

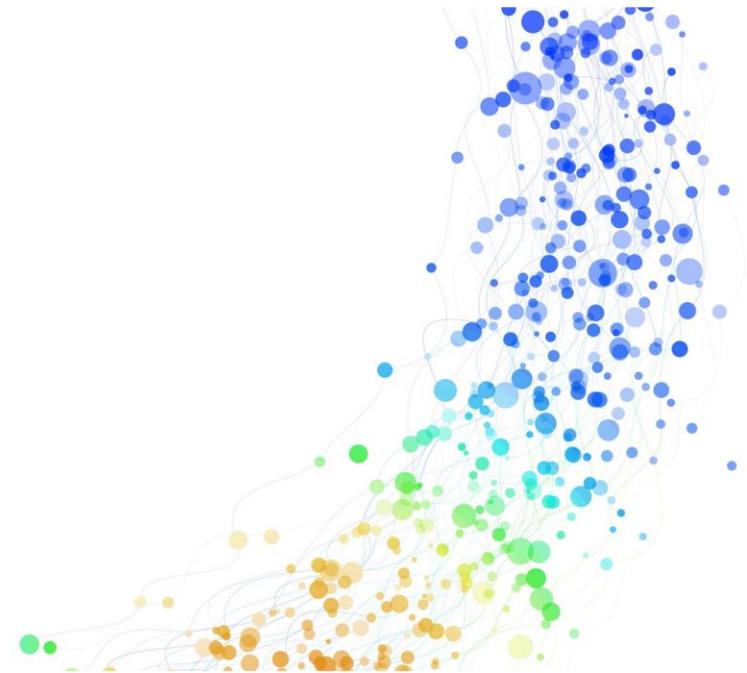
La dépression chez les jeunes on traite ça comment?

Benoit Bichara R1

Médecine familiale – UMF Marigot

Superviseurs: Dre Isabel Rodrigues
et Dre Magalie Perreault

Mai 2021



Mise en contexte

- Prévalence: chez les 12-19 ans : **5%** H et **12%** F ont déjà fait au moins un EDM¹
- **3.2 millions** de jeunes à risque de dépression au Canada
- Suicide :  cause principale de décès chez les 1 à 14 ans
chez 15-24 ans ²
- Taux de suicide des jeunes: Canada = **3e** plus élevé
Pays industrialisés¹

Introduction: Tx approuvés : dépression chez **enfants et ados**

- **Lignes directrices du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)³**
 - 1e ligne: psychothérapie
 - 2e ligne: fluoxétine
 - 3e ligne: citalopram, escitalopram, sertraline
- **Lignes directrices du American Psychiatric Association (APA)⁴**
 - **Enfants:** 1ere ligne = psychothérapie
 - 2^e ligne : *pas assez d'évidence pour des recommandations de pharmacothérapie*
 - **Ados:** Psychothérapie ou pharmacothérapie (fluoxétine),
 - *pas assez d'évidence pour recommander un plus que l'autre*
- **Santé Canada**
 - **Aucun antidépresseur n'est approuvé** (incluant les ISRS)
- **Food and Drug Administration (FDA)**
 - **Enfants** : seul la fluoxétine est approuvé
 - **Ados** : l'escitalopram pour les ados
 - *Ces 2 médicaments viennent avec un avertissement encadré de noir (black-box warning)*

Question

Chez une population pédiatrique, le traitement pharmacologique de la dépression est-il plus efficace que la psychothérapie seule?

- P: dépression chez la population pédiatrique
- I: traitement pharmacologique / antidépresseurs
- C: traitement avec psychothérapie / thérapie cognitivo-comportementale
- O: durée de la dépression / rémission de dépression / taux de suicide

Méthode

- Bases de données : MEDLINE et PsychInfo
- Mesh “Depression” et “Adolescent” ou “child” ou “pediatrics” et “Psychotherapy” ou “behavior therapy” et “ Antidepressive Agents” ou “Drug Therapy”
- Limite entre 1990⁵⁻⁶ et 22 décembre 2020

