



# Délai d'action de la fluoxétine chez les enfants souffrant de dépression

Tyler Yan Ran D. Goldman MD FRCPC

## Résumé

**Question** J'ai prescrit de la fluoxétine à une patiente de 16 ans qui s'est présentée à ma clinique souffrant d'un trouble dépressif majeur et chez qui la psychothérapie n'a pas fonctionné. La fluoxétine est-elle un traitement efficace de la dépression dans cette population, et combien de temps devrait-elle prévoir attendre avant d'en ressentir l'effet?

**Réponse** Pour la dépression chez les enfants et les adolescents, le recours à la fluoxétine est étayé par un plus grand nombre de données probantes que les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; toutefois, elle n'est pas homologuée par Santé Canada pour cette population de patients. Les données probantes actuelles indiquent que la plupart de ses bienfaits cliniques sont ressentis dans les 2 premières semaines. L'absence de réponse après 4 semaines devrait susciter une réévaluation. Il faudrait cependant plus de recherche pour connaître la durée optimale de la période du traitement initial. Les données concernant le risque de pensées suicidaires dans cette population étant contradictoires, il y a lieu d'exercer une étroite surveillance des enfants et des adolescents qui prennent de la fluoxétine.

Les troubles dépressifs majeurs (TDM) sont devenus un problème de plus en plus complexe et prévalent chez les adolescents<sup>1</sup>. Le taux de TDM durant l'enfance (1%) est faible, mais il augmente considérablement durant toute l'adolescence<sup>2</sup>, notamment avec une prévalence sur 12 mois de 6,5% chez les garçons et de 9,8% chez les filles, signalée parmi plus de 17 000 adolescents canadiens en 2005<sup>3</sup>. Étant donné que le TDM est un facteur de risque de suicide considérable et, par conséquent, une importante cause de mortalité dans cette population<sup>2</sup>, il est impératif de traiter ce problème.

Le *trouble dépressif majeur* désigne une myriade de symptômes, plus particulièrement une humeur dépressive ou une perte d'intérêt envers les activités pendant au moins 2 semaines, accompagnée de la déficience fonctionnelle qui en découle<sup>4</sup>. Chez les enfants et les adolescents, l'irritabilité est un symptôme diagnostique central<sup>4</sup>. Parmi les autres symptômes figurent un manque d'énergie, des sentiments de culpabilité et de dévalorisation, une mauvaise estime de soi, des pensées pessimistes, des troubles du sommeil, des changements dans l'appétit et des pensées suicidaires<sup>5</sup>. La gravité du TDM, allant de faible à sévère, peut être évaluée en fonction du nombre de symptômes et de l'ampleur du dysfonctionnement<sup>5</sup>.

## Utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Pour un TDM de faible à modéré chez des patients pédiatriques, la thérapie cognitivo-comportementale représente le traitement à privilégier selon les lignes directrices de 2016 du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments<sup>6</sup>. Selon une récente revue systématique de 31 études portant sur 4334 enfants et adolescents ayant un TDM, la thérapie cognitivo-comportementale s'est

traduite par une réduction de 63% du risque de dépression au moment du suivi (ne plus répondre aux critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* de 17 à 39 semaines plus tard)<sup>7</sup>. Lorsque la psychothérapie est inaccessible ou inefficace, la fluoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), est recommandée comme thérapie de première intention<sup>6</sup>. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine fonctionnent en bloquant la recapture de la sérotonine pour en augmenter la disponibilité synaptique<sup>8</sup>. Ce mécanisme d'action est bénéfique aux patients souffrant d'un TDM, car la diminution de la sérotonine contribuerait à la pathogenèse de ce problème<sup>8</sup>.

Parmi les divers ISRS, il a été démontré de façon constante que seule la fluoxétine a une efficacité aiguë par rapport au placebo dans le traitement de patients pédiatriques qui ont un TDM<sup>9,10</sup>. Dans une étude randomisée contrôlée à double insu réalisée en 2002, 219 enfants âgés de 8 à 18 ans souffrant d'un TDM ont eu une meilleure rémission à la fin de 9 semaines de traitement avec 20 mg de fluoxétine par jour (41%) par rapport au placebo (20%) ( $p < ,01$ )<sup>11</sup>. Au départ, tous les patients avaient un score supérieur à 40 selon l'échelle d'évaluation révisée de la dépression chez l'enfant (CDRS-R), et la rémission était définie comme étant un score égal ou inférieur à 28<sup>11</sup>. Ces constatations corroboraient celles d'une étude antérieure par le même groupe durant les années 1990 auprès de 96 enfants et adolescents, la première étude à établir la supériorité de la fluoxétine par rapport au placebo dans cette population<sup>12</sup>.

