

Qu'apporte la recherche en pharmaco-épidémiologie en santé mentale de l'enfant et de l'adolescent : l'exemple des antidépresseurs

Dr Alexis Revet, Dr Maryse Lapeyre-Mestre

Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU de Toulouse

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, CHU de Toulouse

UMR 1027 INSERM-Université de Toulouse

5èmes Rencontres Régionales de la FERREPSY, 20-22 mars 2019

La recherche en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

- **Par nature multidisciplinaire**

- Neurosciences, recherche clinique, épidémiologie, recherche qualitative et recherche en sciences sociales...
- Enjeux et querelles épistémologiques et théoriques

- **Épidémiologie**

- Peu d'études de cohorte psychiatrique en France

Leboyer. Études de cohortes en psychiatrie : expériences européennes. 2012.

- **Difficultés actuelles de la psychiatrie d'enfant et d'adolescent française**

- Manque de pédopsychiatre
- Manque de pédopsychiatre bien formée
- Manque de reconnaissance universitaire
- Sollicitations croissantes

Cohen *et al.* Quel futur pour la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ? *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2018

- **Manque de formation à la recherche**

Revet *et al.* Dual training as clinician-scientist in child and adolescent psychiatry: are we there yet? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018

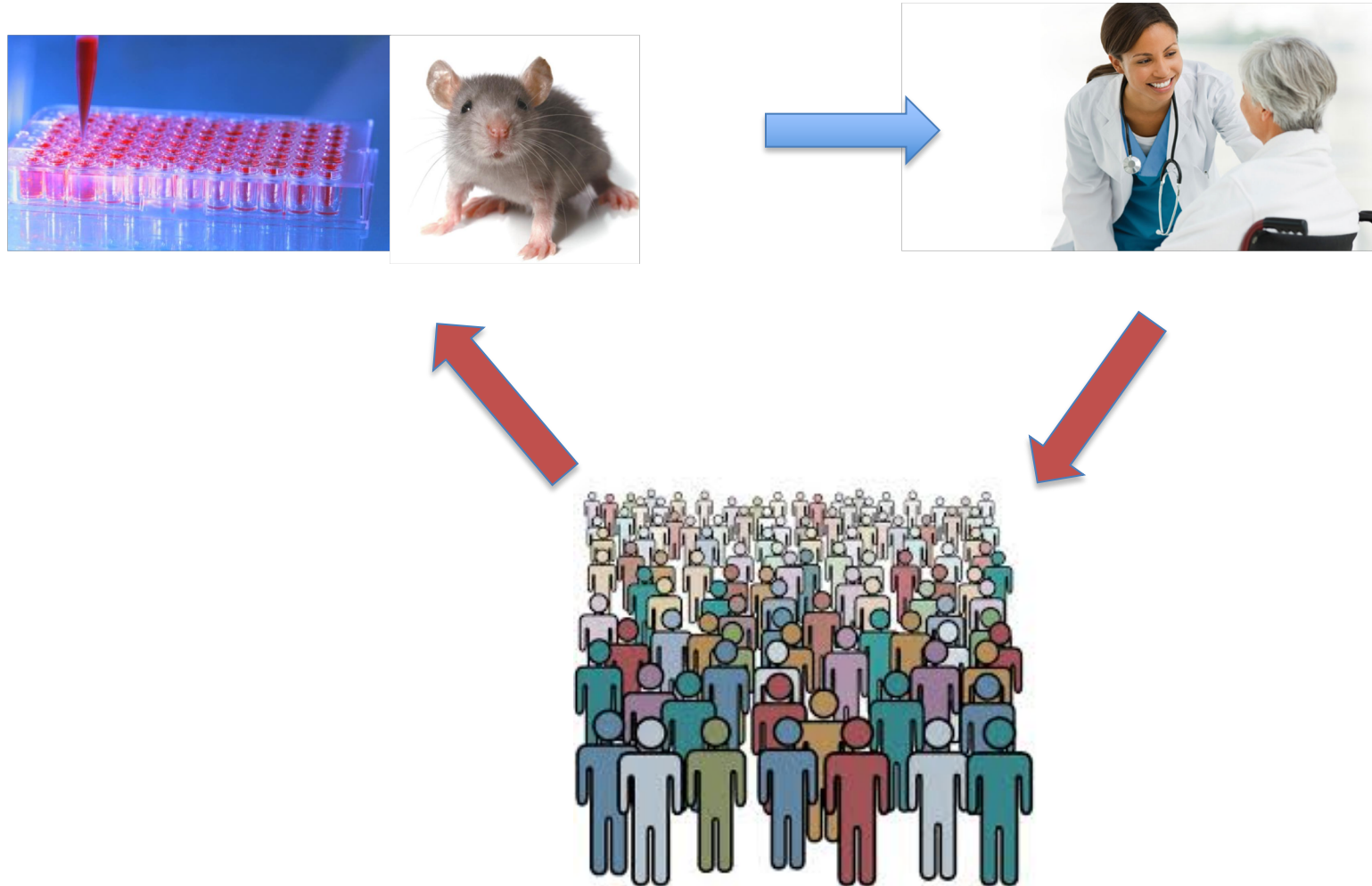
Plan

- 1. La pharmaco-épidémiologie**
- 2. Les études populationnelles**
- 3. Le Système National des Données de Santé**
- 4. L'exemple des antidépresseurs**

Plan

1. La pharmaco-épidémiologie
2. Les études populationnelles
3. Le Système National des Données de Santé
4. L'exemple des antidépresseurs

L'approche du pharmacologue



La pharmaco-épidémiologie

- **Fondement : les limites des études de phase III**
 - Peu de patients
 - Des patients sélectionnés
 - Une indication précise
 - Avec un suivi court
- **Étude de l'utilisation, de l'efficacité et du risque des médicaments en conditions réelles et sur de grandes populations**
- **Intérêts**
 - Exposition en vie réelle (phase IV) sur de grandes populations
 - *Effectiveness (vs Efficacy)*
 - Effets indésirables
 - Comparaisons
 - Études pharmacoéconomiques
- **Méthodes de l'épidémiologie appliquées à la pharmacologie clinique**

Plan

1. La pharmaco-épidémiologie
- 2. Les études populationnelles**
3. Le Système National des Données de Santé
4. L'exemple des antidépresseurs

Qu'est-ce qu'une étude en population?