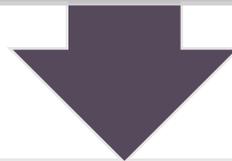
Recherche dans banques
d'articles

n = 345



Articles potentiels

n = 224



Articles retenus

n = 5

Exclusion de
doublons n = 121

Articles exclus

- Pas de comparaison de pharmacotx vs psychotx n = 76
- Inclusion d'adultes (âge > 18 ans) dans l'étude n = 60
- Inclusion d'autres conditions (PTSD, bipolaire, etc.) n = 43
- Méta-analyse n = 1
- Étude de cas n = 28
- Opinion n = 11

Résultats – Caractéristiques des études

	March 2004	March 2007	Clarke 2005	Emslie 2015	Goodyer 2008
Pays (site d'étude)	États-Unis (13 cliniques médecine familiale)		États-Unis (cliniques pédiatriques HMO (privées))	États-Unis (clinique de pédopsy)	Royaumes-Unis (6 cliniques de pédopsy)
Type de devis	ECR	Poursuite en mode ouvert	ECR	ECR	ECR
Âge	12-17	12-17	12-18	8-17	11-17
Nombre (N)	439	327	152	144	208

Résultats - Caractéristiques des études: Interventions

	March 2004 4 bras	March 2007 ouverte	Clarke 2005	Emslie 2015	Goodyer 2008
Nombre de Bras (N) et leur TX	1. Fluoxétine (10 à 40 mg/jour) (N=109) 2. TCC (15 sessions de 50-60 minutes) (N=111) 3. TCC + Fluoxétine (N=107) 4. Placebo (N=112)	1. Fluoxétine (10 à 60 mg/jour) (N=132) 2. TCC (1 session q1-2 sem x 6 S puis 1 session q 6 S) (N=135) 3. TCC + fluoxétine (N=154)	1. ISRS (tx usuel) (N=75) 2. TCC brève (0-9 sessions de 60 minutes, moyenne 5.3, mode 5) + ISRS (N=77)	Traitement initial avec fluoxétine x 6 semaines puis: 1. Fluoxétine (10-40 mg DIE) x 6 mois (N=69) 1. Fluoxétine x 6 mois + TCC pour prévention de rechute (N=75)	Intervention psychosociale initial brève puis: 1. ISRS – surtout fluoxétine 10-60 mg DIE (N=103) 1. ISRS + TCC (19 sessions) (N=105)
Durée	12 semaines	36 semaines	52 semaines	78 semaines	28 semaines

Résultats : Échelles de dépression utilisées

Nom de l'échelle	Nb d'items	Score /item	Score total	Interprétation	Utilisé dans
Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)	17	1-7	17-113	31 = dépression légère 45 = dépression modérée 98 = dépression sévère	March 2004 et 2007 Emslie 2015
Clinical Global Impressions Severity / Improvement (CGI-I)	1	N/A	1-7	1 = Fortement amélioré 7 = Fortement dégradé	March 2004 et 2007 Emslie 2015 Goodyer 2008
Health of the Nation Outcome Scales for Children and Adolescents (HoNOSCA)	13	0-4	52	7 = dépression Score plus élevé = dépression plus sévère	Goodyer 2008
Center for Epidemiological Studies–Depression Scale (CES-D)	20	0-3	0-60	16 = dépression modérée 24 = dépression sévère	Clarke 2005
Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	14	0-4	56	10-13 = dépression légère 14-17 = dépression mod >17 = dépression sévère	Clarke 2005

Résultats : Échelles de risque suicidaire utilisées

Nom de l'échelle	Nb d'items	Score/item	Score total	Interprétation	Utilisé dans
Suicidal Ideation Questionnaire—Junior High School Version (SIQ-Jr)	15	0 à 6	0-90	0 = je n'ai jamais eu cette pensée 6 = presque à chaque jour	March 2004 et 2007
Columbia Suicide Severity Rating Scale—Short (C-SSRS)	10	Oui ou Non	0-10	Oui = idéation suicidaire ou comportement suicidaire	Emslie 2015
Health of the Nation Outcome Scales for Children and Adolescents (HoNOSCA)	1*	0 à 4	0-4	0 = pas de risque 4 = tentative de suicide grave (eg. intoxic grave) ou auto-mutilation grave	Goodyer 2008

