

Prescription des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent : les 10 messages clés

Dr Alexis Revet, Pr Jean-Philippe Raynaud

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

UMR 1027 INSERM-Université de Toulouse

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

Plan

- 1. Rappels de psychopharmacologie pédiatrique**
- 2. Principes généraux de la prescription**
- 3. Données pharmaco-épidémiologiques**
- 4. Idées clés par grandes classes**
 - i. Psychostimulants
 - ii. Antidépresseurs et thymorégulateurs
 - iii. Antipsychotiques
 - iv. Anxiolytiques et hypnotiques
 - v. Mélatonine
- 5. La recherche en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent**

Plan

- 1. Rappels de psychopharmacologie pédiatrique**
2. Principes généraux de la prescription
3. Données pharmaco-épidémiologiques
4. Idées clés par grandes classes
 - i. Psychostimulants
 - ii. Antidépresseurs et thymorégulateurs
 - iii. Antipsychotiques
 - iv. Anxiolytiques et hypnotiques
 - v. Mélatonine
5. La recherche en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent

Une évidence... toujours bonne à rappeler!

BJPsych

The British Journal of Psychiatry (2011)
199, 263–265. doi: 10.1192/bjp.bp.111.094334

Editorial

No psychiatry without psychopharmacology

Paul J. Harrison, David S. Baldwin, Thomas R. E. Barnes, Tom Burns, Klaus P. Ebmeier, I. Nicol Ferrier and David J. Nutt



Summary

The use of psychotropic medication is an important part of most psychiatrists' clinical practice. We propose here that psychiatry needs to give more prominence to psychopharmacology in order to ensure that psychiatric drugs are used effectively and safely. The issue has several ramifications, including the future of psychiatry as a medical discipline.

Declaration of interest

P.J.H., D.S.B., T.R.E.B., I.N.F. and D.J.N. have received honoraria for lectures, chairing meetings or for attending scientific advisory boards, and grants for investigator-initiated research projects, from various pharmaceutical companies. P.J.H. has been Treasurer of the British Association for Psychopharmacology (BAP), and is a member of the Psychopharmacology Special Interest Group (PSIG).

D.S.B. is Chair of PSIG and a member of BAP Council.

T.R.E.B. is a former President of BAP, former Chair of PSIG, and is Joint Head of the Prescribing Observatory for Mental Health-UK. K.P.E. has received travel expenses from the Magstim Company and from Alzheimer UK, and funding from various pharmaceutical companies in support of training days for National Health Service colleagues. He is a member of BAP and PSIG. I.N.F.'s honoraria are all paid into a Newcastle University account for supporting research. He is President of the BAP and a member of PSIG. D.J.N. has grant support from, and holds share options in, P1Vital. He is President of the European College of Neuropsychopharmacology, a former President of the BAP, and President-Elect of the British Neuroscience Association. He is Editor of the *Journal of Psychopharmacology* and an advisor to the *British National Formulary*.

Rappels historiques



Jean DELAY,
1907 - 1987



Henri LABORIT,
1914 - 1995



Pierre DENIKER,
1917 - 1998

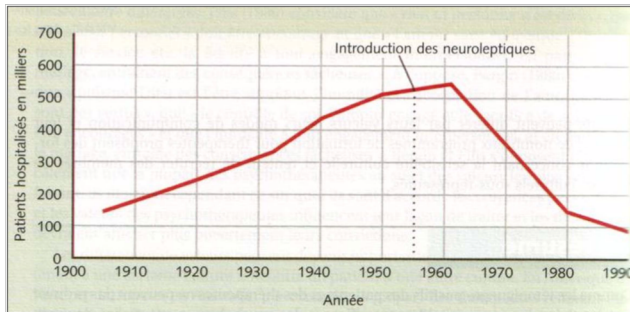
Changements conceptuels

Avant 1950

- Sédatifs
- Stimulants

Après 1950

- Antipsychotiques
- Antidépresseurs
- Anxiolytiques
- Thymorégulateurs
- Hypnotiques



Charles Bradley (1902-1979)

Les enfants ne sont pas des adultes en miniature

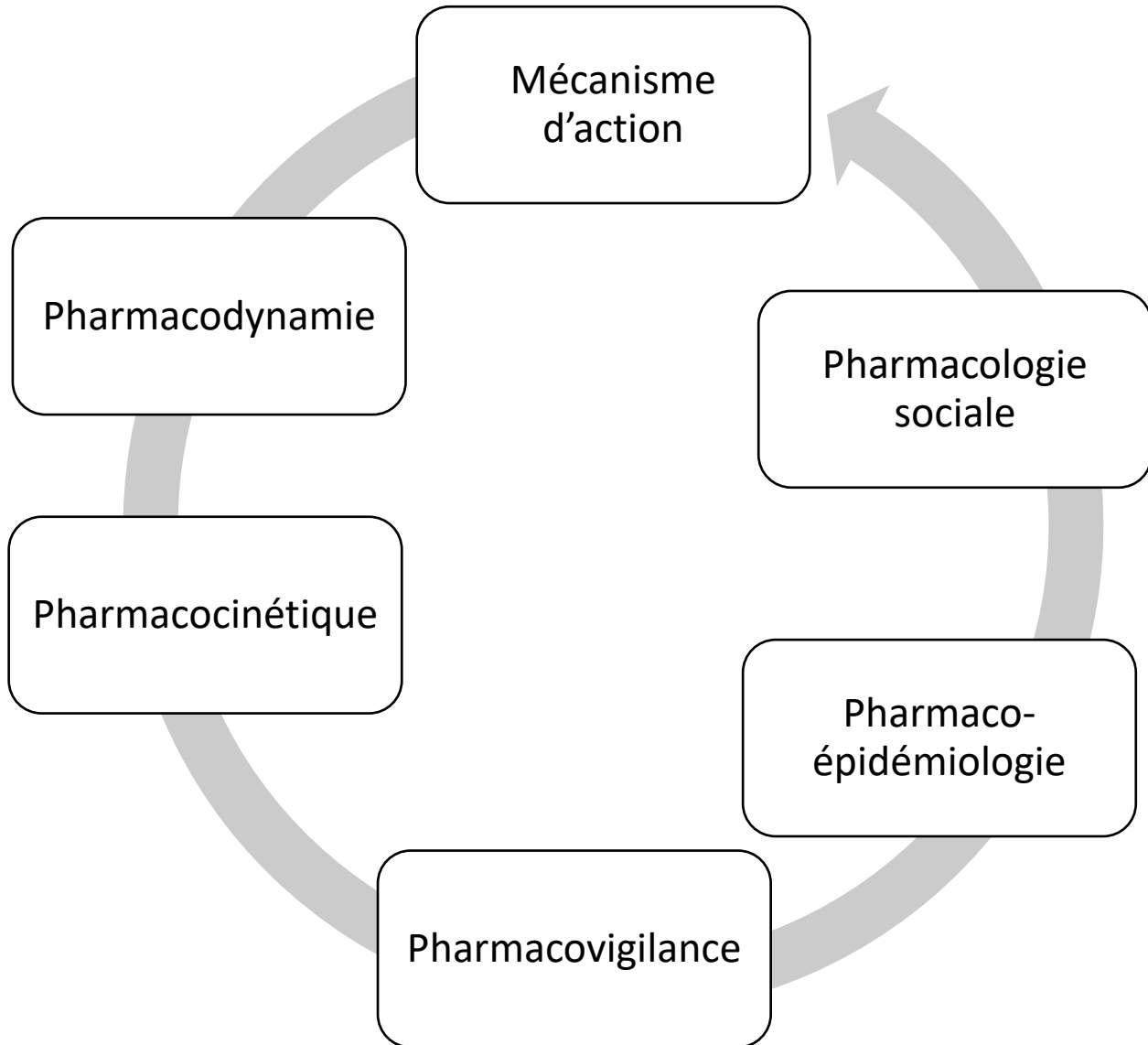


Madone de Castelfiorentino, Cimabue (1240-1302)