- Etude à très large échelle \pm exhaustivité
- Source : population générale
- Matériel
 - Base de données d'Assurance Maladie
 - Chaînage de données
 - (socio)-démographiques
 - de santé en ville
 - de santé hospitalières
 - \pm chaînage avec cohortes cliniques



Cohortes cliniques vs cohortes en population

	Cohortes cliniques	Cohortes en population
Effectifs	Dizaines à centaines	Plusieurs milliers
Schéma	Souvent rétrospectif	Recueil prospectif des données
Définition de la maladie	Critères précis	Codes diagnostiques
Données cliniques	Précises	Non détaillées
Données paracliniques	Oui avec résultats	Oui \pm résultats
Expositions médicamenteuses	Détaillées (parfois)	Données de dispensation le plus souvent
Qualité de vie	Possible	Impossible
Coûts	Difficiles à recueillir	Coûts directs et indirects
Complexité	Non	+++

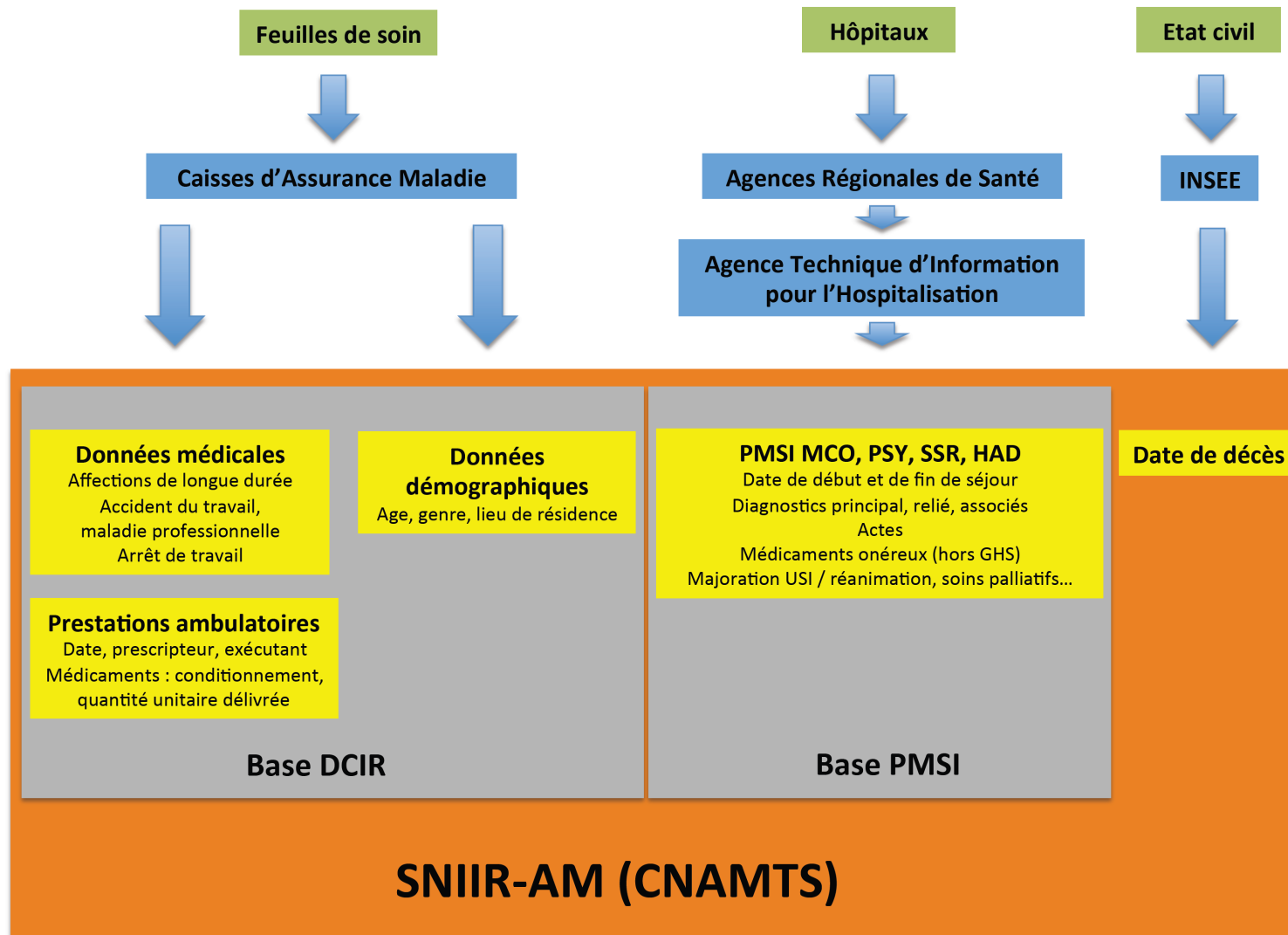
Écueil des bases de données populationnelles

Écueils	Moyens d'y remédier
Elles ne sont pas faites pour la recherche médicale !	Connaître la base... et la maladie
Maladies identifiées par des codes	Combinaison des sources Validation des algorithmes
Données de dispensation médicamenteuses	Modélisation pharmacoépidémiologique
Manque de données cliniques et paracliniques fines	Chaînage avec des cohortes cliniques ?
Écueils propres à chaque base	Représentativité Pertes de vues, variations d'identifiants Périodes inobservables
Complexité	Formations obligatoires, PhD, s'entourer... Logiciel SAS™, programmation Serveur spécialisé
Accès réglementaire	<i>No comment</i> Pas de simplification substantielle en France

Plan

1. La pharmaco-épidémiologie
2. Les études populationnelles
- 3. Le Système National des Données de Santé**
4. L'exemple des antidépresseurs

Le Système National d'Information inter-Régimes de l'Assurance Maladie



Moulis *et al.* French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne* 2015

L'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires

- **Échantillon représentatif du SNIIRAM au 1/97^{ème}**
 - 660 000 personnes
 - Suivi continu depuis 2005
- **Base simplifiée (EGBS)**
 - Chaînage faits
 - Logiciel SASTM
- **Accès**
 - Accord nominatif de l'IDS
 - Formation obligatoire
 - Accès à un serveur, données non importée