Dans une méta-analyse subséquente d'un réseau multicentrique portant sur 5260 participants âgés de 6 à 20 ans, la fluoxétine était la plus efficace (plus grande réduction des symptômes de dépression) et était bien

tolérée (un taux de discontinuation comparativement faible en raison d'effets indésirables)<sup>10</sup>. L'analyse comparait 14 antidépresseurs dans le contexte de 34 études randomisées contrôlées (ERC) à double insu<sup>10</sup>, y compris une étude sentinelle de multiples cliniques réalisée par l'équipe de la Treatment of Adolescents with Depression Study<sup>13</sup>. La méta-analyse comparait directement la fluoxétine avec 2 inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-norépinéphrine (duloxétine et venlafaxine) et un antidépresseur tricyclique (nortriptyline), de même qu'avec, indirectement, 10 autres antidépresseurs, dont 4 ISRS (paroxétine, escitalopram, citalopram, sertraline)<sup>10</sup>. Il convient de signaler que 22 des études (65%) étaient financées par des entreprises pharmaceutiques, notamment la moitié des études portant sur la fluoxétine (5 sur 10) qui étaient parrainées par le fabricant de ce médicament<sup>10</sup>. Selon les données accessibles, la fluoxétine est étayée par le plus grand nombre de données probantes sur son efficacité dans le traitement des patients pédiatriques souffrant d'un TDM lorsqu'une pharmacothérapie est indiquée<sup>10-13</sup>.

### Risques associés à la fluoxétine

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a émis, en 2004, une mise en garde dans un encadré noir en raison du signalement d'une hausse des pensées suicidaires associée aux ISRS chez les enfants et les adolescents<sup>14</sup>. Par ailleurs, les données étayant cette décision et ses implications demeurent controversées<sup>15</sup>.

Une revue systématique de 4 ERC auprès de plus de 700 patients pédiatriques, qui comparait la fluoxétine à un placebo, indiquait qu'il n'y avait pas de données probantes corroborant un risque accru de suicide<sup>14</sup>. Par contre, dans une autre revue systématique d'études observationnelles chez des adolescents, une exposition à des ISRS doublait presque le risque de suicide commis ou tenté (rapport de cotes [RC] = 1,92)<sup>16</sup>. La même revue signalait aussi que tous les ISRS n'étaient pas associés au même profil de risque; la paroxétine (RC=1,77) et la venlafaxine (RC=2,43) posaient le plus grand risque, tandis que la fluoxétine (RC=1,3) avait augmenté modérément ce risque dans l'ensemble<sup>16</sup>.

Lorsque la fluoxétine est prescrite, il y a lieu de tenir compte de sa puissante inhibition du cytochrome P450 2D6<sup>17</sup>. Cette inhibition peut causer de sérieuses interactions avec des médicaments comme les antidépresseurs tricycliques, les neuroleptiques et les anti-arythmiques<sup>17</sup>. Enfin, les symptômes de sevrage sont une source de préoccupation avec d'autres ISRS, mais la longue demi-vie de la fluoxétine est corrélée au plus faible risque du syndrome de discontinuation par rapport à d'autres ISRS<sup>18</sup>.

### Lignes directrices actuelles s'appliquant aux ISRS

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ne sont actuellement pas homologués par Santé Canada pour les enfants de moins de 18 ans<sup>19</sup>, probablement en raison des préoccupations entourant l'augmentation des

comportements suicidaires, ce qui a limité l'accessibilité à des options pharmacologiques approuvées pour le TDM dans cette population. En revanche, aux États-Unis, la FDA a approuvé l'utilisation de la fluoxétine chez les patients de plus de 8 ans et de l'escitalopram chez ceux de plus de 12 ans<sup>19</sup>. Lorsque la fluoxétine est utilisée chez les enfants et les adolescents, la FDA recommande un suivi hebdomadaire pendant les 4 premières semaines pour surveiller les événements indésirables et le risque de suicide<sup>20</sup>. Avant d'envisager des changements à cette thérapie pour ceux qui n'y répondent pas, les lignes directrices du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments recommandent un essai de fluoxétine pendant au moins 4 semaines<sup>6</sup>.