- 1937 : Charles Bradley utilise la BENZEDRINE pour traiter des troubles comportementaux de l'enfant
- 1950 : début de l'utilisation du méthylphénidate dans le TDAH
- 1965 : utilisation des tricycliques dans la dépression de l'enfant
- 1969 : utilisation de l'HALDOL dans les psychoses infantiles
- 1970 : utilisation du lithium dans les troubles bipolaires de l'enfant et de l'adolescent

- 1994 : FDA rend obligatoire la collecte de données chez l'enfant avant toute extension d'AMM
- 2002 : *Best Pharmaceutical for Children Act* (BPCA)
- 2003-2004 : alertes de la FDA concernant le risque suicidaire sous IRS

L'approche du pharmacologue

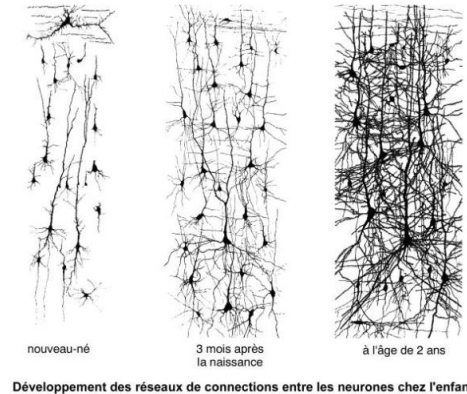


Le mécanisme d'action ne tient pas lieu d'action.

- ***Efficacy vs Effectiveness***
- **Les insuffisances des essais cliniques**
 - Peu de patients
 - Des patients sélectionnés
 - Une indication précise
 - Avec un suivi court

Spécificités pédiatriques : *pharmacodynamiques*

- Changements importants de la densité des récepteurs aux principaux neurotransmetteurs au cours du développement : dopamine, sérotonine, noradrénaline
- Pic de densité réceptorielle chez les enfants d'âge préscolaire puis diminution progressive durant l'adolescence
- Impact de ces changements développementaux mal connus
- **Mais des constations**
 - Manque d'efficacité des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent
 - IRS et risque suicidaire
 - Effets indésirables métaboliques des antipsychotiques plus importants chez l'enfant que chez l'adulte (Correl et al., 2009)
 - Profil bénéfice/risque du méthylphénidate moins bon chez les enfants âgés de 3 à 5 ans (Greenhill et al., 2006)
- **Médicaments et pathologies neurodéveloppementales**
 - Manque d'efficacité des IRS dans les comportements répétitifs et compulsifs des enfants souffrant de TSA (King et al., 2009)



Spécificités pédiatriques : *pharmacocinétiques*

- **Absorption, distribution, métabolisme et excrétion varient au cours du développement**
- **Particularités anatomiques de l'enfant**
 - Masses relatives du foie et du rein plus importantes
 - Proportion d'eau plus importante, moins de masse grasse et moins d'albumine plasmatique : volume de distribution plus important
- **D'une façon générale**
 - Effet de 1^{er} passage hépatique plus important
 - Biodisponibilité moindre
 - Métabolisme et élimination rénale plus rapides
- **Système du CYP 450 mature à l'âge de 3 ans**
 - CYP3A4 et CYP2D6 impliqués dans le métabolisme de la plupart des psychotropes
 - Certains psychotropes sont des inhibiteurs ou des inducteurs enzymatiques de ces cytochromes : risque de surdosage et de sous-dosage
 - Polymorphismes génétiques : métaboliseurs lents et rapides
 - Pas disponible en routine
 - Potentiellement utile dans certaines situations

Plan

1. Rappels de psychopharmacologie pédiatrique
- 2. Principes généraux de la prescription**
3. Données pharmaco-épidémiologiques
4. Idées clés par grandes classes
 - i. Psychostimulants
 - ii. Antidépresseurs et thymorégulateurs
 - iii. Antipsychotiques
 - iv. Anxiolytiques et hypnotiques
 - v. Mélatonine
5. La recherche en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent

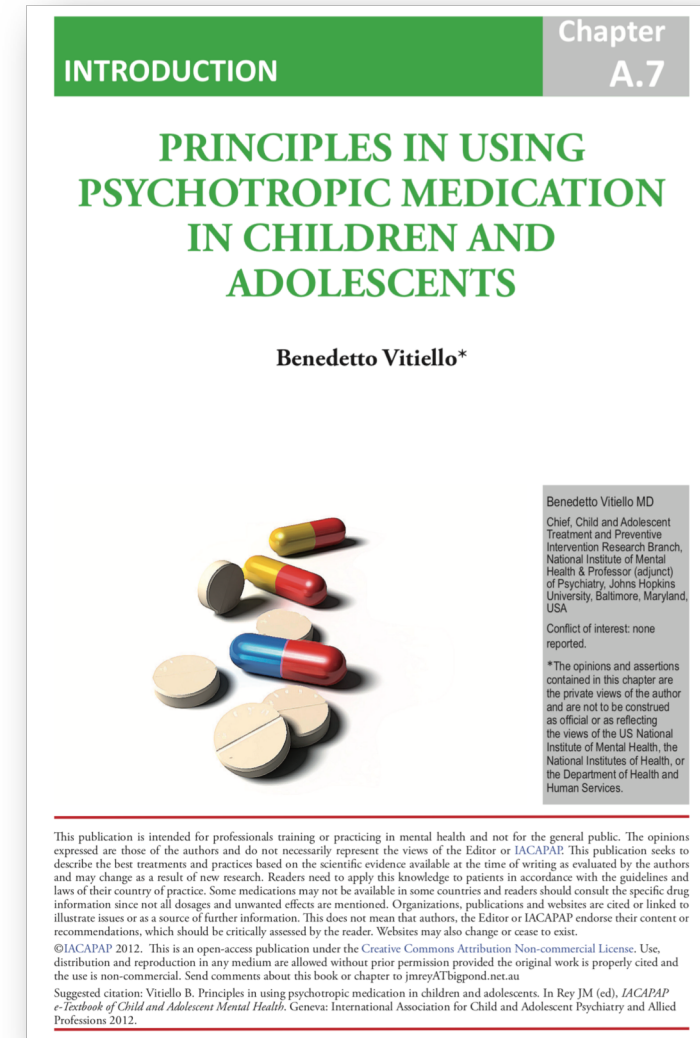
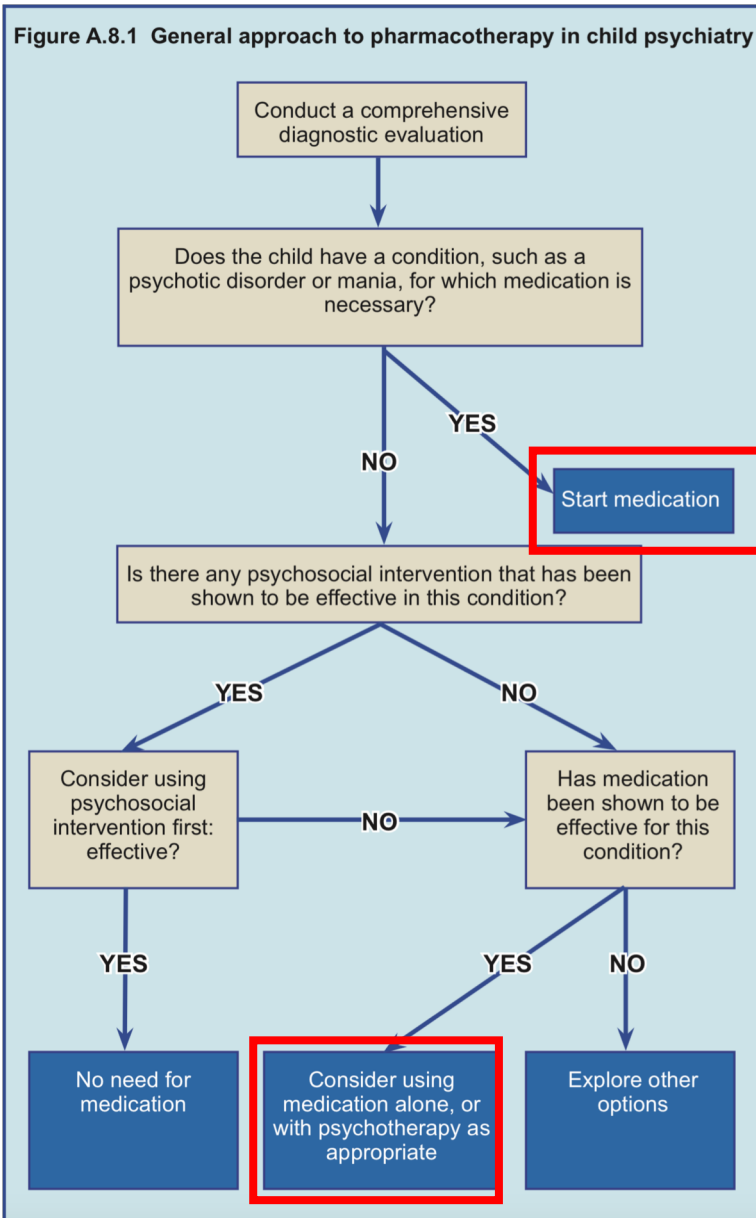
Point de vue pharmacologique

- *Target symptoms, not diagnoses.*
- *Be aware of the technical aspects of pediatric prescribing.*
- *Begin with less, go slow and be prepared to end with more.*
- *Multiple medications are often required in the severely ill.*
- *Allow time for an adequate trial of treatment.*
- *Where possible, change one drug at a time.*
- *Monitor outcome in more than one setting.*
- *Patient and family education is essential.*

Point de vue clinique et psychopathologique

- **Pas d'urgence**
 - Temps d'observation
 - Réponse aux premières mesures
- **Prise en charge globale**
 - Psychothérapie
- **Sens de la prescription pour l'enfant et sa famille (prescription : acte thérapeutique en soi)**
 - Médicament vécu comme intrusif ou persécutant
 - Dépendance au prescripteur (objet transitionnel)
 - Panacée ou signe d'impuissance
 - Incarnation de la maladie (blessure narcissique et deuil de l'enfant idéal)
- **Alliance enfant/famille (maladies chroniques) et information adaptée**
- **Suivi régulier global**

Une proposition d'algorithme



<http://iacapap.org/wp-content/uploads/A.7-PSYCHOPHARMACOLOGY-072012.pdf>

Plan

1. Rappels de psychopharmacologie pédiatrique
2. Principes généraux de la prescription
- 3. Données pharmaco-épidémiologiques**
4. Idées clés par grandes classes
 - i. Psychostimulants
 - ii. Antidépresseurs et thymorégulateurs
 - iii. Antipsychotiques
 - iv. Anxiolytiques et hypnotiques
 - v. Mélatonine
5. La recherche en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent

Données générales

BMC Psychiatry



Research article

Open Access

Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data

Eric Acquaviva^{*1,2,3}, Stéphane Legleye^{1,2,4}, Guy R Auleley⁵, Jean Deligne⁶, Didier Carel⁷ and Bruno Falissard B^{1,2,8}

Address: ¹Inserm U669, PSIGIAM, Paris, France, ²Université Paris-Sud, UMR-S0669, Paris, France, ³Hôpital Robert Debré, Service de psychiatrie, Paris, France, ⁴Observatoire Français des Drogues et toxicomanies, Saint Denis, France, ⁵Caisse Nationale du RSI, La Plaine-Saint Denis, France, ⁶Régime Social des Indépendants Nord - Pas de Calais, Lille, France, ⁷Urcam de Franche-Comté, Besançon, France and ⁸Hôpital Paul Brousse, Département de santé publique, Villejuif, France

Email: Eric Acquaviva^{*} - dracquaviva@aol.com; Stéphane Legleye - stleg@ofdt.fr; Guy R Auleley - guy-robert.auleley@le-rsi.fr; Jean Deligne - jean.deligne@cmr-npc.canam.fr; Didier Carel - dcarel@urcam.org; Bruno Falissard B - falissard-b@wanadoo.fr

^{*} Corresponding author

Published: 17 November 2009

Received: 30 June 2009

BMC Psychiatry 2009, 9:72 doi:10.1186/1471-244X-9-72

Accepted: 17 November 2009

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/9/72>

© 2009 Acquaviva et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: The aim of this work is to estimate the French frequencies of dispensed psychotropic prescriptions in children and adolescents. Prevalence estimations of dispensed prescriptions are compared to the frequencies of use of psychotropic reported by 17 year-old adolescents.

Methods: Prescription data is derived from national health insurance databases. Frequencies of dispensed prescriptions are extrapolated to estimate a range for the 2004 national rates. Self-report data is derived from the 2003 and 2005 ESCAPAD study, an epidemiological study based on a questionnaire focused on health and drug consumption.

Results: The prevalence estimation shows that the prevalence of prescription of a psychotropic medication to young persons between 3 and 18 years is about 2.2%.

In 2005, the self-report study (ESCAPAD) shows that 14.9% of 17 year-old adolescents took medication for "nerves" or "to sleep" during the previous 12 months. The same study in 2003 also shows that 62.3% of adolescents aged 17 and 18 reporting psychotropic use, took the medication for anxiety and 56.8% to sleep. Only 49.7% of these medications are suggested by a doctor.

Conclusion: This study underlines a similar range of prevalence of psychotropic prescriptions in France to that observed in other European countries. Nevertheless, the proportion of antipsychotics and benzodiazepines seems to be higher, whereas the proportion of methylphenidate is lower.

Secondly, a disparity between the prevalence of dispensed prescriptions and the self-report of actual use of psychotropics has been highlighted by the ESCAPAD study which shows that these treatments are widely used as "self-medication".

JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY
Volume 25, Number 2, 2015
© Mary Ann Liebert, Inc.
Pp. 168–175
DOI: 10.1089/cap.2014.0058

Psychotropic Medication Use in French Children and Adolescents

Viviane Kovess, MD, PhD^{1,2}, Sabine Choppin, MD¹, Fei Gao, MSc¹, Mathilde Pivette, PharmD¹, Mathilde Husky, PhD² and Emmanuelle Leray, PhD^{1,3}

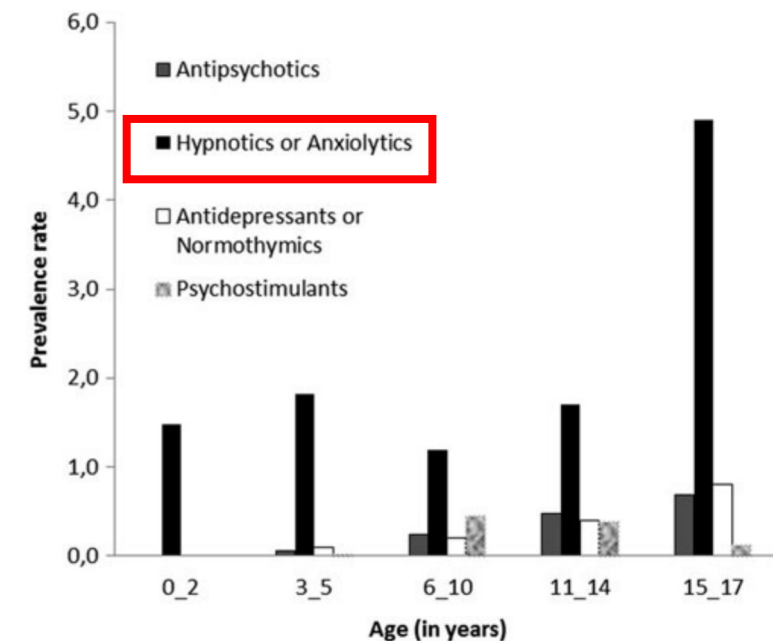
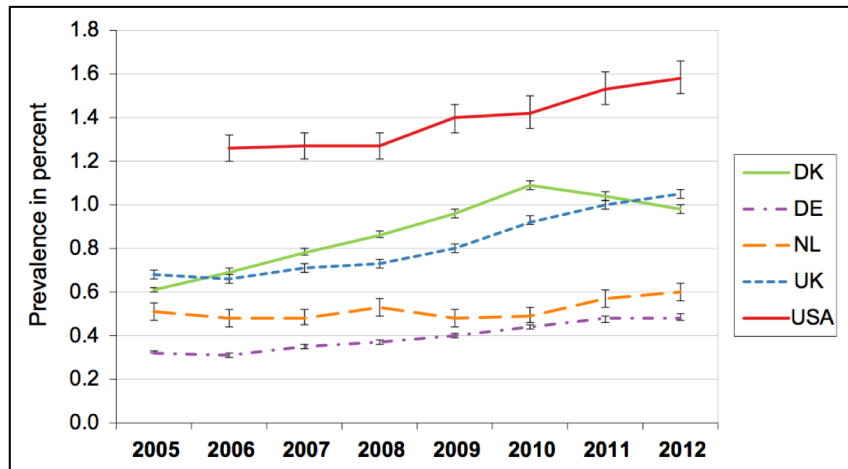


FIG. 1. Prevalence rates of psychotropic medication by therapeutic class and by age in 2010.

Les antidépresseurs : un paradoxe français?

- **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

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*§||

- **Utilisation pédiatrique des ATD en France modérée par rapport aux pays européens (+3,9% vs +17,6% à + 60,5%)**
- **Un double paradoxe**
- **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

Plan

1. Rappels de psychopharmacologie pédiatrique
2. Principes généraux de la prescription
3. Données pharmaco-épidémiologiques
- 4. Idées clés par grandes classes**
 - i. Psychostimulants
 - ii. Antidépresseurs et thymorégulateurs
 - iii. Antipsychotiques
 - iv. Anxiolytiques et hypnotiques
 - v. Mélatonine
5. La recherche en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent

Psychostimulants : *notions générales*

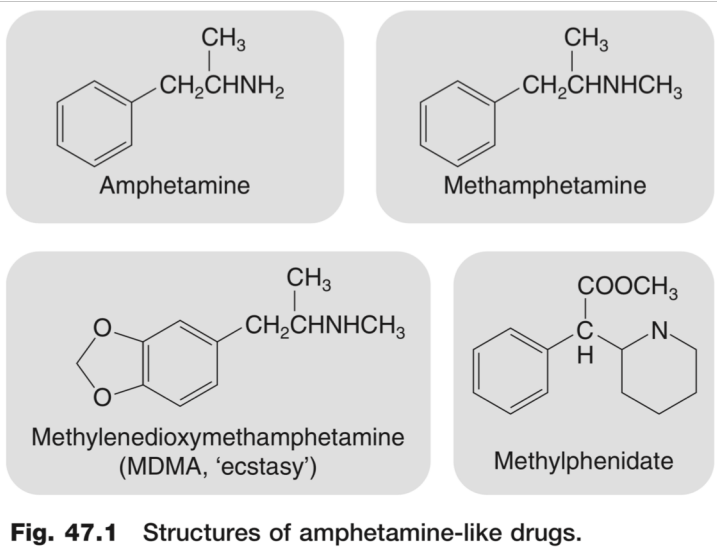


Fig. 47.1 Structures of amphetamine-like drugs.

Rang & Dale's Pharmacology - 7th Edition.

Indications et AMM

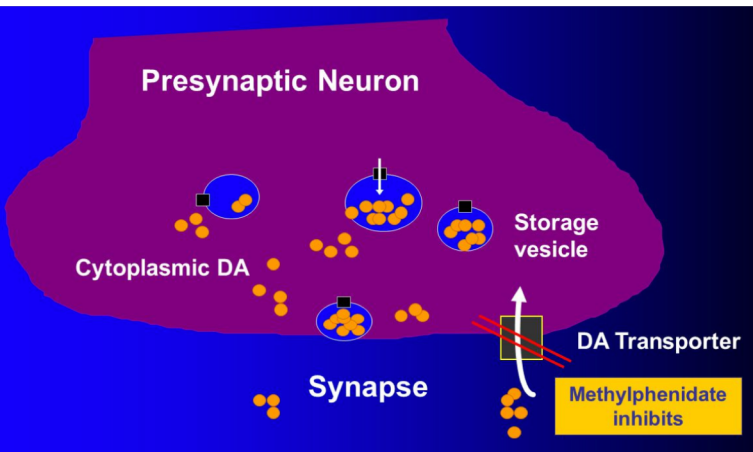
- TDAH enfant > 6 ans avec ou sans hyperactivité
- Traitement de 2^{ème} ligne narcolepsie et hypersomnie idiopathique (si échec modafinil)

Méthylphénidate : formes disponibles

- **RITALINE®**
 - Effet max en 2h, puis /2 en 2h
- **RITALINE LP®**
 - Effet max en 1h, durée 8h (2 pics)
- **CONCERTA®**
 - Ascendant, 12h d'action (quasi 100% LP)
- **QUASYM®**
 - Durée 8h, 70% LP
- **MEDIKINET®**
 - Durée 8h, 50% LI et 50 % LP