L'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires

	SNIIRAM	EGB
Population	<ul style="list-style-type: none">• 66 millions• Consommateurs de soins• Tous les Régimes d'Assurance	<ul style="list-style-type: none">• 1/97^{ème} soit 660 000 personnes• Consommateurs et non consommateurs• Bientôt tous les Régimes d'Assurance ?
Profondeur	<ul style="list-style-type: none">• Dynamique• Jusqu'à 10 ans	<ul style="list-style-type: none">• Continue• Début en 2005
Accès	<ul style="list-style-type: none">• Organismes à but non lucratif• Formation obligatoire• Accord de l'IDS• Accord de la CNIL• Données « brutes » extraites par la CNAMTS puis livrées	<ul style="list-style-type: none">• Organismes à but non lucratif sur liste• Formation obligatoire• Accord de l'IDS pour un accès personnel• Connexion au serveur, pas d'importation des données

Le SNDS: *création et finalités*

- **Système National des Données de Santé**

- Regroupe et centralise données issues des principales bases de données de santé nationales en France

- **Loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016**

- Création du SNDS et conditions d'utilisation
- Révision du circuit d'accès aux données

- **Objectifs**

- Ouverture des données de santé dans le respect de la vie privée du citoyen
- Amélioration de la santé des citoyens et l'analyse de la dépense publique

Finalités d'utilisation

- Information et connaissance sur la santé et les dépenses de santé
- Mise en œuvre des politiques de santé
- Surveillance, veille et sécurité sanitaire
- Recherche, études, évaluation, innovation dans les domaines de la santé et de la prise en charge médico-sociale

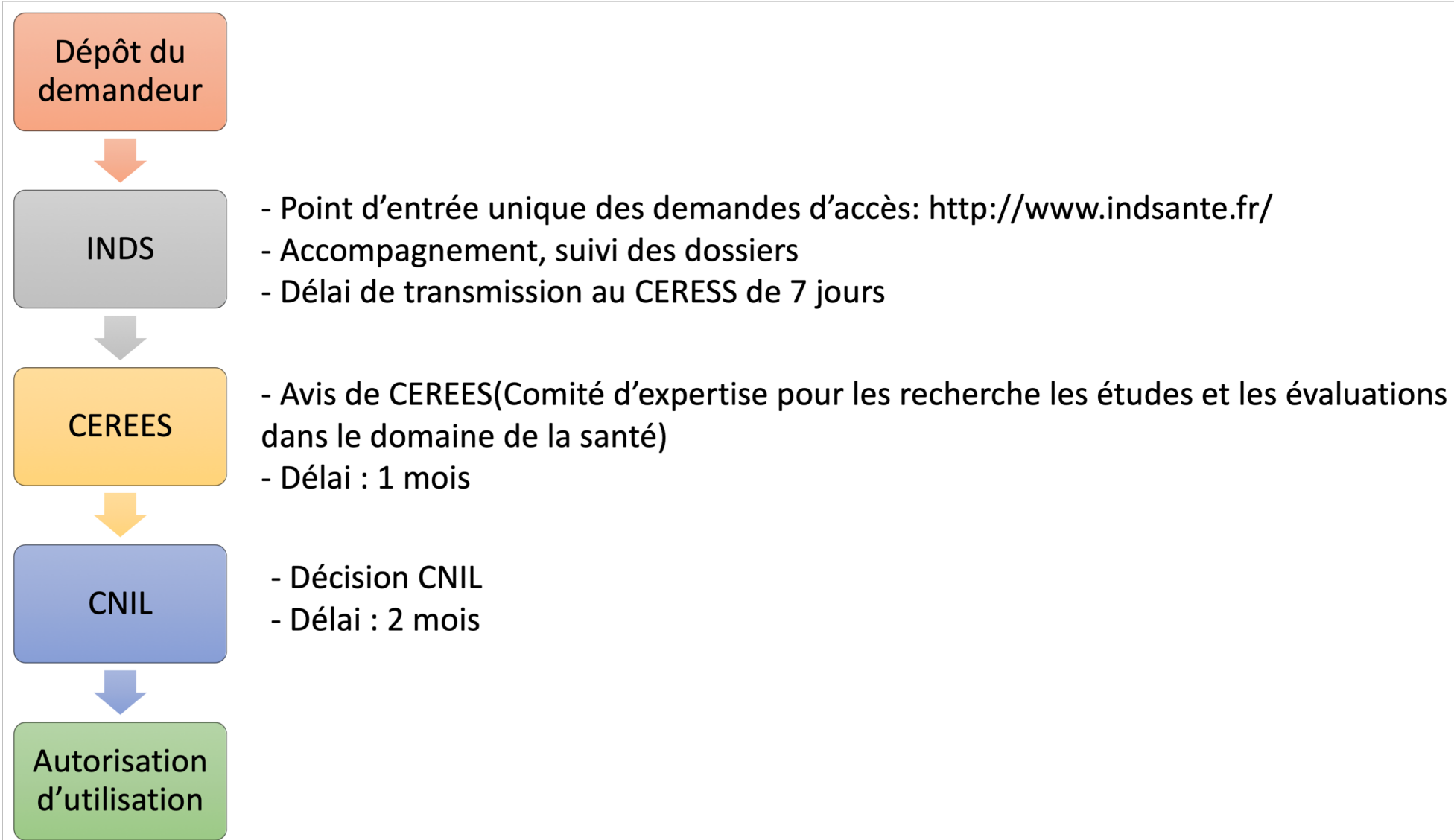
Finalités interdites

- Promotion des produits de santé auprès des professionnels de santé et des établissements de santé
- Exclusion de garanties des contrats d'assurance ou modification de cotisations ou primes d'assurance

Le SNDS : *principales forces*

- **Exhaustivité des données de remboursement avec une couverture nationale**
 - Aperçu global du parcours de soins
 - Biais de sélection minimisé
 - Exhaustivité +/-
 - Pas d'attrition
 - Puissance statistique augmentée +/-
 - Pathologies rares +++ (ex : cohorte FAITH)
- **Constitution de groupe témoins**
- **Mesure fine de l'exposition médicamenteuse**

Le SNDS : *phase réglementaire*



Le SNDS : *une implémentation progressive*

- Avril 2017
 - Données de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM)
 - Données des établissements de santé (PMSI)
- Septembre 2017
 - Causes médicales de décès (CepiDC)
- À venir
 - Données des MDPH
 - Échantillon des données de remboursement des complémentaires (AMC)

Le SNDS : *des difficultés en population pédiatrique*

- **Difficultés techniques en population pédiatrique**
 - Identification des enfants
 - Âge chronologique
 - Posologies médicamenteuses
 - Utilisation hors-AMM
- **Développement et validation d'algorithmes d'identification des pathologies pédiatriques**