* Question no. 3 de l'échelle

Résultats : Études de March et Clarke

	March 2004 (4 bras)				March 2007 (étude ouverte)		
	TCC+ F	F	TCC	P	TCC + F	F	TCC
Taux d'amélioration N % (95% CI)	71.0 (62-80)	60.6 (51-70)	43.2 (34-52)	34.8 (26-44)	86	81	81
Issue primaire	Réduction du score (CDRS-R)	TCC + F > P (P=.001) TCC + F > F (P=.02) TCC + F > TCC (P=.01) F > TCC (P=.01) TCC vs P = pas supérieur			Semaine 18 TCC + F > F (P=.02) et TCC (P=.001) Semaine 24 à 36 TCC + F = F = TCC (convergence)		

Clarke 2005		
Score CES-D (SD)		
Semaine	TCC+ISRS	ISRS
0	35.4 (11.8)	33.7 (9.3)
6	20.1 (11.6)	19.6 (10.2)
12	15.7 (11.3)	16.6 (9.6)
24	13.7 (11.5)	15.0 (11.4)
52	11.5 (11.0)	14.9 (10.1)
Récurrence à semaine 52 (%)	12	12

Résultats: Emslie

Emslie 2015		
	Fluoxétine (F)	TCC + Fluoxétine
Temps moyen pour rémission en semaines (SE)	18.4 (2.9) p=.12	14.26 (2.1)
Taux de rémission à 52 semaines en %	89	94
Taux de rémission à 78 semaines en %	92	96
Temps moyen à rechute en semaines (SE)	50.9 (3.6) p=.007	64.40 (2.7)
Taux de rechute à 30 semaines en %	26.5	9 (HR=0.3)
Taux de rechute à 52 semaines en %	49	27
Taux de rechute à 78 semaines en %	62	36
Risque de rechute à travers les 78 semaines TCC+F vs F: Hazard Ratio (95% CI) = 0.467 (0.26–0.82) ; p = .009)		