Efficacité

- Attention : facteur pronostic
- Efficace chez environ 70-80% des patients



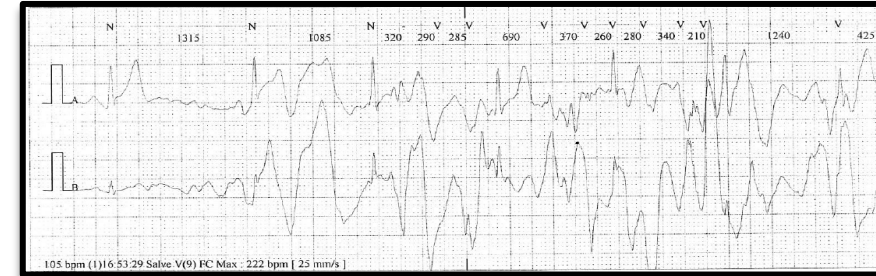
Psychostimulants : *effets indésirables*

- **Contre indications**

- Schizophrénies
- Arythmies cardiaques, insuffisance coronaire, HTA, hyperthyroïdie, glaucome



ECG



- **Effets indésirables (généralement transitoires)**

- Insomnie
- Céphalées
- Douleurs abdominales
- Nervosité, tics
- Diminution de l'appétit

- **À avoir en tête**

- Troubles de l'endormissement
 - Liés au traitement
 - Réapparition des symptômes en fin de journée
- Retentissement sur la croissance possible mais incertain

Surveillance

- **ECG**
- **Taille**
- **Clinique**
 - Appétit
 - Tics
 - Céphalées
 - Tremblements

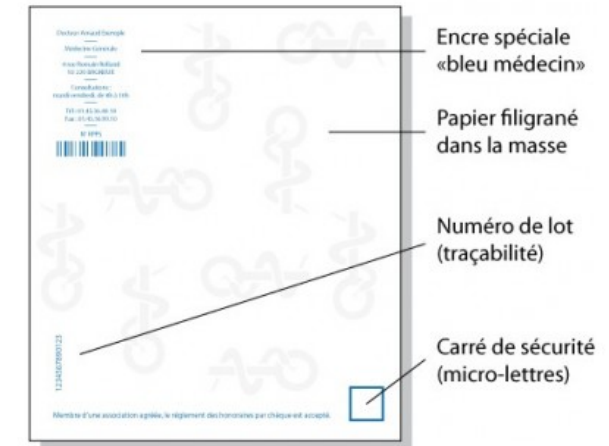


Psychostimulants : *modalités de prescription*

Une prescription sécurisée

- **Toutes les ordonnances (prescription initiale hospitalière et renouvellement)**
 - Posologie et durée en toutes lettres
 - Coordonnées pharmacien
- **Durée maximale de chaque ordonnance : 28 jours**
- **Ordonnance par un médecin exerçant en milieu hospitalier**
 - 1^{ère} prescription
 - À chaque modification de dose
 - Au moins 1 fois par an
- **Renouvellement possible par médecin traitant (tous les 28 jours)**

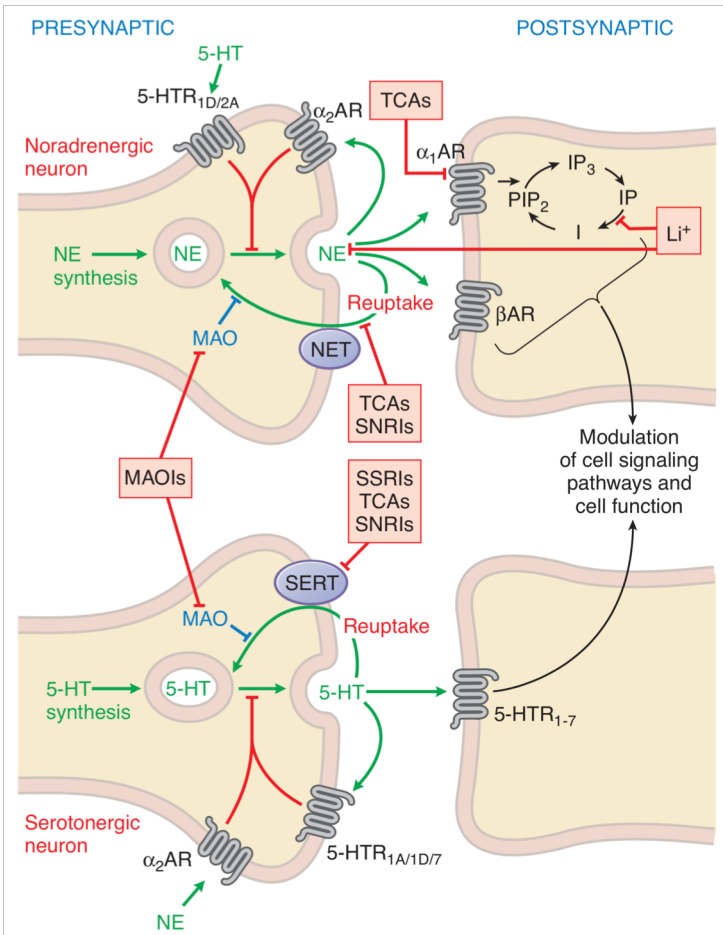
Caractéristiques de l'ordonnance protégée



Posologies

- 0,5 à 1,5 mg/kg/j en paliers progressifs
- Penser aux prescriptions discontinues

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**

Effets indésirables

- **IRS et IRSNA**
 - Profil de sécurité favorable
 - Fréquents
 - Digestif
 - Neurologiques
 - HTA (venlafaxine)
 - Plus rares : syndrome sérotoninergiques, SIADH, saignements
- **Tricycliques**
 - Atropiniques
 - Allongement QT
 - Bilan pré-thérapeutique obligatoire (ECG)