Thérapie

Rubrique : Pediatric pharmacology/Drugs and children

Numéro 2 mars avril 2018

Use of French healthcare insurance databases in pediatric pharmacoepidemiology

Healthcare insurance databases in pediatric pharmacoepidemiology

Florentia Kaguelidou^{a,b,c,*}, Agnes Sommet^{d,e}, Maryse Lapeyre-Mestre^{d,e}

^a Inserm, CIC 1426, 75019, Paris, France

^b Paris Diderot university, Sorbonne Paris Cité, EA 08, 75010, Paris, France

^c AP-HP, Robert Debré hospital, department of pediatric pharmacology and pharmacogenetics, 75019 Paris, France

^d Medical and clinical pharmacology service; CIC 1436, 31000 Toulouse, France

^e UMR Inserm 1027, Toulouse 3 university, 31000 Toulouse, France

Réception des données et chaînage des tables

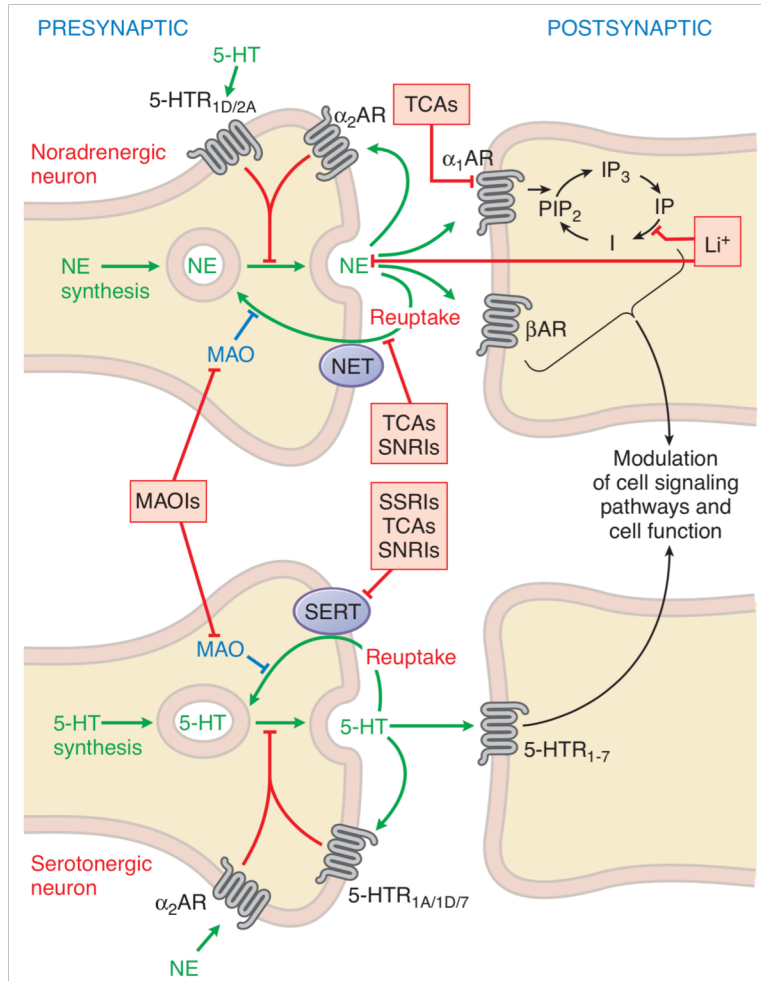
```
FLX_DIS_DTD;FLX_TRT_DTD;FLX_EMT_TYP;FLX_EMT_NUM;FLX_EMT_ORD;ORG_CLE_NUM;DCT_ORD  
NUM;PRS_ORD_NUM;CAM_ORD_NUM;CAM_PRS_IDE;CAM_DOC_EXT;CAM_ACT_COD;CAM_TRT_PHA;CAM  
MOD_COD;CAM_ASS_COD;CAM_REM_COD;CAM_ACT_DTE;CAM_CAB_IND;CAM_ACT_PRU;CAM_REM_BSE;  
CAM_QUA_DEN;REM_TYP_AFF;CAM_MM1_MNT;CAM_MM2_MNT;CAM_MM3_MNT;CAM_MM4_MNT;CAM_MPU  
MNT;CAM_MI1_MNT;CAM_MI2_MNT;CAM_MI3_MNT;CAM_MI4_MNT;CAM_SUP_MNT;CAM_RED_MNT;CAM  
NRM_MNT;  
20100301;20100201;1;1;0;01C141000;72657;2;1;YYYY047      ;;1;0;V  
;4;;00010101;;1.67;6.68;;1;1;0;01C141000;72657;3;1;YYYY152      ;;1;0;WQ  
20100301;20100201;1;1;0;01C141000;72657;3;1;YYYY152      ;;1;0;WQ  
;4;;00010101;;16.7;116.9;;1;1;0;01C141000;72657;7;1;YYYY152      ;;1;0;WQ  
20100301;20100201;1;1;0;01C141000;72657;7;1;YYYY152      ;;1;0;WQ  
;4;;00010101;;16.7;116.9;;1;1;0;01C271000;4830;3;1;BLQP010  
20100301;20100201;1;1;0;01C271000;4830;3;1;BLQP010  
;;1;0;;2;;00010101;;25.32;12.66;;1;1;0;01C271000;6527;1;1;YYYY187  
20100301;20100201;1;1;0;01C271000;6527;1;1;YYYY187  
;;1;0;;1;;00010101;;3;3;1;1;0;01C271000;6527;4;1;YYYY030      ;;1;0;Z  
20100301;20100201;1;1;0;01C271000;6527;4;1;YYYY030      ;;1;0;Z  
;1;;00010101;;2.66;3.24;;1;1;0;01C271000;73855;1;1;JNQM001  
20100301;20100201;1;1;0;01C271000;73855;1;1;JNQM001  
;;1;0;;00010101;;35.65;35.65;;1;1;0;01C501000;6018;1;1;YYYY187  
20100301;20100201;1;1;0;01C501000;6018;1;1;YYYY187  
;;1;0;;00010101;;3;3;1;1;0;01C501000;39692;2;1;YYYY187  
20100301;20100201;1;1;0;01C501000;39692;2;1;YYYY187  
;;1;0;;00010101;;3;3;1;1;0;01C611000;21639;2;1;YYYY187  
20100301;20100201;1;1;0;01C611000;21639;2;1;YYYY187  
;;1;0;;1;;00010101;;3;3;1;1;0;01C762000;591;3;1;YYYY030      ;;1;0;Z  
20100301;20100201;1;1;0;01C762000;591;3;1;YYYY030      ;;1;0;Z  
;1;;00010101;;2.66;3.24;;1;1;0;01C763000;8957;1;1;JDQJ003  
20100301;20100201;1;1;0;01C763000;8957;1;1;JDQJ003  
;;1;0;;00010101;;56.7;56.7;;1;1;0;01C763000;8957;2;1;YYYY187  
20100301;20100201;1;1;0;01C763000;8957;2;1;YYYY187  
;;1;0;;00010101;;3;3;1;1;0;01C763000;95325;1;1;ZCQH001      ;;1;0;Z  
20100301;20100201;1;1;0;01C763000;95325;1;1;ZCQH001      ;;1;0;Z  
;1;;00010101;;50.54;61.56;;1;1;0;01C141000;47273;1;1;YYYY201  
20100301;20100201;1;1;0;01C141000;47273;1;1;YYYY201  
;;1;0;;1;;00010101;;4;4;1;1;0;01C141000;47273;3;1;YYYY467  
20100301;20100201;1;1;0;01C141000;47273;3;1;YYYY467  
;;1;0;;1;;00010101;;9.6;9.6;;1;1;0;01C141000;67432;1;1;YYYY187  
20100301;20100201;1;1;0;01C141000;67432;1;1;YYYY187  
;;1;0;;1;;00010101;;3;3;1;1;0;01C141000;67432;1;1;YYYY187
```