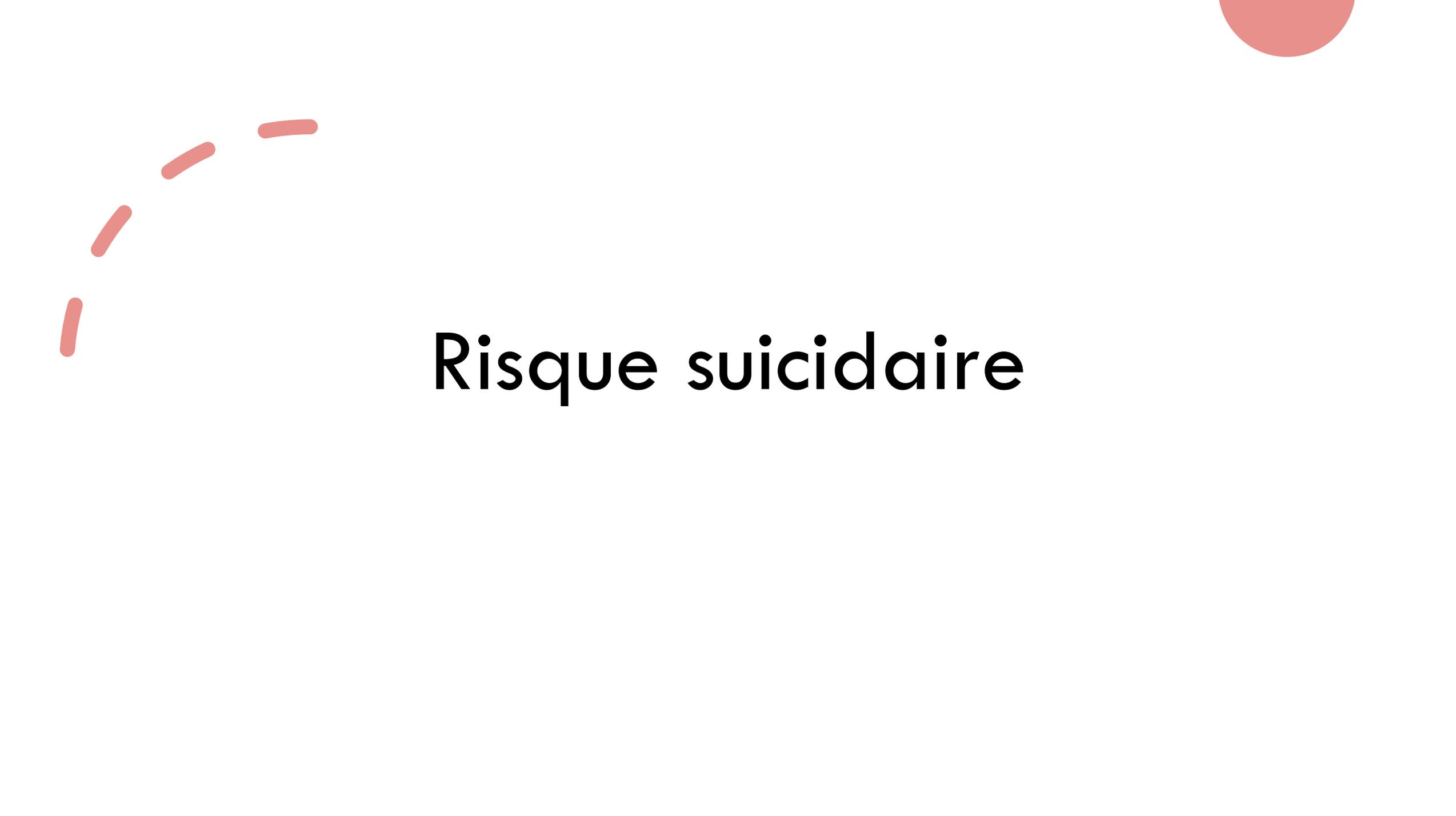
Résultats: Goodyer

Goodyer 2008

Score (0-52) HoNOSCA (Score élevé=sévérité)	ISRS	TCC + ISRS
Score à la base (SD)	25.5 (5.6)	25.1 (5.5)
6 semaines (SD)	19.2 (7.6)	18.7 (7.0)
12 semaines (SD)	18.0 (7.5)	17.1 (8.3)
28 semaines (SD)	14.5 (8.3)	15.4 (8.6)

Ordinal logistic random effects model analysis for CGI

	OR	95% CI	Valeur-p
Effet de tx	1.01	0.97-1.05	0.672
Effet temps-tx	1.28	0.81-2.01	0.291



Risque suicidaire

Résultats: Risque suicidaire March

	March 2004 (4 bras à 12 semaines)				March 2007 (à 36 semaines)		
	TCC + F vs TCC	F vs TCC	F vs TCC + F		TCC + F vs TCC	F vs TCC	F vs TCC + F
OR d'événement suicidaire * (95% CI) [valeur-p]	1.0 (0.3-3.7) [>.99]	2.6 (0.9-7.7) [.07]	2.5 (0.9-7.4) [.08]		1.4 (0.5-3.8) [.55]	2.6 (1.0-6.5) [.04]	1.9 (0.8-4.4) [.15]
Événements suicidaires * No. de pts (%)	TCC+ F	F	TCC	P	TCC + F	F	TCC
	6 (5.61)	9 (8.26)	5 (4.50)	4 (3.57)	9 (8.4)	16 (14.7)	7 (6.3)
No. de tentatives de suicide**	4	2	1	0	NON RAPPORTÉ		

Pts avec score SIQ-Jr ≥ 31 *** N = (%)	TCC + F	F	TCC
Semaine 0	42 (39.6)	28 (26.2)	27 (25.2)
Semaine 12	8 (8.9)	18 (18.6)	5 (5.5)
Semaine 36	2 (2.5)	10 (13.7)	3 (3.9)

* Inclut: tentative de suicide, action préparatoire à des fins de suicide, idées suicidaires telles que définies par le Columbia Suicidality Classification Group

