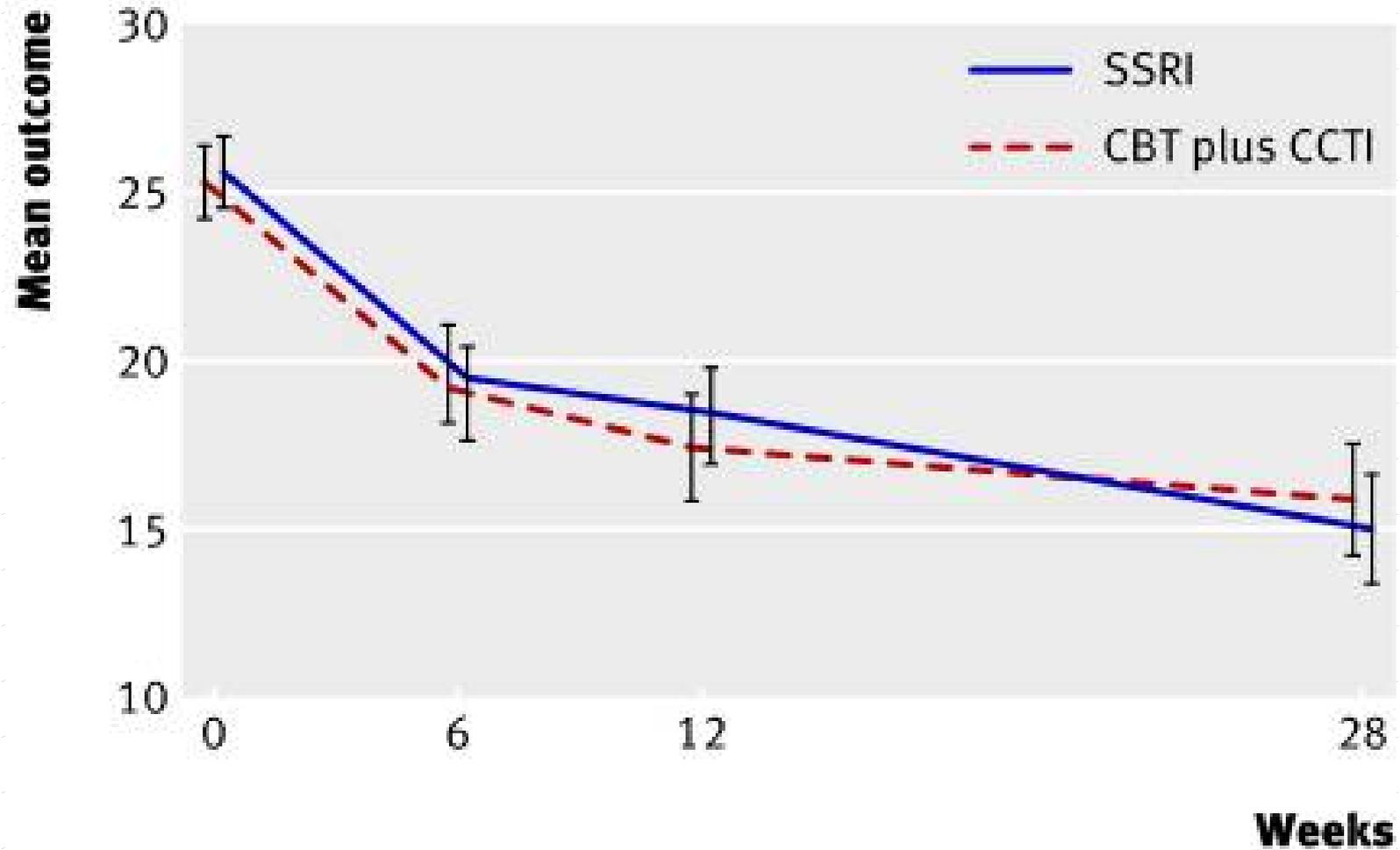
>64 ans / 0,37 / 0,06

La combinaison TCC+ISRS est-elle supérieure à la monothérapie ?

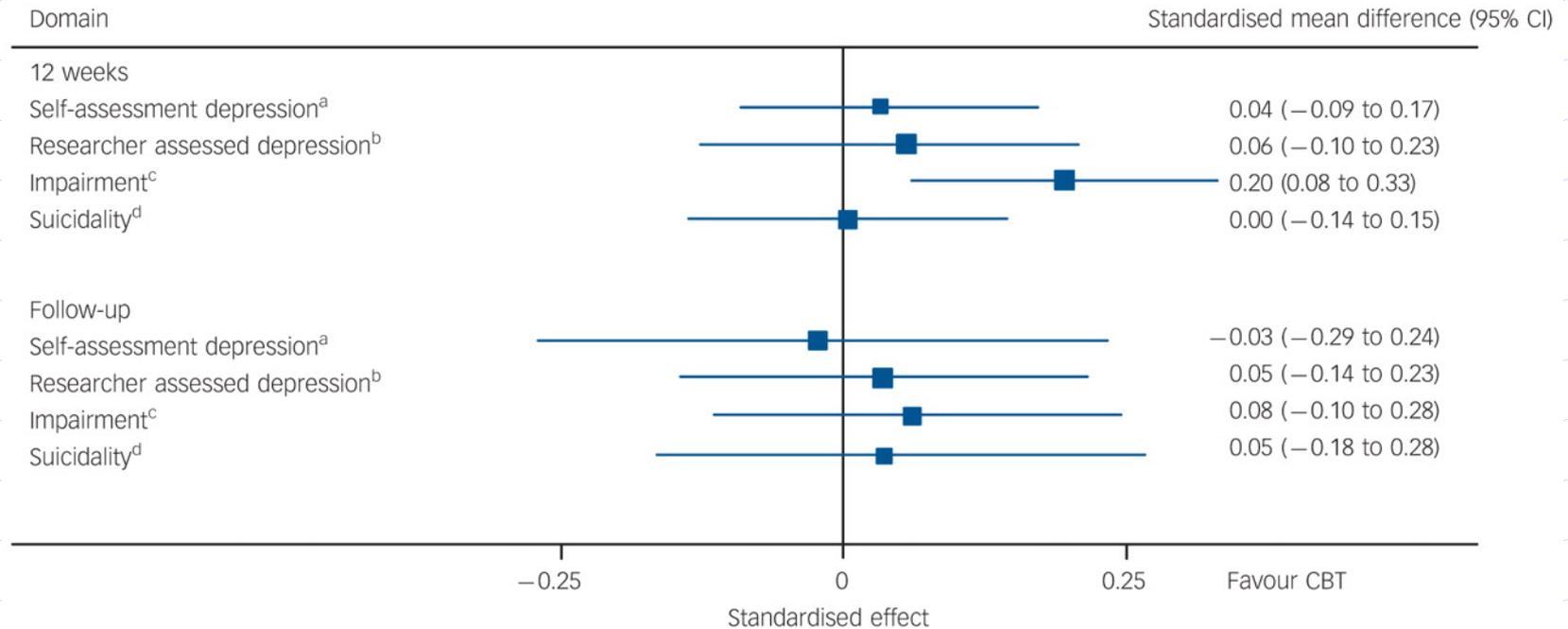
- ◆ Probablement plus efficace que la monothérapie pour accélérer le rétablissement
- ◆ Peut-être plus avantageux que les ISRS seuls pour les jeunes présentant une comorbidité ou un risque suicidaire élevé