Plan

1. La pharmaco-épidémiologie
2. Les études populationnelles
3. Le Système National des Données de Santé
- 4. L'exemple des antidépresseurs**

Antidépresseurs : *données générales*



Rang & Dale's Pharmacology - 7th Edition.

Indications larges chez l'enfant et l'adolescent

- **Épisode dépressif caractérisé (modéré à sévère)**
 - Fluoxétine (PROZAC®) ≥ 8 ans
- **TOC**
 - Sertraline (ZOLOFT®) ≥ 6 ans
 - Fluvoxamine (FLOXIFRAL®) ≥ 8 ans
 - Clomipramine (ANAFRANIL®) ≥ 10 ans
- **Troubles anxieux**
 - Pas d'AMM
- **Énurésie**
 - Imipramine (TOFRANIL®) ≥ 6 ans
 - Amitryptiline (LAROXYL®) ≥ 6 ans
 - Clomipramine (ANAFRANIL®) ≥ 6 ans
- **Douleurs chroniques et boulimie**

Antidépresseurs : *inconnues et polémiques*

- **Polémique autour du risque suicidaire**

Friedman. Antidepressants' black-box warning--10 years later. *N Engl J Med* 2014

- **Absence d'efficacité dans la dépression**

Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016

- **Paradoxes des AMM**

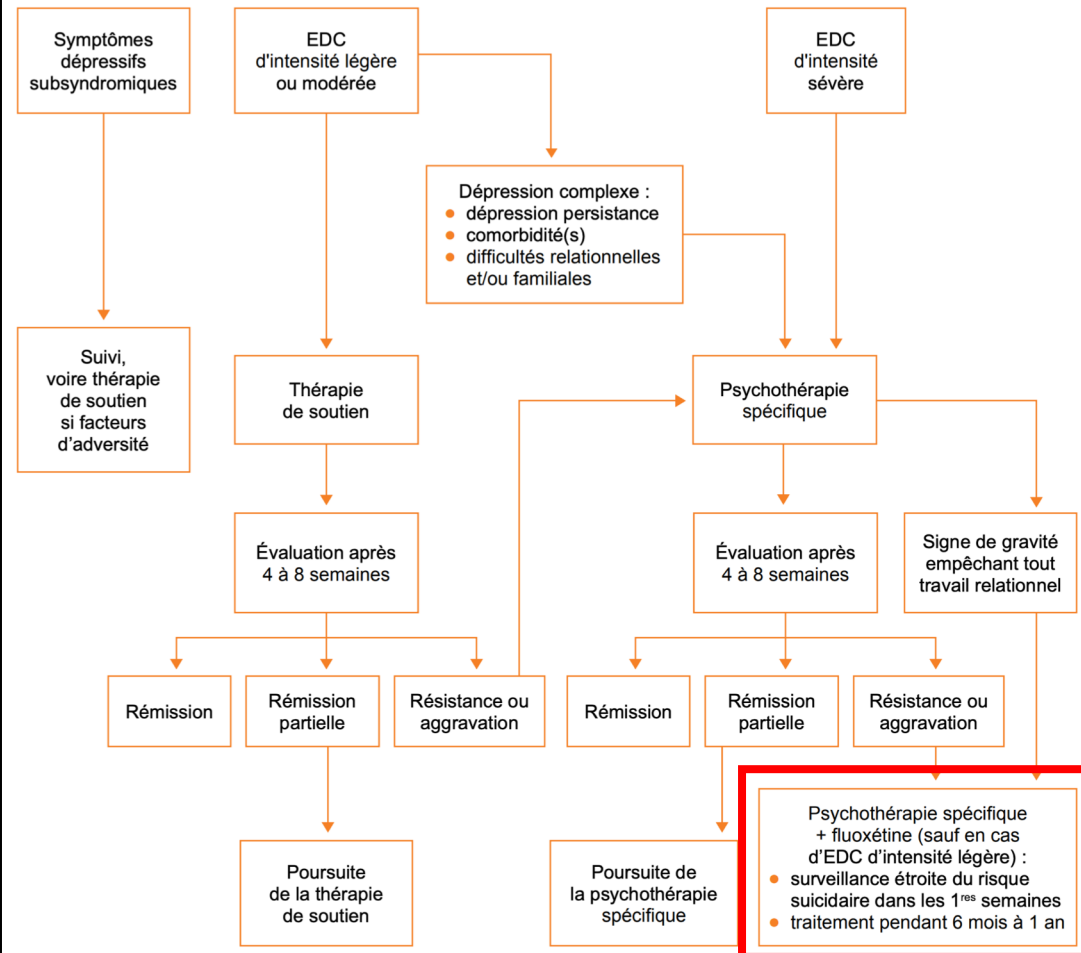
Purper-Ouakil *et al.* Les antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent : mise au point des données d'efficacité et de tolérance. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2012

- **La question des risques neurodéveloppementaux**

Mezzacappa *et al.* Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017

Antidépresseurs : *les prescrire dans la dépression?*

STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE



HAS 2014

Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis

Andrea Cipriani*, Xinyu Zhou*, Cinzia Del Giovane, Sarah E Hetrick, Bin Qin, Craig Whittington, David Coghill, Yuqing Zhang, Philip Hazell, Stefan Leucht, Pim Cuijpers, Juncai Pu, David Cohen, Arun V Ravindran, Yiyun Liu, Kurt D Michael, Lining Yang, Lanxiang Liu, Peng Xie

Summary

Background Major depressive disorder is one of the most common mental disorders in children and adolescents. However, whether to use pharmacological interventions in this population and which drug should be preferred are still matters of controversy. Consequently, we aimed to compare and rank antidepressants and placebo for major depressive disorder in young people.