### Délai d'action de la fluoxétine

Pour être optimal, un médicament doit faire effet rapidement, surtout si l'on pense aux événements indésirables et au coût. Parmi 182 participants âgés de 16 à 65 ans qui ont pris 20 mg de fluoxétine par jour pendant 8 semaines, plus de la moitié (55,5%) ont vu une amélioration dans un intervalle de 2 semaines<sup>21</sup>. La réponse au traitement était définie comme une baisse de 50% dans le score du patient selon l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAM-D)<sup>21</sup>. En outre, la réponse cumulative à la fluoxétine aux semaines 4 et 6 se situait respectivement à 80,2 et à 89,5% des patients<sup>21</sup>. L'absence de réponse aux semaines 4 à 6 se traduisait par une probabilité de 73 à 88% de ne pas répondre à la thérapie à la fin de la 8<sup>e</sup> semaine<sup>21</sup>. Par contraste, une étude contrôlée contre placebo en 2003 auprès de 840 patients a conclu que l'absence de réponse à la fluoxétine ne devrait être déterminée qu'après 8 semaines de traitement<sup>22</sup>. Cette étude a signalé que 51% (63 sur 124) des sujets sans réponse (amélioration de <25% au score selon HAM-D) à la fluoxétine après 4 semaines avaient quand même obtenu une rémission (amélioration de ≥50% au score selon HAM-D avec un score total de ≤7) après 12 semaines<sup>22</sup>.

Une méta-analyse subséquente de 28 ERC portant sur 5872 participants adultes rapportait que 75% des améliorations symptomatiques obtenues avec les ISRS étaient observées durant la première semaine de traitement<sup>23</sup>. Dans une révision en 2015 de ses lignes directrices, la British Association of Psychopharmacology corroborait ces conclusions et faisait remarquer que la plupart des personnes ayant une réponse soutenue aux ISRS voyaient apparaître des améliorations dans les échelles d'évaluation de la dépression durant les 2 premières semaines de la thérapie<sup>24</sup>.

Chez les enfants et les adolescents, les données probantes limitées disponibles sur la fluoxétine laissent croire à un phénomène de délai d'action semblable à celui chez les adultes<sup>11,25</sup>. Même si une ERC réalisée en 2002 auprès de 219 enfants et adolescents du Texas n'évaluait pas principalement les délais d'action, les données comparant la fluoxétine (10 mg par jour pendant la première semaine,

puis 20 mg par jour pendant 8 semaines) avec un placebo ont révélé que la majorité des effets de la fluoxétine pour réduire le score selon CDRS-R se sont produits durant les 2 premières semaines et que par la suite, le taux d'amélioration a diminué<sup>11</sup>. En 2015, une méta-analyse de 13 études portant sur un total de 3004 patients pédiatriques souffrant d'un TDM est venue soutenir la notion selon laquelle les bienfaits des ISRS dans cette population sont observés tôt dans le traitement<sup>25</sup>. Plus précisément, des bienfaits statistiquement significatifs des ISRS par rapport au placebo ont été observés dans les 2 semaines suivant l'amorce du traitement ( $p < ,05$ )<sup>25</sup>. Les auteurs de cette étude ont comparé le délai d'action de la fluoxétine, de la paroxétine, du citalopram, de l'escitalopram et de la sertraline, et ils ont signalé que ces 5 ISRS avaient tous le même court délai d'action<sup>25</sup>. Fait intéressant, le même groupe a effectué, en 2016, une méta-analyse évaluant le traitement avec des ISRS d'enfants souffrant du trouble obsessionnel-compulsif et ont rapporté des gains thérapeutiques précoces semblables dans les 2 premières semaines<sup>6</sup>.

## Conclusion

Lorsque la psychothérapie ne fonctionne pas, la fluoxétine est une option de rechange efficace ou un bon traitement d'appoint pour le TDM chez les enfants et les adolescents. Les lignes directrices actuelles suggèrent d'envisager de modifier le traitement après 4 semaines en l'absence de réponse. Les données accessibles appuient ces lignes directrices et indiquent que les améliorations dues au traitement avec la fluoxétine se produisent principalement durant les 2 premières semaines. Plus de recherche est nécessaire pour préciser le délai d'action exact et les risques de la fluoxétine dans cette population, mais les données probantes actuelles font valoir qu'il s'agit d'une pharmacothérapie de première intention appropriée.