** N (1.6%) trop petit pour comparaison statistique, aucun suicide complété

*** Score dénotant des idées suicidaires d'une sévérité suffisante pour justifier une évaluation clinique rapide

Résultats: Risque suicidaire Goodyer

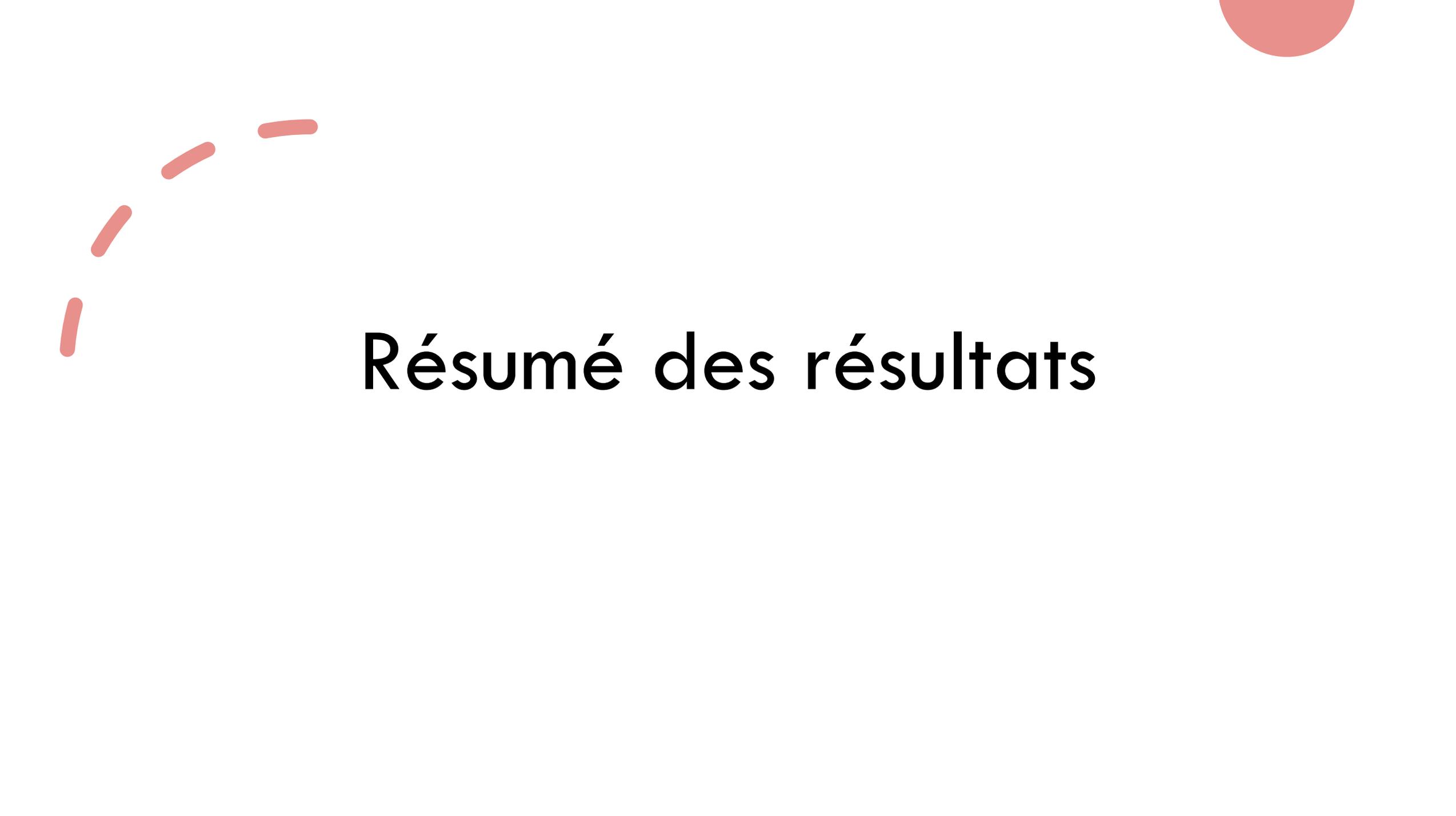


TABLE 11 Self-harm events from HoNOSCA

	SSRI		SSRI + CBT	
	Frequency	%	Frequency	%
Baseline				
No problem	16	15.7	21	20.0
Occasional	21	20.6	27	25.7
Non-hazardous	24	23.5	23	21.9
Moderate	28	27.5	24	22.9
Serious	13	12.7	10	9.5
Total	102		105	
6 weeks				
No problem	46	46.9	46	46.5
Occasional	18	18.4	11	11.1
Non-hazardous	15	15.3	28	28.3
Moderate	13	13.3	9	9.1
Serious	6	6.1	5	5.1
Total	98		99	
12 weeks				
No problem	55	54.5	56	55.4
Occasional	20	19.8	15	14.9
Non-hazardous	10	9.9	16	15.8
Moderate	10	9.9	9	8.9
Serious	6	5.9	5	5.0
Total	101		101	
28 weeks				
No problem	63	66.3	62	63.3
Occasional	15	15.8	9	9.2
Non-hazardous	7	7.4	17	17.3
Moderate	4	4.2	4	4.1
Serious	6	6.3	6	6.1
Total	95		98	