L'essai ADAPT : TCC vs TCC + ISRS

(Goodyer et al 2008)



Méta-analyse : TCC plus ISRS vs ISRS seul

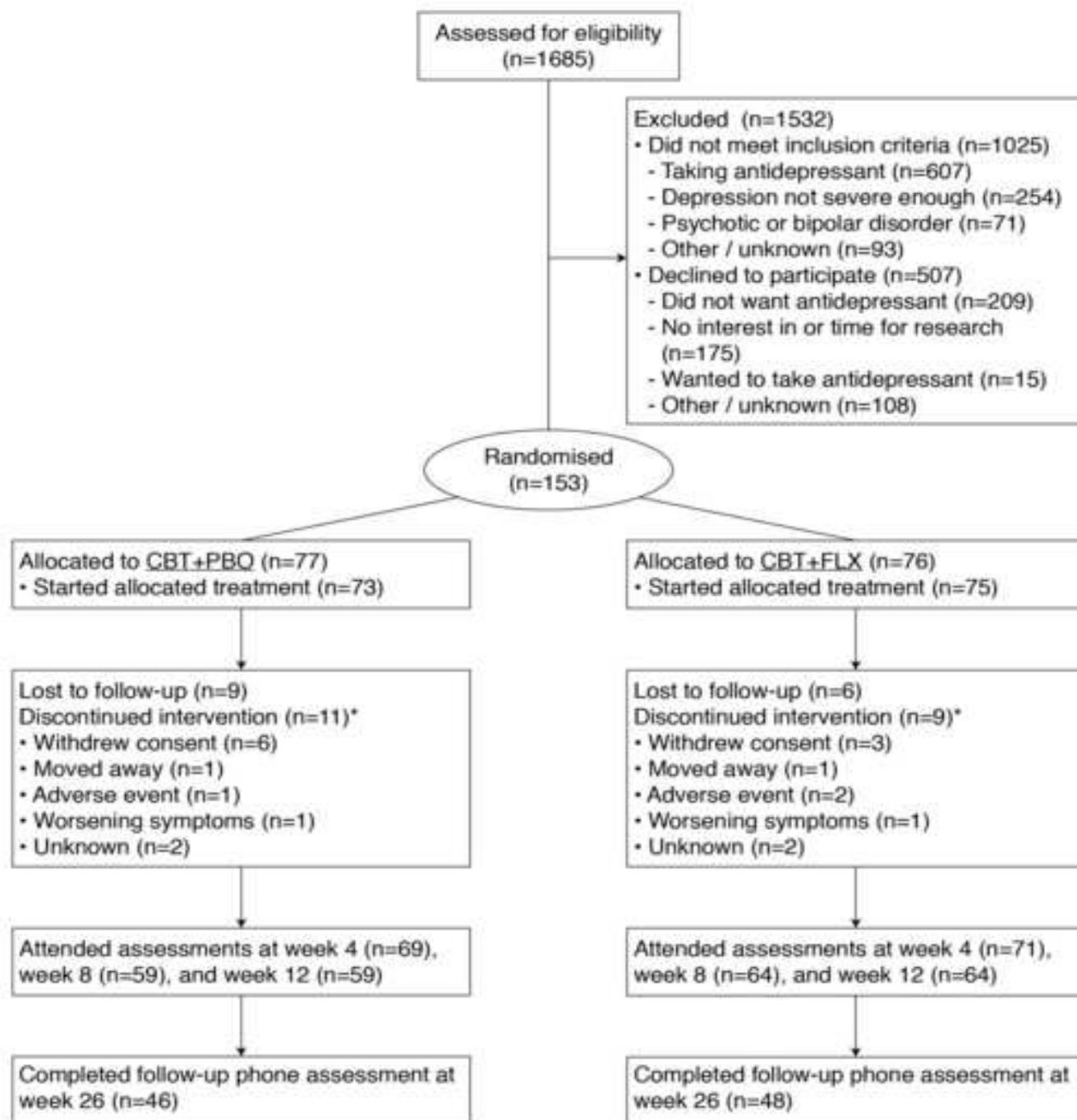


Dubicka B et al. 2010

THE BRITISH JOURNAL
OF PSYCHIATRY

Étude YoDa-C (Davey et al 2019)

- ◆ N=153, 15-25 ans (moyenne 19,6 ans)
- ◆ Dx : troubles dépressifs majeurs
- ◆ Randomisé à :
 - TCC+fluoxétine (n=76)
 - TCC+placebo (n=77) pendant 12 semaines
- ◆ Mesure des résultats primaires : score MADRS



*3 participants in each group continued their scheduled assessments after discontinuing the study intervention

Étude YoDa-C : Résultats (Davey et al 2019)

Résultat primaire : MADRS

◆ TCC+placebo : -13,7 (IC 95 %, -16,0, -11,4)