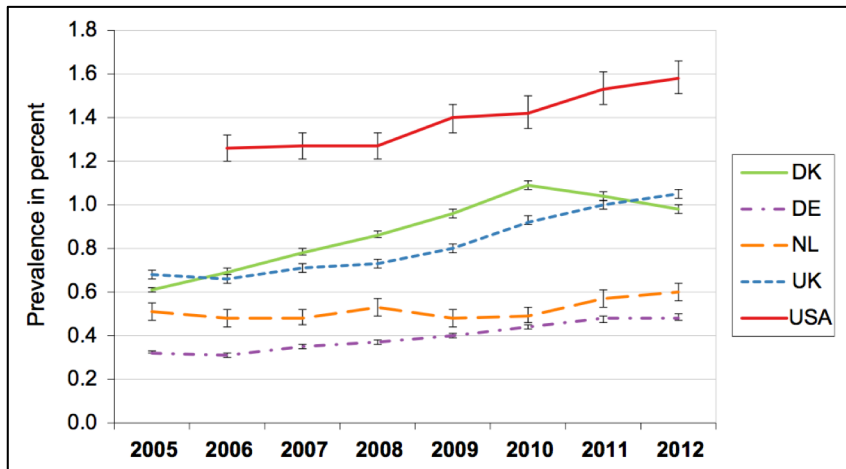
Methods We did a network meta-analysis to identify both direct and indirect evidence from relevant trials. We searched PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, Embase, CINAHL, PsycINFO, LiLACS, regulatory agencies' websites, and international registers for published and unpublished, double-blind randomised controlled trials up to May 31, 2015, for the acute treatment of major depressive disorder in children and adolescents. We included trials of amitriptyline, citalopram, clomipramine, desipramine, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, imipramine, mirtazapine, nefazodone, nortriptyline, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. Trials recruiting participants with treatment-resistant depression, treatment duration of less than 4 weeks, or an overall sample size of less than ten patients were excluded. We extracted the relevant information from the published reports with a predefined data extraction sheet, and assessed the risk of bias with the Cochrane risk of bias tool. The primary outcomes were efficacy (change in depressive symptoms) and tolerability (discontinuations due to adverse events). We did pair-wise meta-analyses using the random-effects model and then did a random-effects network meta-analysis within a Bayesian framework. We assessed the quality of evidence contributing to each network estimate using the GRADE framework. This study is registered with PROSPERO, number CRD42015016023.

Findings We deemed 34 trials eligible, including 5260 participants and 14 antidepressant treatments. The quality of evidence was rated as very low in most comparisons. For efficacy, only fluoxetine was statistically significantly more effective than placebo (standardised mean difference -0.51 , 95% credible interval [CrI] -0.99 to -0.03). In terms of tolerability, fluoxetine was also better than duloxetine (odds ratio [OR] 0.31 , 95% CrI 0.13 to 0.95) and imipramine (0.23 , 0.04 to 0.78). Patients given imipramine, venlafaxine, and duloxetine had more discontinuations due to adverse events than did those given placebo (5.49 , 1.96 to 20.86 ; 3.19 , 1.01 to 18.70 ; and 2.80 , 1.20 to 9.42 , respectively). In terms of heterogeneity, the global I^2 values were 33.21% for efficacy and 0% for tolerability.

Interpretation When considering the risk–benefit profile of antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder, these drugs do not seem to offer a clear advantage for children and adolescents. Fluoxetine is probably the best option to consider when a pharmacological treatment is indicated.

Étude d'utilisation dans l'EGB : *contexte et objectifs*

- **Augmentation de la consommation pédiatrique**



Bachmann *et al.* Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016

- **Manque de données en France**

Kovess *et al.* Psychotropic medication use in French children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015

- **Adultes fort consommateurs**

Ohayon et Lader. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry* 2002

➤ **Objectif principal : Évolution de la prévalence et de l'incidence d'utilisation des ATD**

➤ **Objectif secondaire : Profil d'utilisation**

- Age et sexe
- Niveau socio-économique
- Principaux médicaments prescrits
- Utilisation hors-AMM
- Spécialité médicale des prescripteurs

Étude d'utilisation dans l'EGB : méthodes

- *Drug utilization study*
- **Étude transversale** : 1^{er} Janvier 2009 -> 31 Décembre 2016
- **Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)**
 - Régime général uniquement (77% de la population)
- **Enfants et adolescents (6-17 ans)**
- **21 antidépresseurs** à partir des codes ATC (IMAO exclus)
- **CMUC** : proxy faible niveau socio-économique
- **Évaluation de l'utilisation hors-AMM limitée à l'âge**

Étude d'utilisation dans l'EGB : *résultats*

- Utilisation pédiatrique des ATD en France modérée par rapport aux pays européens (**+3,9%** vs +17,6% à + 60,5%)
- Un double paradoxe
- La pédopsychiatrie française en difficulté
- Des motifs d'inquiétude
 - Utilisation hors-AMM (1/3)
 - Forte proportion de généralistes premiers prescripteurs (80%)
 - Faible niveau socio-économique des enfants sous ATD (20 à 30%) -> Pharmacologie sociale