Summary of ordinal logistic random effects analyses for HoNOSCA Question 3 **

	OR	95% CI	Valeur-p
Effet de tx	1.27	0.7—2.30	0.432
Effet temps-tx	1.01	0.96-1.06	0.595



Résumé des résultats

Étude	Intervention	Résumé / conclusion
March 2004 et 2007	Fluoxétine vs TCC vs TCC + fluoxétine vs placebo x 12-36 semaines Population dépression modérée à sévère 52.06% comorbidité psy dont 27.40% anxiété – groupes similaires	(TCC + F) > (F > TCC) = P initialement puis (TCC + F) > (F = TCC) Convergence des résultats à 36 semaines Bras avec F = amélioration plus rapide Risque suicidaire 2x plus élevé chez les bras sans TCC • (* mais aucun bras augmentait le risque)
Clarke 2005	TCC + ISRS vs ISRS x 52 semaines Population dépression sévère Pas de différence entre les groupes (caractéristiques)	TCC + ISRS > ISRS ad 24 semaines puis ISRS > TCC + ISRS à 52 semaines. En term de score CES-D Jamais statistiquement significatif Pas de difference taux de rémission ni de rechute
Emslie 2015	Traitement initial avec fluoxétine x 6 semaines puis TCC + fluoxétine vs fluoxétine x 78 semaines Population dépression modérée / rémission 22.2% anxiété comorbide	Pas de différence dans le temps à rémission Taux de rémission similaire Risque de rechute plus élevé sans TCC
Goodyer 2008	Intervention psychosociale initial brève puis TCC + ISRS vs ISRS x 28 semaines Population dépression sévère 15.38% avec GAD comorbide	Pas de différence dans la réduction du score de depression ni dans le temps à remission Pas de différence dans le risque suicidaire

Discussion



Étude	Critique
March 2004 et 2007	<ul style="list-style-type: none">✓ Grand nombre de participants (n=439)✓ Seulement 2 bras aveugle au tx✓ Pas de randomization du groupe placebo dans l'étude de 2007 (étude ouverte)✓ Biais de sélection dans l'étude ouverte✓ Validité externe :<ul style="list-style-type: none">✓ Dépression instable et envahissante ("pervasive") exclue✓ Exclusion des pt à haut risque suicidaire et avec abus de substances qui est un risque suicidaire (impulsivité)✓ réduite aux famille: revenu modal des familles de \$50000 à \$74000✓ 56% des participants recrutés via publicités
Clarke 2005	<ul style="list-style-type: none">✓ manque de puissance à détecter un difference significative✓ Perte au suivi élevé (23.3% et 22.7% à 52 semaines)✓ Données manquantes : Temps de tx avant l'étude?<ul style="list-style-type: none">✓ 38% des participants était ss tx "à long-terme"✓ Quel ISRS? Quelle dose? Quelle durée exacte?✓ Suivis téléphoniques✓ Biais :<ul style="list-style-type: none">✓ Incitatifs financiers pour complétion des entrevues (ad 170\$ par jeune + la moitié aux parents en cartes cadeaux)✓ Pour groupe TCC : encouragement à continuer ISRS✓ Un des auteurs (Dr Lin) est une consultante pour Wyeth, Lilly et Pfizer

Étude	Critique
Emslie 2015	<ul style="list-style-type: none">✓ Pas de contrôle de tx après les 6 mois de tx initial✓ 67.4% au suivi de 52 semaines et 56.9% au suivi de 78 semaines✓ Complétion de tx (à 6 mois) 66%
Goodyer 2008	<ul style="list-style-type: none">✓ Grand nombre de participants (n=208)✓ Peu de critères d'exclusion✓ Inclusion des pts à haut risque suicidaire et haut taux de pts suicidaires✓ Protocole stricte de gestion de la pharmacothérapie✓ Biais :<ul style="list-style-type: none">✓ Les psychiatres qui donnaient les sessions de TCC étaient les même qui prodiguaient les soins au bras d'ISRS seulement (contamination croisée)✓ Validité externe limitée aux soins prodiguées en 3^e ligne