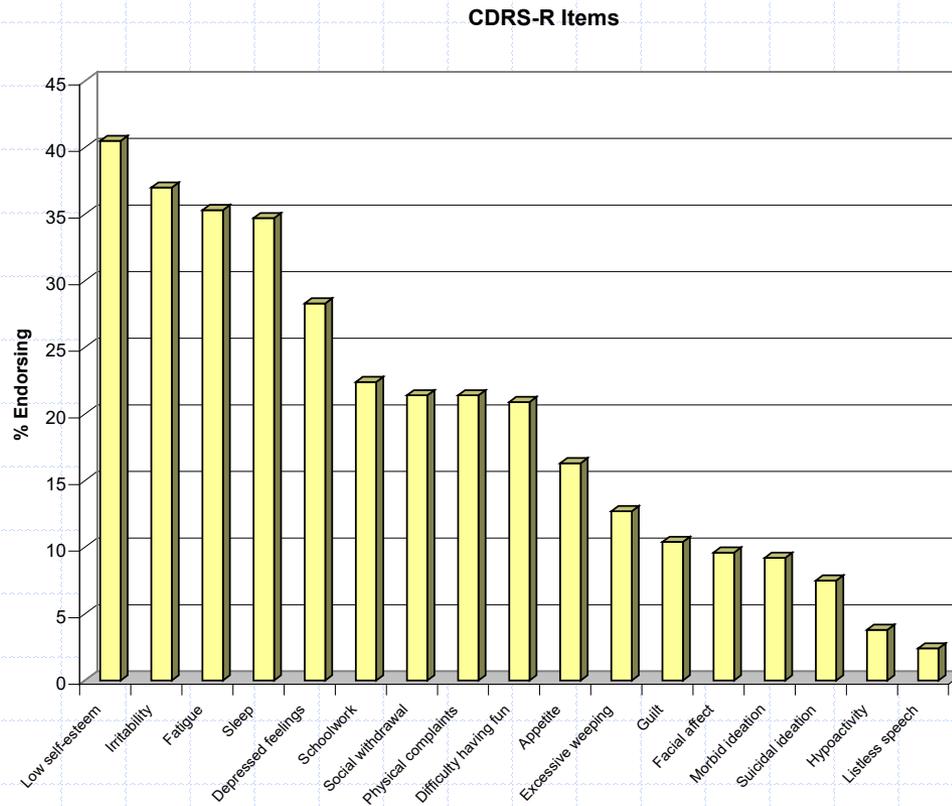
◆ TCC+fluoxétine : -15,1 (IC 95%, - 17,4, - 12,9)

$p=0.39$

Après un essai infructueux d'ISRS : l'étude TORDIA (Brent et al., 2008)

- ◆ N=334, âge 12-18 ans, 6 sites
- ◆ Med seul vs. Med+CBT (Comb)
- ◆ Après 12 semaines, taux de réponse :
55% sur les peignes
41% sur Med uniquement

Symptômes dépressifs résiduels à 72 semaines dans TORDIA (Vitiello et al., 2011)

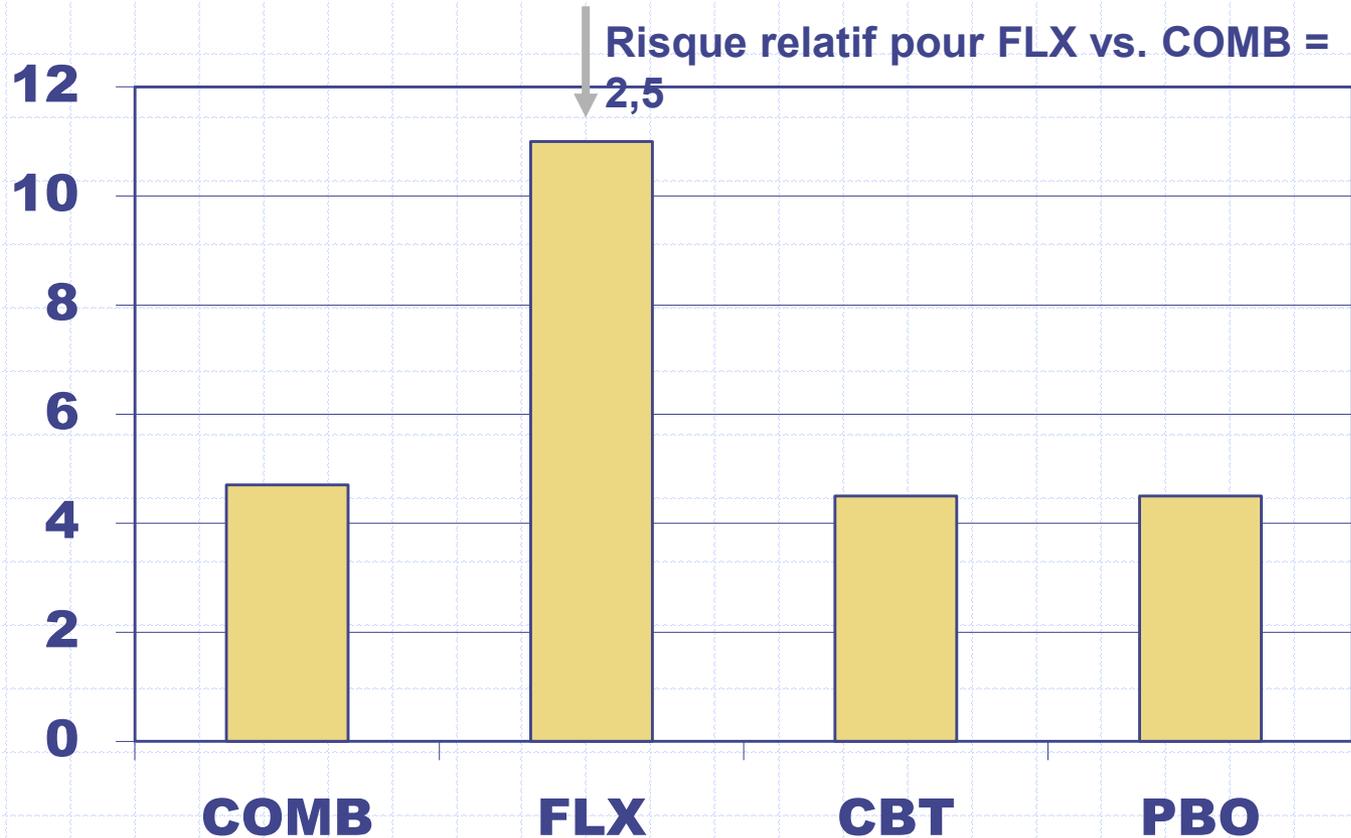


Antidépresseurs et risque suicidaire

(Bridge et al., JAMA 2007)

- ◆ Basé sur 13 essais sur le TDM, N=2,910
- ◆ Taux d'événements suicidaires :
 - Sous antidépresseur : 3% (IC 95%, 2-4%)
 - Sous placebo : 2% (IC 95%, 1-2%)
- ◆ NNH=112

TADS : Taux de suicidalité (% de patients avec un événement)