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**

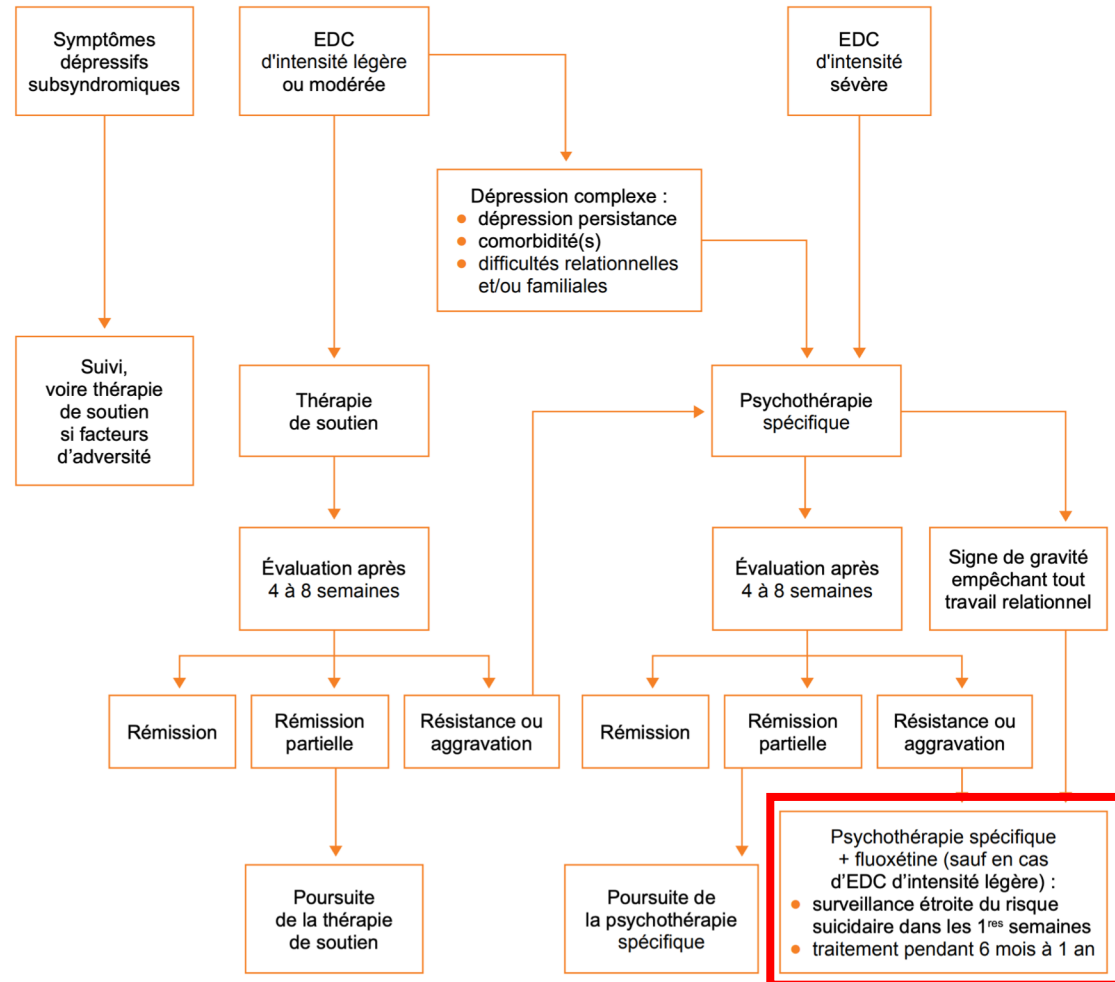
Purper-Ouakil *et al.* Les antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent : mise au point des données d'efficacité et de tolérance. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2012

- **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.

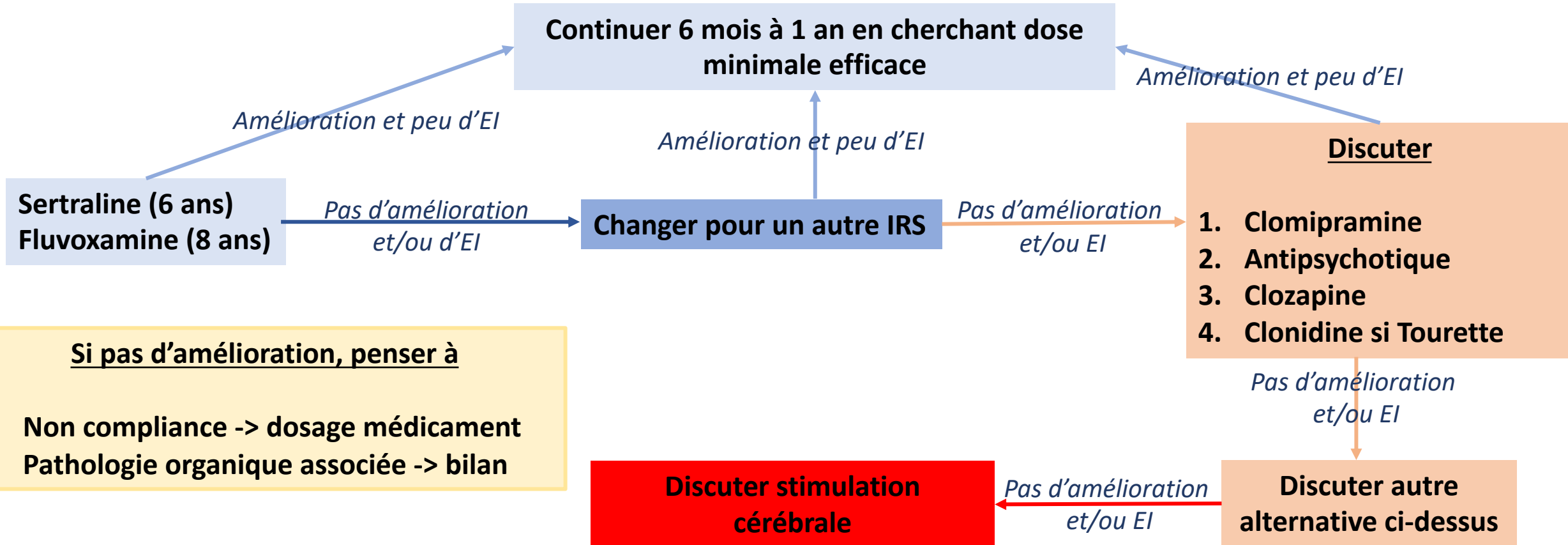
Methods We did a network meta-analysis to identify both direct and indirect evidence from relevant trials. We searched PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, Embase, CINAHL, PsycINFO, LiLACS, regulatory agencies' websites, and international registers for published and unpublished, double-blind 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.

Antidépresseurs : *algorithme TOC*

L'association avec une psychothérapie, préférentiellement TCC si très handicapant, est **IMPÉRATIVE**



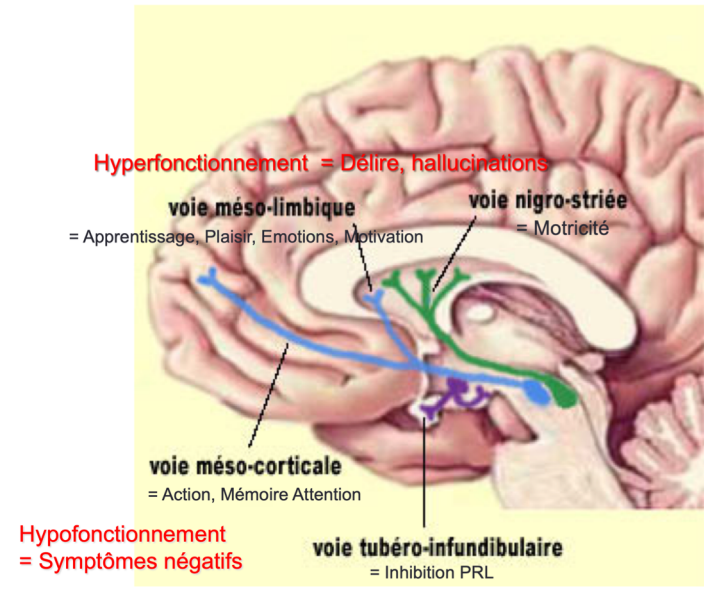
Thymorégulateurs : *sels de lithium*

Quelques idées importantes

- **Indications**
 - Traitement curatif des épisodes maniaques
 - Traitement préventif des rechutes
- **Seule molécule avec AMM en France à partir de 16 ans**
 - ABILIFY® : épisode maniaque dans TBP1 (à partir de 13 ans)
- **Si symptômes psychotiques**
 - Efficacité serait supérieure au valproate et à la carbamazepine
- **Adolescent vs adulte**
 - $\frac{1}{2}$ vie + courte
 - Clairance supérieure
- **Variabilité interindividuelle importante**
 - Monitoring de la lithiémie
- **Effets indésirables**
 - Rein, cœur, thyroïde
 - Gastro-intestinaux
 - Neurologiques
 - Pollakiurie
 - Polydipsie
- **+ Acné et prise de poids**