Discussion: forces

- 4 ECR + 1 étude ouverte
- 943 jeunes de 8-18 ans
- Toutes les études ont utilisées les critères de DSM pour le dx
- Toutes les études avaient des groupes similaires en termes de degré de dépression et de caractéristiques démographiques (individuellement pas entre études) – processus de randomisation efficace

Discussion: faiblesses

- Toutes les études américaines: biais de participation car participation à l'étude = tx gratuit (plus en terme de TCC)
- Hétérogénéité
 - Des échelles utilisées
 - Des issues étudiées (temps à rémission vs taux de rémission vs taux de rechute, etc)
 - Des interventions utilisées (tx pharmaco puis randomisation vs randomisation avant n'importe quel tx vs psychothérapie puis randomisation)
 - Des périodes d'études variant de 3 mois à 1½ ans
 - De la sévérité de dépression des pts
- Études de pts de 1^{ere} ligne à 3^e ligne
- Limitation de tx pharmaco en lien avec ES?
- Qualité de la TCC

Conclusion pour le clinicien

- Avec les études actuelles : pas possible de se positionner sur un tx
- Tx combiné reste le plus sécuritaire en première ligne
- Tx avec un ISRS seul reste efficace et sécuritaire si un suivi clinique rapproché peut être assuré
- Limitation dans nos options d'ISRS chez la population pédiatrique
- Accès à la psychothérapie

Conclusion pour le chercheur

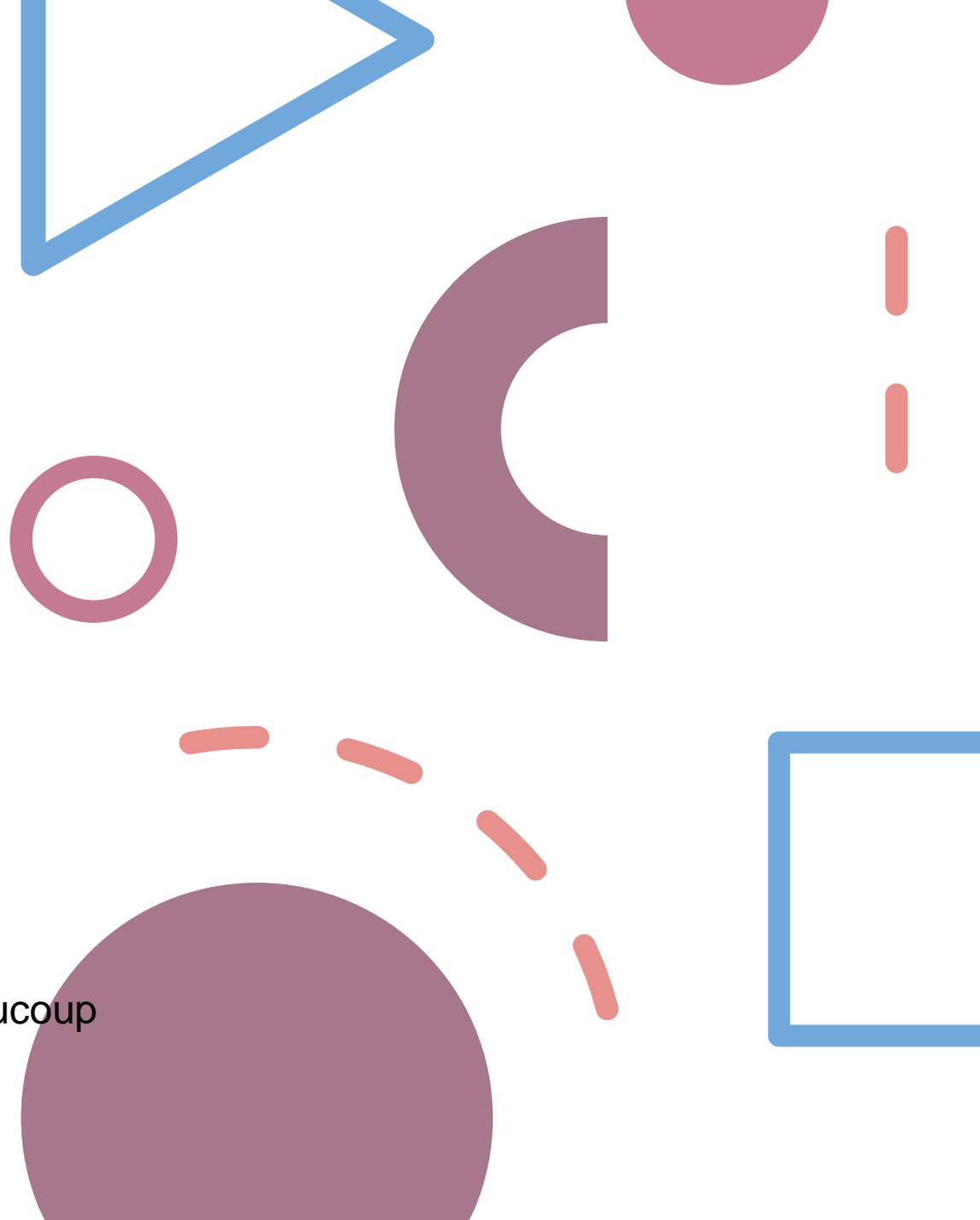
- Prolonger le suivi et évaluer les risques de rechute
- Inclure le risque de suicide dans les issues
- Bras placebo est-ce éthiquement acceptable avec nos données actuelles?
- Bras placebo + TCC? Effet additif vs synergique
- Efficacité de la psychothérapie à long-terme?
- Impact des différents tx sur l'évolution clinique lors de la transition à l'âge adulte?