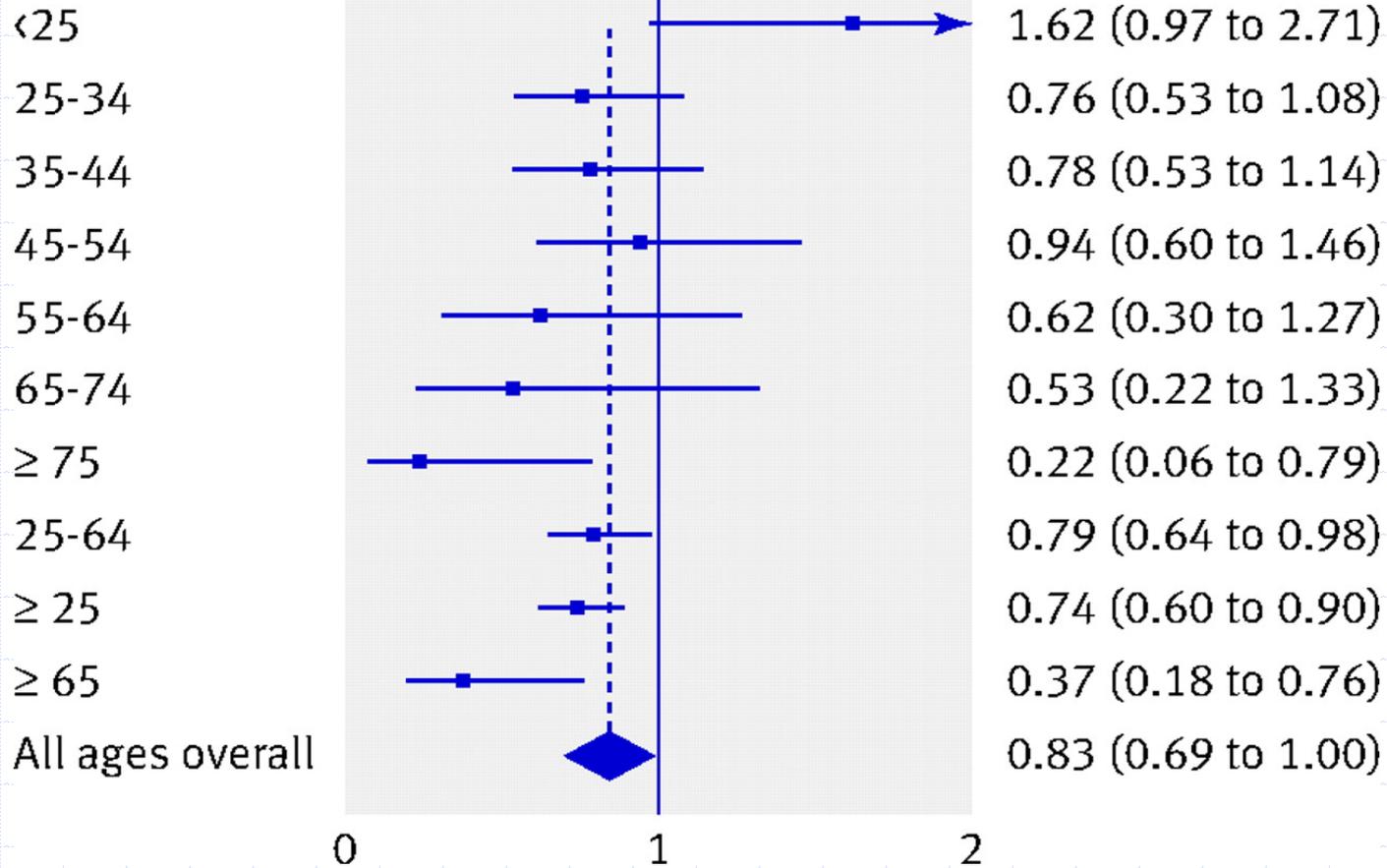


Taux de suicidalité (idéation ou pire) pour le médicament actif par rapport au placebo selon l'âge chez les adultes souffrant de troubles psychiatriques (Stone et al., 2009)

Age range

**Odds ratio
(95% CI)**

**Odds ratio
(95% CI)**



Stone M et al. BMJ 2009;339:bmj.b2880

Âge et risque de suicidalité avec les antidépresseurs (Stone et al., 2009)

âge / comportement suicidaire / idéation suicidaire

OU OU

<25 ans / 1,62 / 2,30

25-64 ans / 0,79 / 0,87

>64 ans / 0,37 / 0,06

Les antidépresseurs sont-ils efficaces chez les jeunes déprimés suicidaires ?

Le traitement des adolescents :
Tentatives de suicide c/o adolescents
(TASA)

N=124 jeunes souffrant de dépression et ayant fait une tentative de suicide au cours des 90 derniers jours

Echantillon TASA

N=124 participants

- **20** ont été randomisés
- **104** ont choisi le traitement (80% ont choisi COMBO)

N

Med seulement 14

CBT uniquement 17

COMBO 93

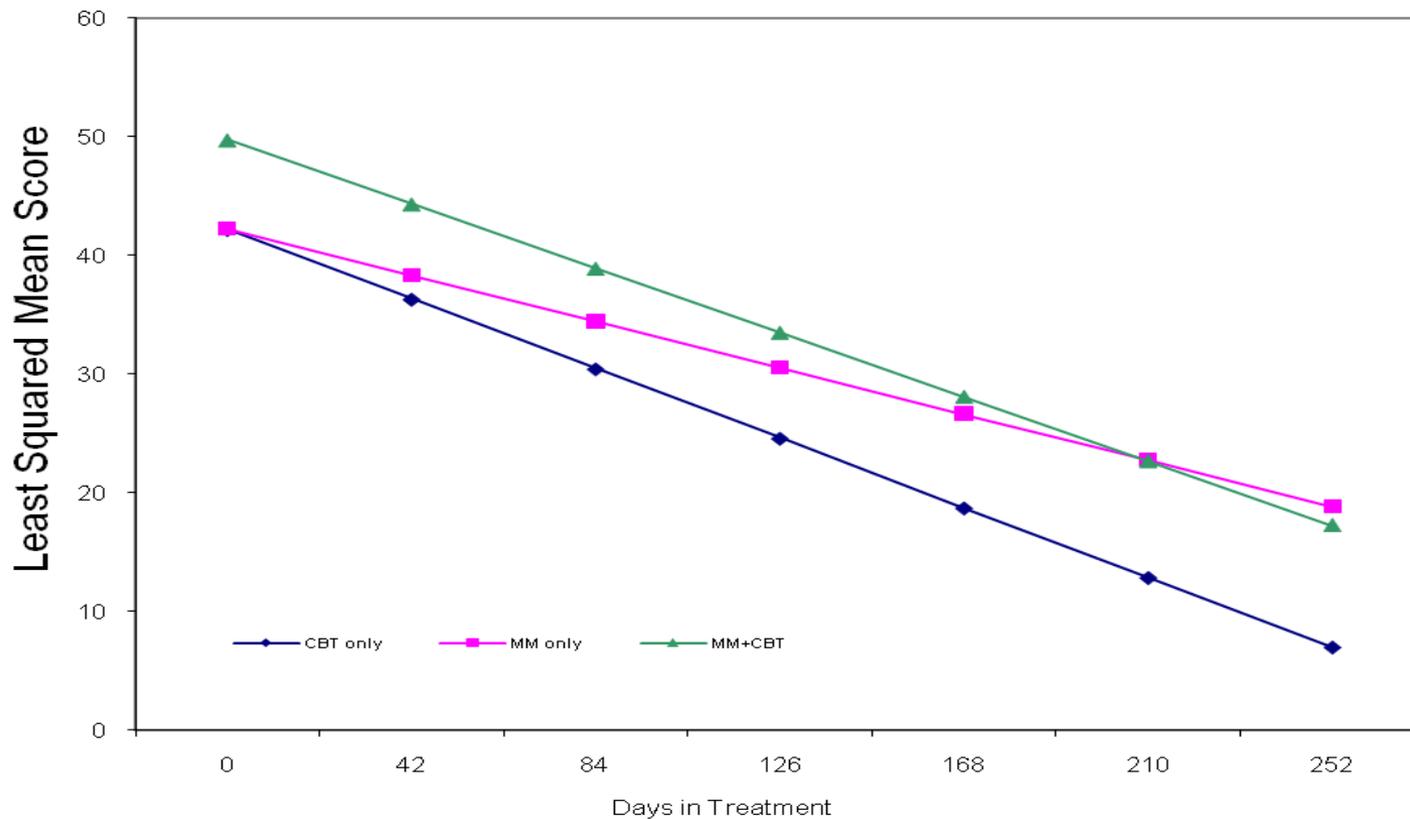
Événements suicidaires dans TASA (24 semaines)