Antipsychotiques : *notions générales*

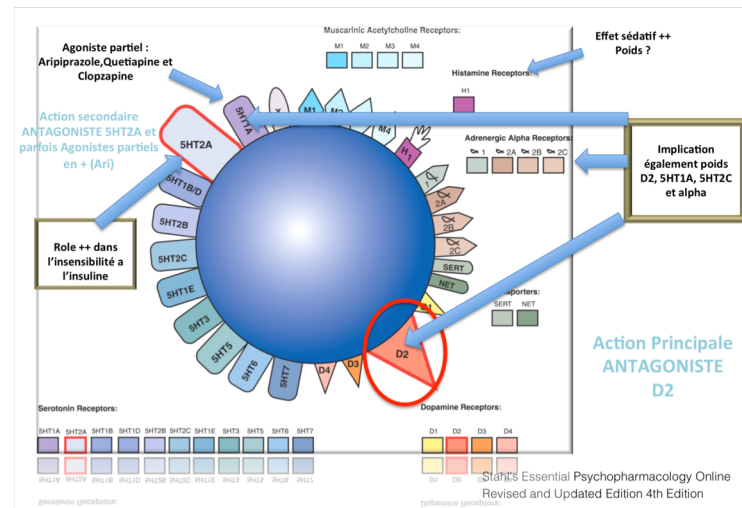


Indications

- Schizophrénies à début précoce
- Troubles bipolaires
- Syndrome de Gilles de la Tourette
- Agressivité et troubles graves du comportement
- Troubles du spectre de l'autisme

Effets indésirables

- Neurologiques
- Métaboliques et endocriniens
- Neurovégétatifs et cardiovasculaires
 - Atropiniques
 - Hypotension artérielle
 - Allongement du QT
- Agranulocytose
- Syndrome malin des neuroleptiques



ECG

Antipsychotiques : *troubles du comportement, SGT, TSA*

Médicament	Indication	Âge	Posologie
Chlorpromazine (LARGACTIL)	Troubles graves du comportement	3 ans	1 à 5 mg/kg/j 1 goutte = 1 mg
Cyamémazine (TERCIAN)	Troubles graves du comportement	3 ans	1 à 4 mg/kg/j en 2 ou 3 prises 1 goutte = 1 mg
Levomépromazine (NOZINAN)	Troubles graves du comportement	3 ans	0,5 à 2 mg/kg/j 1 goutte = 1 mg
Propeciriazine (NEULEPTIL)	Troubles graves du comportement	3 ans	0,1 à 0,5 mg/kg/j 1 goutte = 0,25 ou 1 mg
Halopéridol (HALDOL)	Troubles graves du comportement, TSA, SGT	3 ans	0,02 à 0,2 mg/kg/j 10 gouttes = 1 mg
Pipampérone (DIPIPERON)	Agitation et agressivité dans les états psychotiques	5 ans	5 gouttes par année d'âge/j 1 goutte = 2 mg
Sulpiride (DOGMATIL)	Troubles graves du comportement	6 ans	5-10 mg/kg/j
Tiapride (TIAPRIDAL)	Troubles graves du comportement, SGT	3 ans	100 à 150 mg/j pour TC 3 à 6 mg/kg/j pour SGT

Antipsychotiques : *schizophrénie et troubles bipolaires*

Médicament	Indication	Âge	Posologie
Aripiprazole (ABILIFY)	Schizophrénies Épisodes maniaques dans trouble bipolaire de type 1	15 ans 13 ans	10 mg/j en 1 prise Dose max : 30 mg/j
Risperidone (RISPERDAL)	Épisodes maniaques dans trouble bipolaire Agressivité persistante dans le trouble des conduites en cas de déficience intellectuelle	15 ans 5 ans	En fonction du poids • Débuter à 0,25-0,5 mg/j et adapter par pallier de 0,25-0,5 mg • Dose optimale : 0,5 à 1 mg/j)
Clozapine (LEPONEX)	Schizophrénie résistante	16 ans	100-400 mg/j
Loxapine (LOXAPAC)	États psychotiques aigus et/ou chroniques	15 ans	• Voie orale : 75 à 200 mg/j • Voie IM : 50 à 300 mg/j en 2 à 3 injections • Dose max/ 600 mg/j

Antipsychotiques : *surveillance*

Paramètres	Début	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	9 mois	1 an
ECG	X						
Taille, poids, IMC	X	X	X	X	X	X	X
Tour de taille (ombilic)	X	X	X	X	X	X	X
TA	X	X	X	X	X	X	X
Examen neurologique	X	X	X	X	X	X	X
Glycémie à jeun, insuline à jeun, bilan lipidique complet	X	X	X			X	
ASAT/ALAT	X	X	X	X		X	
Prolactine	X	X				X	
250HD3	X						X

Antipsychotiques : *pour mémoire...*

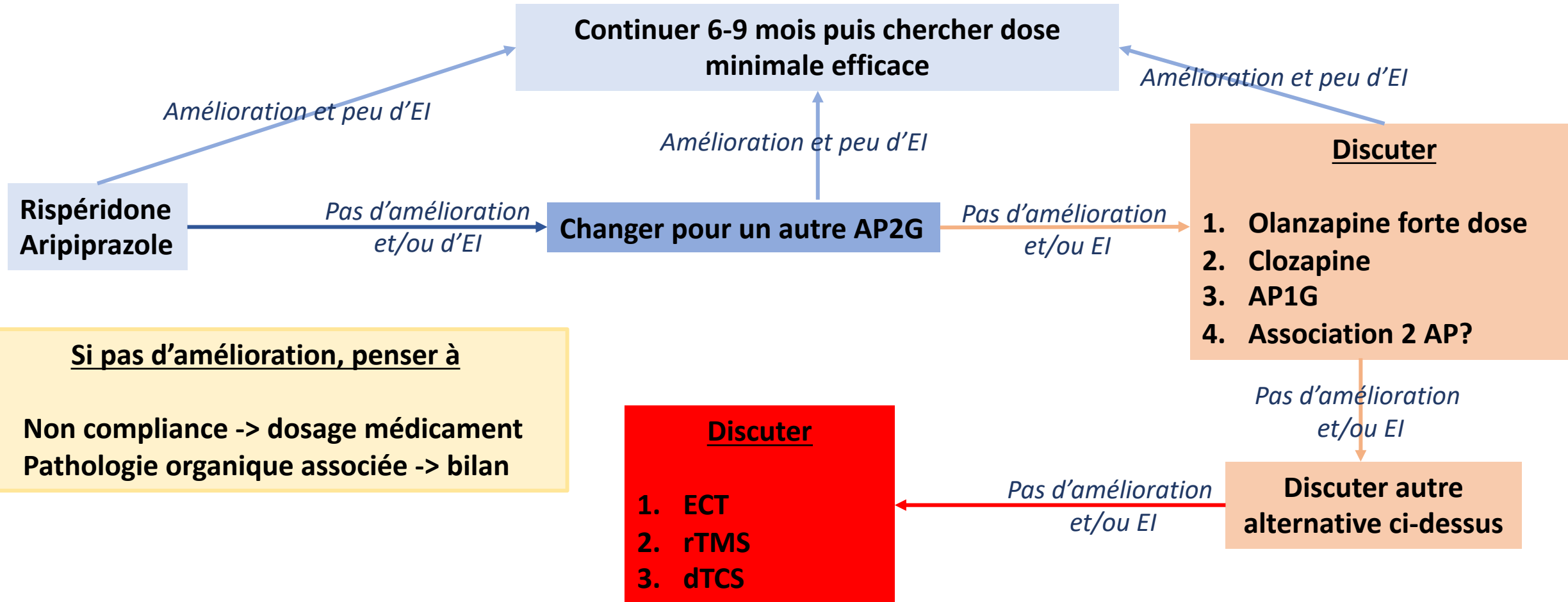
**Les effets indésirables neurologiques
des antipsychotiques n'ont pas disparu**