### Intérêts concurrents

Aucun déclaré

### Correspondance

D' Ran D. Goldman; courriel [rgoldman@cw.bc.ca](mailto:rgoldman@cw.bc.ca)

### Références

- Mojtabai R, Olfson M, Han B. National trends in the prevalence and treatment of depression in adolescents and young adults. *Pediatrics* 2016;138(6):e20161878. Publ. en ligne du 14 nov. 2016.
- Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet* 2012;379(9820):1056-67. Publ. en ligne du 2 févr. 2012.
- Affi TO, Enns MW, Cox BJ, Martens PJ. Investigating health correlates of adolescent depression in Canada. *Can J Public Health* 2005;96(6):427-31.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M et coll. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16065.
- MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Van Lieshout RJ et coll. 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. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):588-603. Publ. en ligne du 2 août 2016.
- Oud M, de Winter L, Vermeulen-Smit E, Bodden D, Nauta M, Stone L et coll. Effectiveness of CBT for children and adolescents with depression: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur Psychiatry* 2019;57:33-45. Publ. en ligne du 16 janv. 2019.
- Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther* 2013;137(1):119-31. Publ. en ligne du 26 sept. 2012.
- Vitiello B, Ordóñez AE. Pharmacological treatment of children and adolescents with depression. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(17):2273-9. Publ. en ligne du 14 oct. 2016.
- Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C et coll. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388(10047):881-90. Publ. en ligne du 8 juin 2016.
- Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E et coll. Fluoxetine for maintenance of recovery from depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1205-15.
- Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T et coll. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(11):1031-7.
- March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J et coll. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):807-20.
- Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis JM, Mann JJ. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(6):580-7. Erratum dans : *Arch Gen Psychiatry* 2013;70(8):881.
- Friedman RA. Antidepressants' black-box warning—10 years later. *N Engl J Med* 2014;371(18):1666-8.
- Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ* 2009;180(3):291-7.
- Brøsen K. The pharmacogenetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Invest* 1993;71(12):1002-9.
- Hosenbocus S, Chahal R. SSRIs and SNRIs: a review of the discontinuation syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20(1):60-7.
- Garland EJ, Kutcher S, Virani A, Elbe D. Update on the use of SSRIs and SNRIs with children and adolescents in clinical practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;25(1):4-10. Publ. en ligne du 1<sup>er</sup> févr. 2016.
- Adegbite-Adeniyi C, Gron B, Rowles BM, Demeter CA, Findling RL. An update on antidepressant use and suicidality in pediatric depression. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(15):2119-30.
- Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF et coll. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157(9):1423-8.
- Quitkin FM, Petkova E, McGrath PJ, Taylor B, Beasley C, Stewart J et coll. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *Am J Psychiatry* 2003;160(4):734-40.
- Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(11):1217-23.
- Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ et coll. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29(5):459-525. Publ. en ligne du 12 mai 2015.
- Varigonda AL, Jakubovski E, Taylor MJ, Freemantle N, Coughlin C, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: early treatment responses of selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54(7):557-64. Publ. en ligne du 16 mai 2015.
- Varigonda AL, Jakubovski E, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: early treatment responses of selective serotonin reuptake inhibitors and clomipramine in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(10):851-9.e2. Publ. en ligne du 4 août 2016.

Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, rendez-vous sur [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) et cliquez sur le lien Mainpro+.

The English version of this article is available at [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) on the table of contents for the August 2019 issue on page 549.



Mise à jour sur la santé des enfants est produite par le programme de recherche en thérapeutique d'urgence pédiatrique (PRETx à [www.pretx.org](http://www.pretx.org)) du BC Children's Hospital à Vancouver (Colombie-Britannique). M. Yan est membre et le D<sup>r</sup> Goldman est directeur du programme PRETx. Le programme PRETx a pour mission de favoriser la santé des enfants en effectuant de la recherche fondée sur les données probantes en thérapeutique dans le domaine de la médecine d'urgence pédiatrique.

Avez-vous des questions sur les effets des médicaments, des produits chimiques, du rayonnement ou des infections chez les enfants? Nous vous invitons à les poser au programme PRETx par télécopieur, au 604 875-2414; nous y répondrons dans de futures Mises à jour sur la santé des enfants. Les Mises à jour sur la santé des enfants publiées sont accessibles dans le site web du *Médecin de famille canadien* ([www.cfp.ca](http://www.cfp.ca)).