- ◆ Entré dans TASA : 124 patients
- ◆ Ont terminé le TASA Tx à 6 mois : 71 (57%)
- ◆ Taux de récurrence :
 - Événement suicidaire : 19%
 - Tentative de suicide : 12%

(Brent et al., 2009)

TASA : Scores de dépression (CDRS-R)

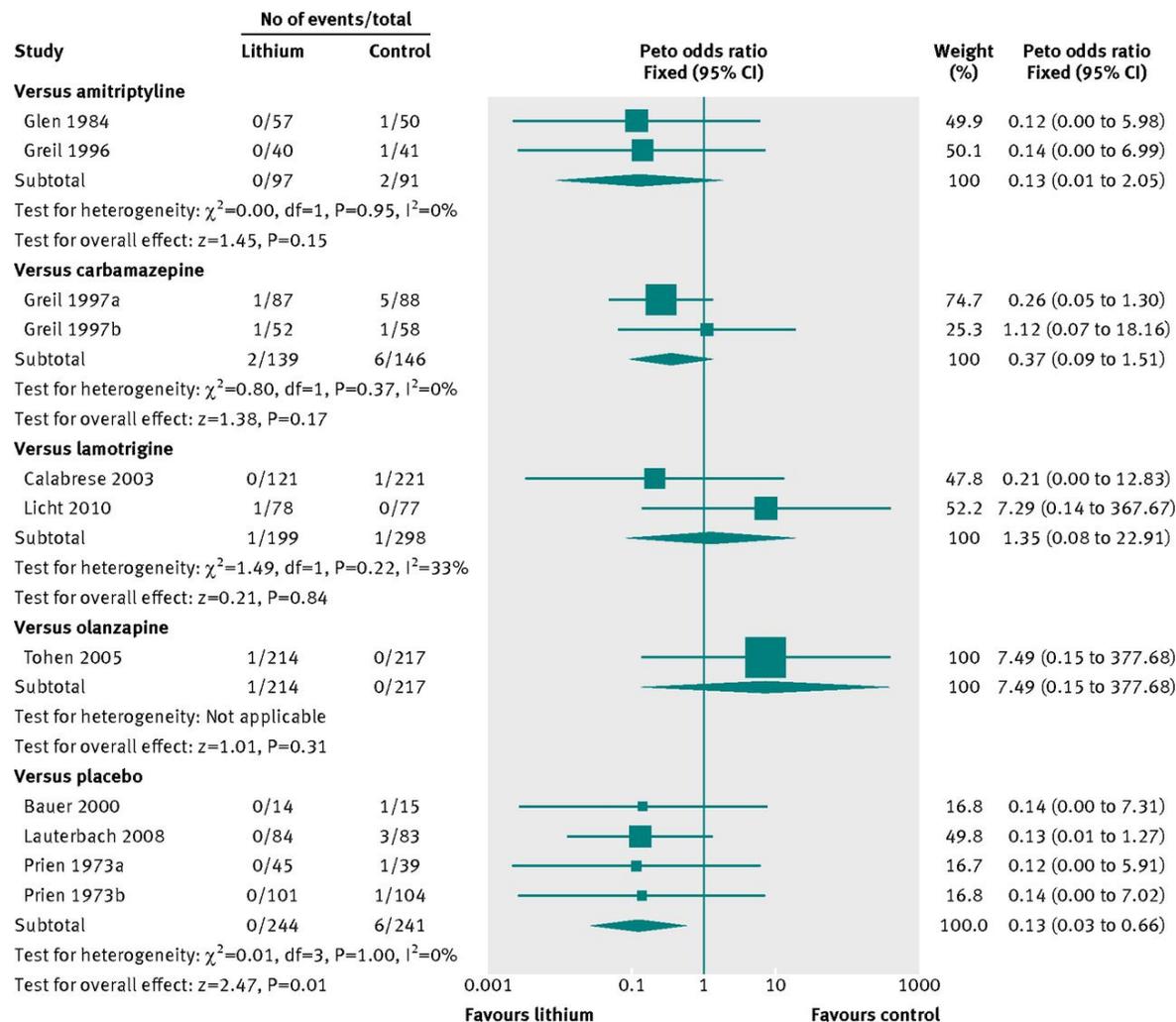
(Vitiello et al., 2009)



Du lithium pour réduire la suicidalité ?