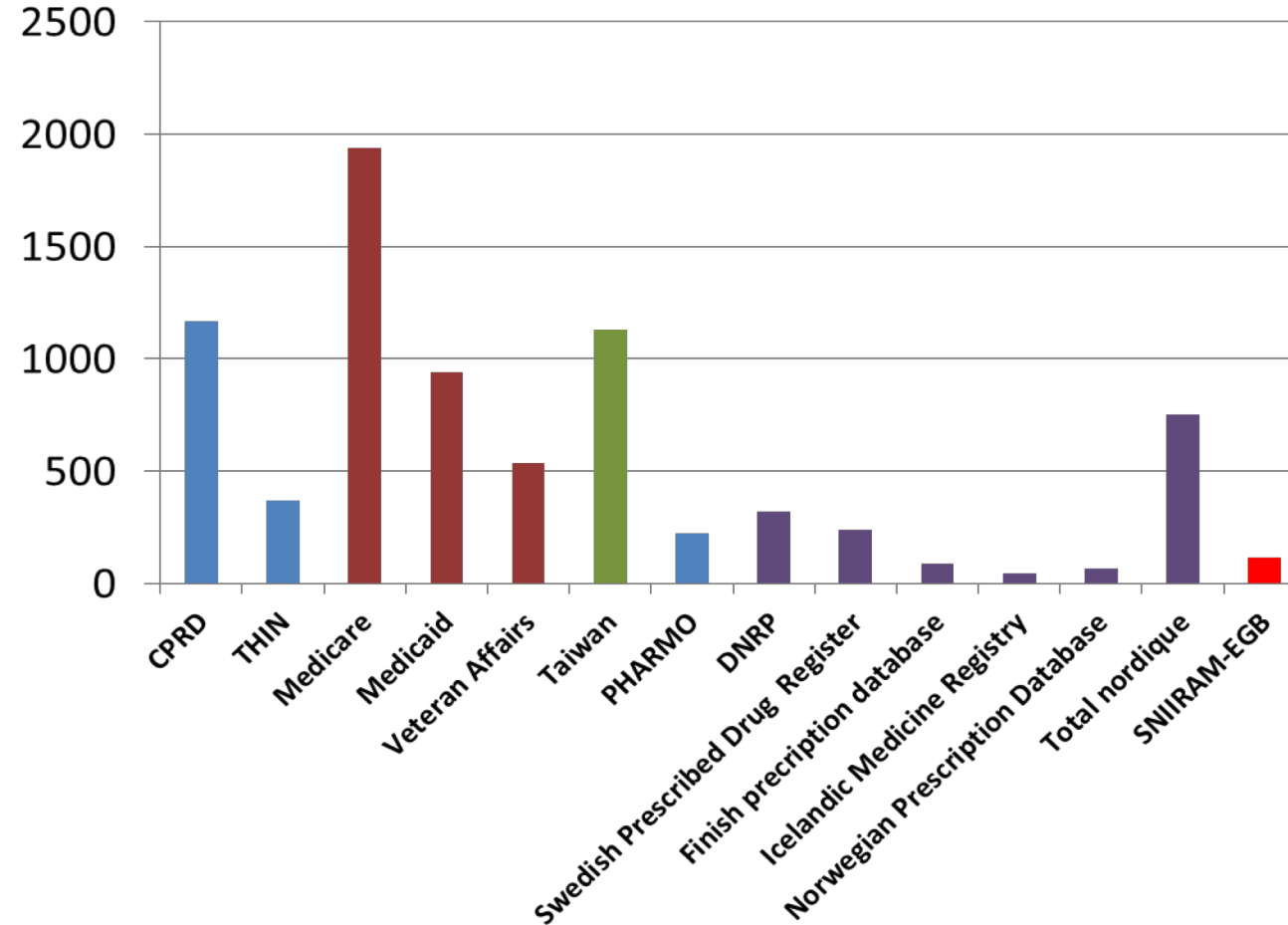
ORIGINAL CONTRIBUTION

Trends and Patterns of Antidepressant Use in French Children and Adolescents From 2009 to 2016

A Population-Based Study in the French Health Insurance Database

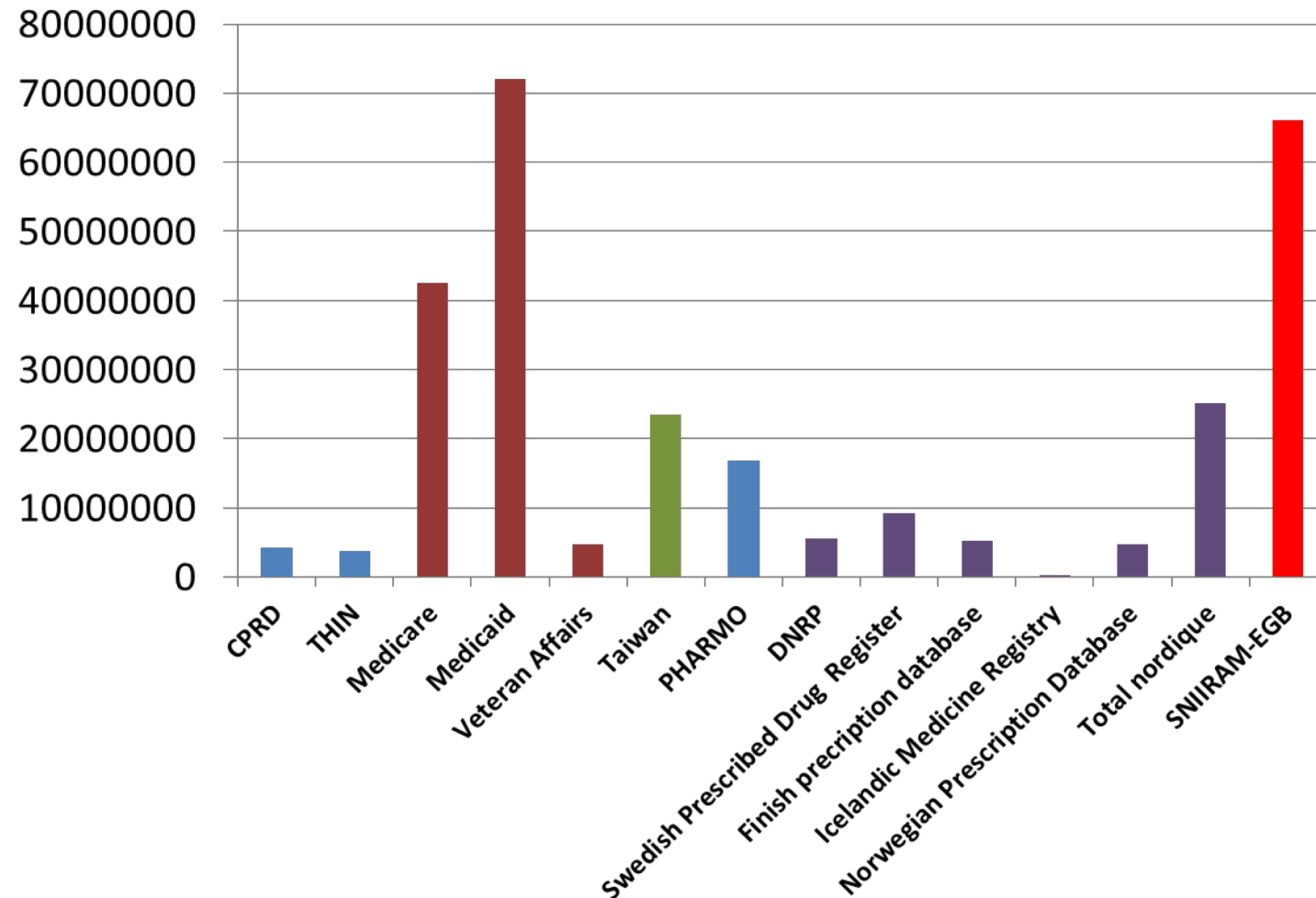
Alexis Revet, MD,*† François Montastruc, MD, PhD,*‡§ Jean-Philippe Raynaud, MD,*†
Bérangère Baricault, MSc,*§ Jean-Louis Montastruc, MD, PhD,*‡§ and Maryse Lapeyre-Mestre, MD, PhD*§||