Remerciements

- Dre Isabel Rodrigues et Dre Magalie Perreault : support académique et moral
- Loredana Caputo (Bibliothécaire CISSS Laval): support académique
- Cohorte R1 Marigot : support moral

merci 

beaucoup



Bibliographie

1. Faits saillants sur la maladie mentale. (2019, July 02). Retrieved from <https://cmha.ca/fr/faits-saillants-sur-la-maladie-mentale>
2. Faits saillants. (2015, November 30). Retrieved from <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/84-215-x/2012001/hl-fs-fra.htm>
3. MacQueen, G. M., Frey, B. N., Ismail, Z., Jaworska, N., Steiner, M., Lieshout, R. J., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Milev, R. V., Parikh, S. V., Ravindran, A. V., & CANMAT Depression Work Group (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 61(9), 588–603.
4. APA Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts. (2019). *PsycEXTRA Dataset*.
5. Henry, A., Kisicki, M. D., & Varley, C. (2012). Efficacy and safety of antidepressant drug treatment in children and adolescents. *Molecular psychiatry*, 17(12), 1186–1193.
6. Benjamin, C. L., Puleo, C. M., Settipani, C. A., Brodman, D. M., Edmunds, J. M., Cummings, C. M., & Kendall, P. C. (2011). History of cognitive-behavioral therapy in youth. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 20(2), 179–189.
7. March, J., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., Burns, B., Domino, M., McNulty, S., Vitiello, B., Severe, J., & Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team (2004). Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*, 292(7), 807–820.
8. March, J. S., Silva, S., Petrycki, S., Curry, J., Wells, K., Fairbank, J., Burns, B., Domino, M., McNulty, S., Vitiello, B., & Severe, J. (2007). The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of general psychiatry*, 64(10), 1132–1143.
9. Clarke, G., Debar, L., Lynch, F., Powell, J., Gale, J., O'Connor, E., Ludman, E., Bush, T., Lin, E. H., Von Korff, M., & Hertert, S. (2005). A randomized effectiveness trial of brief cognitive-behavioral therapy for depressed adolescents receiving antidepressant medication. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(9), 888–898.
10. Emslie, G. J., Kennard, B. D., Mayes, T. L., Nakonezny, P. A., Moore, J., Jones, J. M., Foxwell, A. A., & King, J. (2015). Continued Effectiveness of Relapse Prevention Cognitive-Behavioral Therapy Following Fluoxetine Treatment in Youth With Major Depressive Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(12), 991–998.
11. Goodyer, I. M., Dubicka, B., Wilkinson, P., Kelvin, R., Roberts, C., Byford, S., Breen, S., Ford, C., Barrett, B., Leech, A., Rothwell, J., White, L., & Harrington, R. (2008). A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 12(14), iii–60.