- ◆ Chez les adultes, on a constaté que le lithium diminuait le risque de suicide dans les cas de troubles bipolaires et de dépressions unipolaires
- ◆ Des données limitées chez les enfants et les adolescents atteints de troubles bipolaires confirment l'effet protecteur
 - Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY), une étude de suivi naturaliste. N=340, un suivi moyen de 10 ans. Les patients sous lithium avaient un taux de tentative de suicide deux fois moins élevé que ceux sous d'autres stabilisateurs de l'humeur (Hafeman et al 2020)

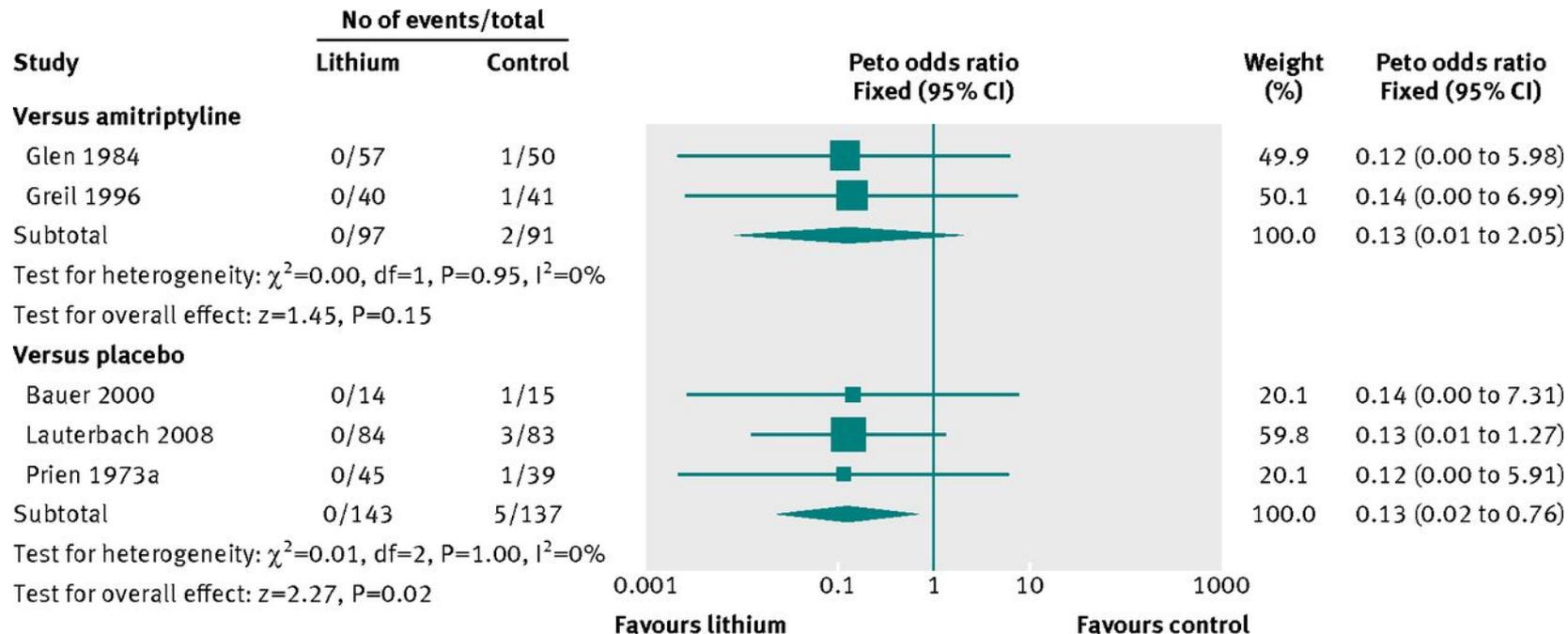
Fig. 2 Représentation graphique de la méta-analyse des suicides dans les essais randomisés comparant le lithium à un placebo ou à des comparateurs actifs.



Andrea Cipriani et al. BMJ 2013;346:bmj.f3646



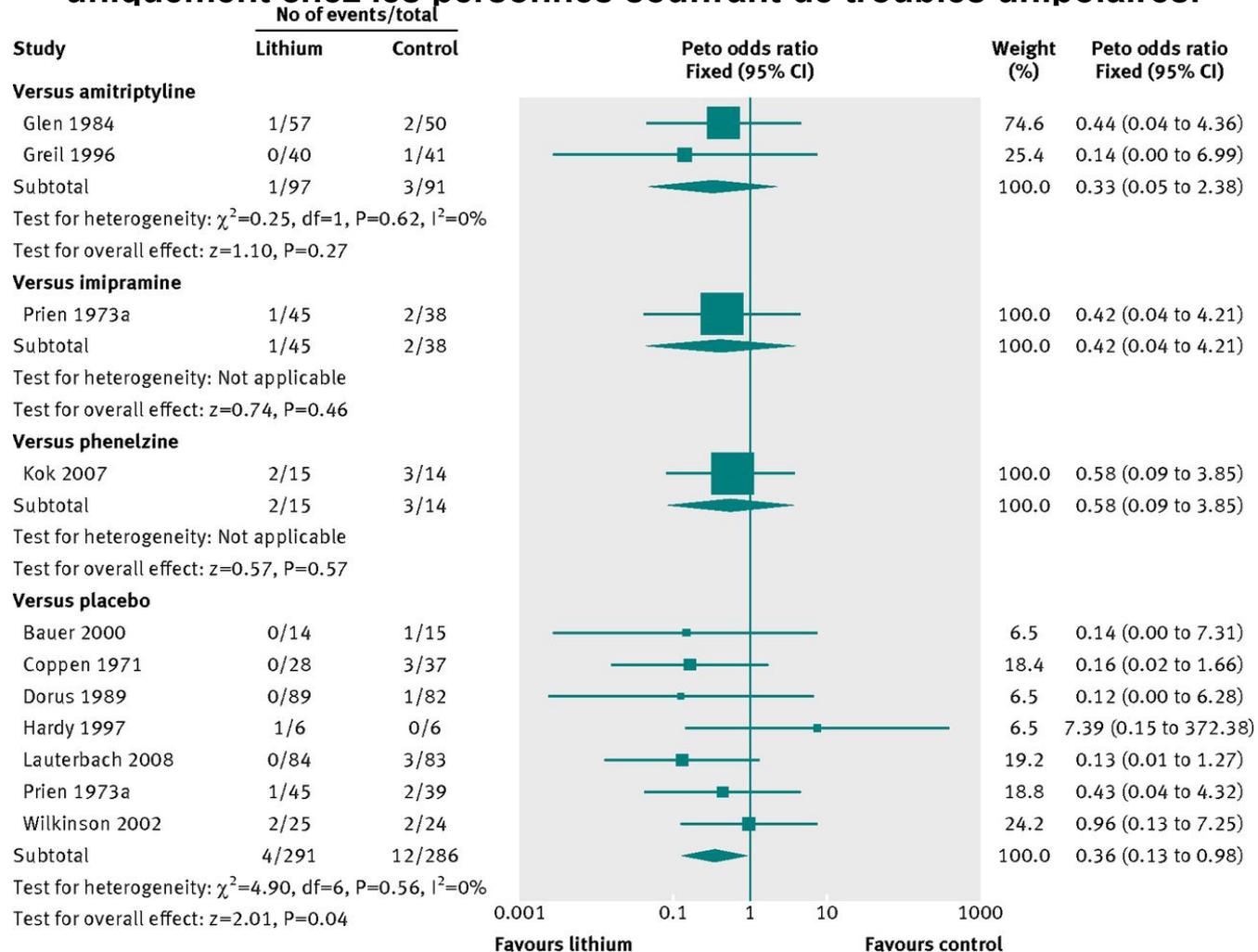
Fig 5 Graphique de forêt montrant la méta-analyse des suicides dans les essais randomisés comparant le lithium à un placebo ou à des comparateurs actifs uniquement chez les personnes souffrant de troubles unipolaires.