Bases de données populationnelles dans le monde : *publications*



Source : Études populationnelles en France : *Just do it?* Guillaume Moulis, 2016

Bases de données populationnelles dans le monde : *puissance*





Conclusion

- Études populationnelles pharmaco-épidémiologiques
- Appréhender l'épidémiologie dans les bases de données populationnelles
 - Médicaments traceurs
- Projets collaboratifs à l'échelle nationale et internationale
- Complémentarité des approches
 - Recherche translationnelle
- Clinicien-chercheur
 - « *an important corner-stone of increasing the involvement of Child and Adolescent Psychiatry in its own future academic development* »

European Child & Adolescent Psychiatry
<https://doi.org/10.1007/s00787-017-1104-x>

EDITORIAL

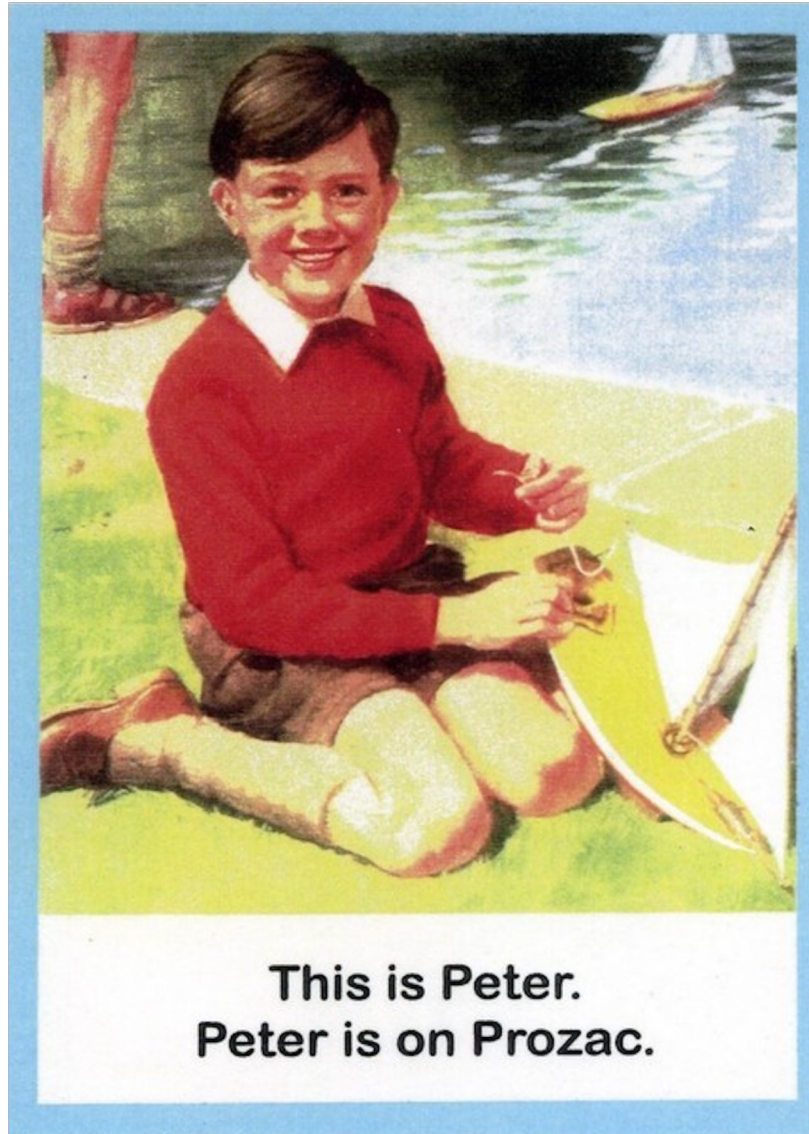


Dual training as clinician-scientist in child and adolescent psychiatry: are we there yet?

Alexis Revet¹ · Johannes Hebebrand² · Sampada Bhide³ · João Caseiro⁴ · Eugenia Conti⁵ · Marike Deutz⁶ · Andra Isac⁷ · Athanasios Kanellopoulos⁸ · Tuğba Kalyoncu⁹ · Katri Maasalo¹⁰ · Silvana Markovska-Simoska¹¹ · Marija Mitkovic-Voncina¹² · Silvia Molteni¹³ · Mariela Mosheva¹⁴ · Susanne Mudra¹⁵ · Julia Philipp¹⁶ · Cecil Prins-Aardema¹⁷ · Marina Romero Gonzalez¹⁸ · Antonín Šebela¹⁹ · Jochen Seitz²⁰ · Lise Eilin Stene²¹ · Nikolina Vrljičak Davidović²² · Ida Wessing²³ · Paul Klauser²⁴

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Notre équipe de recherche à Toulouse



*UMR 1027, équipe « Pharmaco-épidémiologie,
évaluation et utilisation du risque
médicamenteux »*
Dr. Maryse Lapeyre-Mestre



L'équipe au complet



*Service Universitaire de Psychiatrie
de l'Enfant et de l'Adolescent*
Pr. Jean-Philippe Raynaud