Andrea Cipriani et al. BMJ 2013;346:bmj.f3646



Fig. 6 Représentation graphique de la méta-analyse des décès, toutes causes confondues, dans les essais randomisés comparant le lithium à un placebo ou à des comparateurs actifs uniquement chez les personnes souffrant de troubles unipolaires.



Andrea Cipriani et al. *BMJ* 2013;346:bmj.f3646



Autres effets indésirables possibles des antidépresseurs

- ◆ Activation comportementale négative (2-10%)
- ◆ Induction de la manie (<2%)
- ◆ Syndrome sérotoninergique (<1%)
- ◆ Syndrome de discontinuation (sevrage)
fréquent en cas d'arrêt brutal, sauf avec la fluoxétine

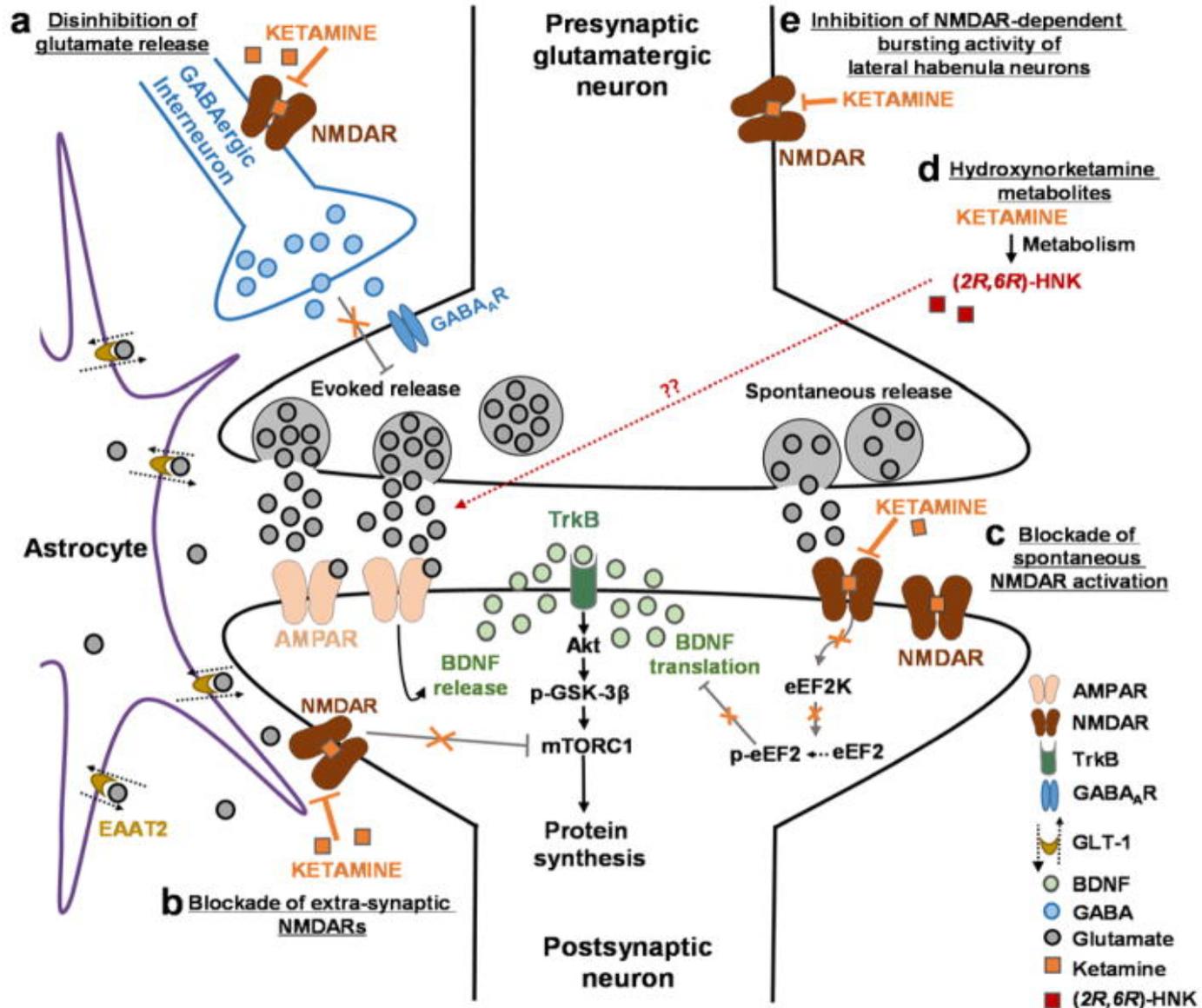
Agomélatine chez les enfants et les adolescents souffrant de dépression majeure : un essai clinique randomisé en double aveugle dans 9 pays (Arango et al 2022)

- Agomélatine : agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}
- 46 centres
- N=400 (62% de filles), âge 7-17 ans (moyenne 13,7)
- CDRS-R \geq 45
- Agomélatine (10 mg ou 25 mg), fluoxétine (10-20 mg), placebo pendant 12 semaines
- À 12 semaines, diminution plus importante du CDRS-R avec l'agomélatine ou la fluoxétine par rapport au placebo (p=0-040)

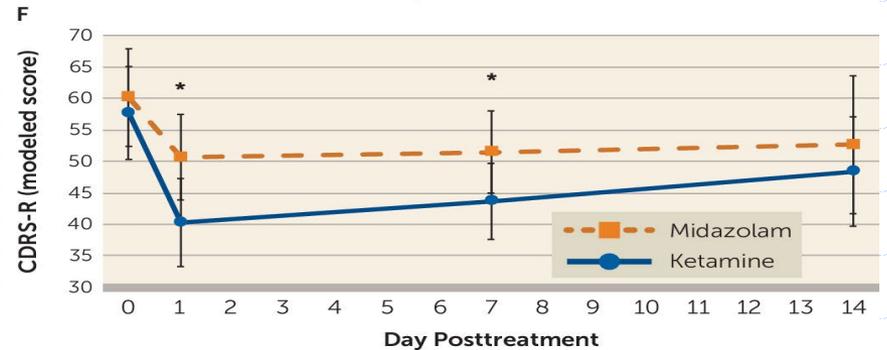
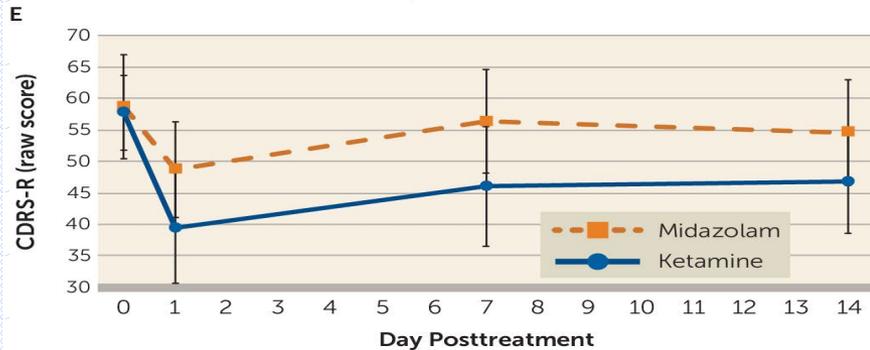
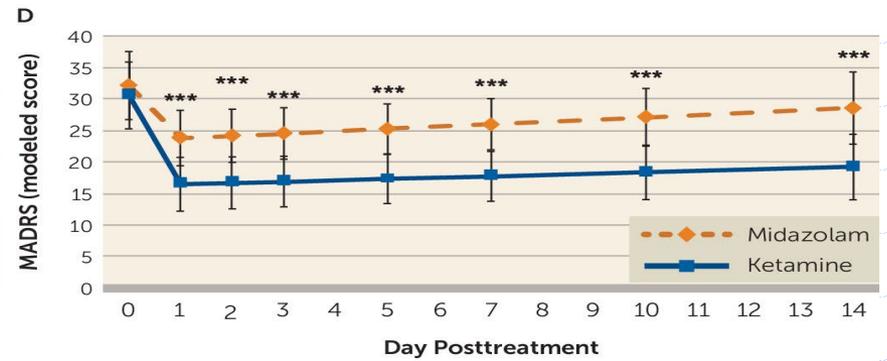
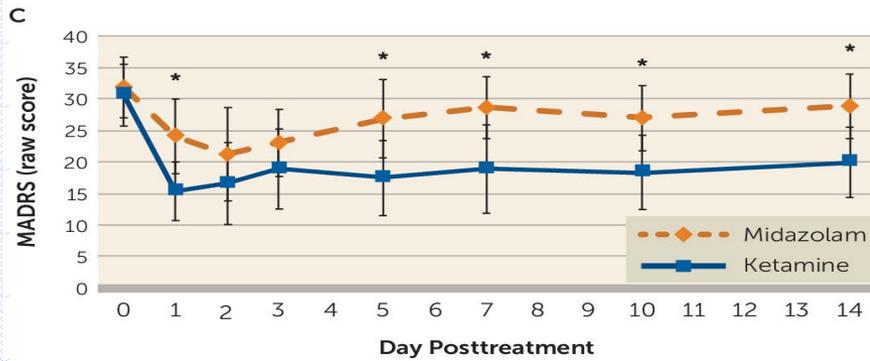
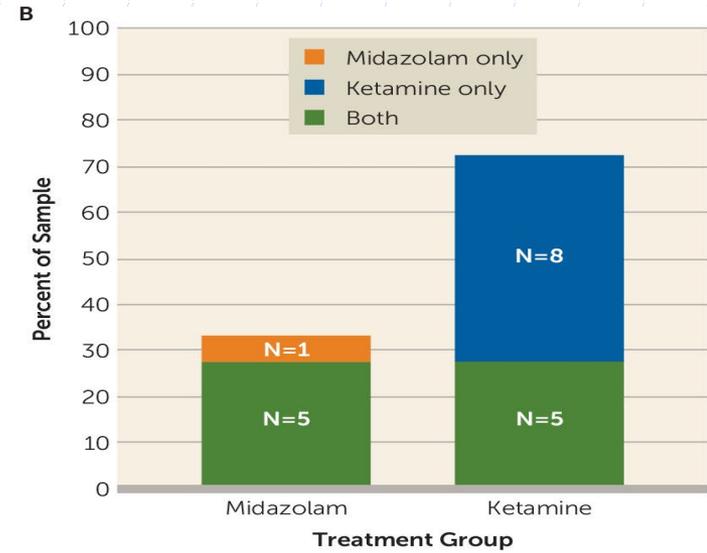
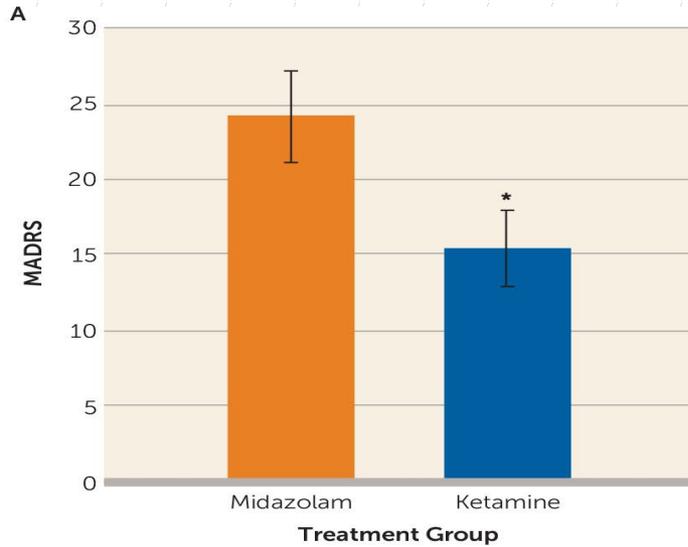
Kétamine et Esketamine

- Inhibiteur non compétitif des récepteurs de N-méthyl-D-aspartate (NMDA)
- L'esketamine est approuvée en tant que Spravato en spray intranasal par la FDA américaine pour une utilisation chez les adultes pour :
 - Dépression résistante au traitement
 - Dépression majeure avec idéation ou comportement suicidaire

Les activités de la kétamine



Dwyer et al Am J Psychiatry 2021



La psilocybine pour la dépression

- Psilocybine --> psilocine --> récepteurs 5HT
- Composante des "champignons magiques"
- Drogue récréative pour ses effets hallucinogènes et psychédéliques
- Étudié comme traitement potentiel de la dépression

Psilocybine chez des adultes souffrant de dépression majeure (N=27)

Davis et al. JAMA Psychiatry 2020