- Parkinsonisme
- Dyskinésies
- Acathisie
- Dystonie




Source : <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-2>

Antipsychotiques : *algorithme schizophrénie*



Anxiolytiques et hypnotiques : *benzodiazépines et apparentés*

- **À éviter chez l'enfant et l'adolescent**
 - Réactions paradoxales
 - Syndrome confusionnel, manifestations hallucinatoires
 - Altération des performances scolaires
 - Dépendance
- **Utilisation exceptionnelle du diazépam (VALIUM®) dans l'anxiété sévère ou l'agitation du jeune enfant (0,5 mg/kg/j)**



Check for updates

TOUTE LA VÉRITÉ SUR LES BENZODIAZÉPINES

en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/revue/lpm
www.sciencedirect.com

Presse Med. 2018; 47: 872-877

Dossier thématique

Règles de bon usage des benzodiazépines

Alexis Revet¹, Antoine Yroni², François Montastruc³

Disponible sur internet le :
29 octobre 2018

1. Centre hospitalier universitaire, service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, 31000 Toulouse, France
2. Centre hospitalier universitaire, service de psychiatrie et psychologie médicale, 31000 Toulouse, France
3. Centre hospitalier universitaire, faculté de médecine, service de pharmacologie médicale et clinique, 31000 Toulouse, France

Correspondance :
François Montastruc, Service de pharmacologie médicale et clinique, faculté de médecine, 37, allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France.
francois.montastruc@univ-tlse3.fr

Anxiolytiques et hypnotiques : *les alternatives*

Hydroxyzine (ATARAX[®])

- **Antihistaminique H1**
- **Indications**
 - Manifestations mineures de l'anxiété
 - Troubles du sommeil chez l'enfant de + de 3 ans (deuxième intention)
- **Dose maximale journalière**
 - 2mg/kg/j jusqu'à 40kg
 - 100mg/j chez enfant >40kg
- **Effets indésirables**
 - Somnolence
 - Céphalées
 - Sécheresse buccale
 - Confusion
 - Tachycardie, hypotension
 - Allongement QT, torsade de pointe
 - Attention à l'association avec antipsychotiques



ECG

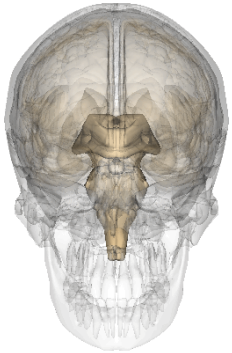
Alimémazine (THERALENE[®])

- **Phénothiazine + Antihistaminique H1**
- **Indications**
 - Insomnie occasionnelle et transitoire de l'enfant ≥ 3 ans
- **Posologie**
 - 0,25 à 0,5 mg/kg
- **Sirop** : 4,8% d'éthanol (alcool) (environ 4 mL de vin pour 10 mL de sirop)

TERCIAN[®] et IRS

Mélatonine : *modalités de prescription*

Du siège de l'âme au *jet-lag*



Troubles du sommeil de l'enfant dans lesquels vous souhaitez améliorer le « réglage » de l'horloge du sommeil (décalage de phase)

- Prescrire des gélules de mélatonine à effet immédiat
- Enfant : commencer par 1 mg, jusqu'à 2mg
- Adolescent : commencer par 2 mg, jusqu'à 3 mg
- Prendre 1 gélule immédiatement avant de se coucher
- Il peut lire 10-15 minutes avant d'éteindre, mais pas d'écran, pas de jeu excitant
- Obscurité et calme

Mélatonine : *remboursement*

Modalité de prescription pour obtenir un remboursement par la sécurité sociale

- Prescrire des gélules à 1 mg préparées par le pharmacien
- Écrire sur l'ordonnance : « *QSP 1 mois, préparation thérapeutique en l'absence d'équivalent thérapeutique remboursable* »
- Jusqu'à présent, le CIRCADIN® ne pouvait être utilisé dans cette indication car
 - il est à libération prolongée
 - il n'est pas non plus remboursé (et coute très cher)
- Les recommandations évoluent
 - Depuis juillet 2015 : CIRCADIN® 2 mg pris en charge dans les troubles du sommeil de l'enfant de 6 à 18 ans avec troubles neurodéveloppementaux (RTU, recommandation temporaire d'utilisation)

Plan

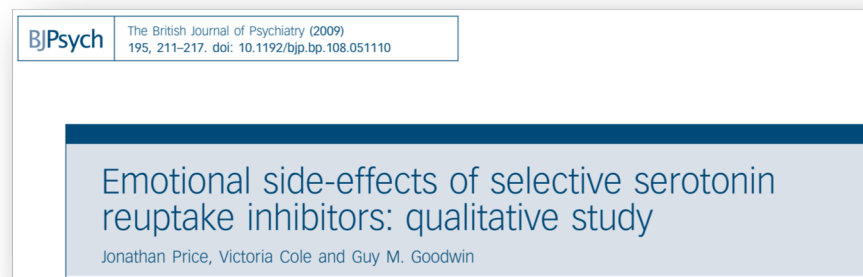
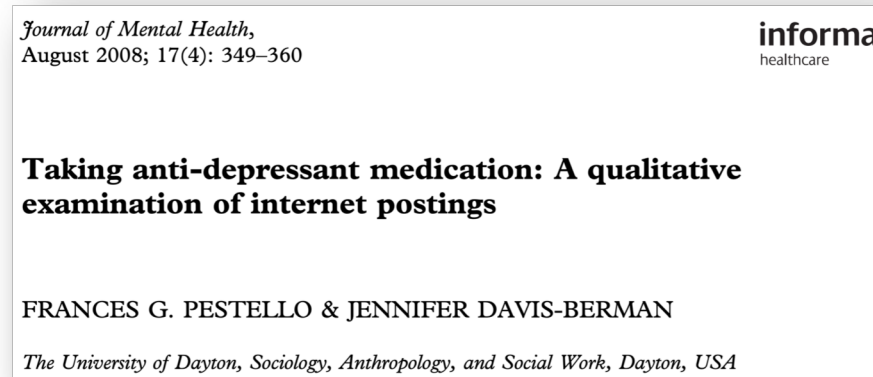
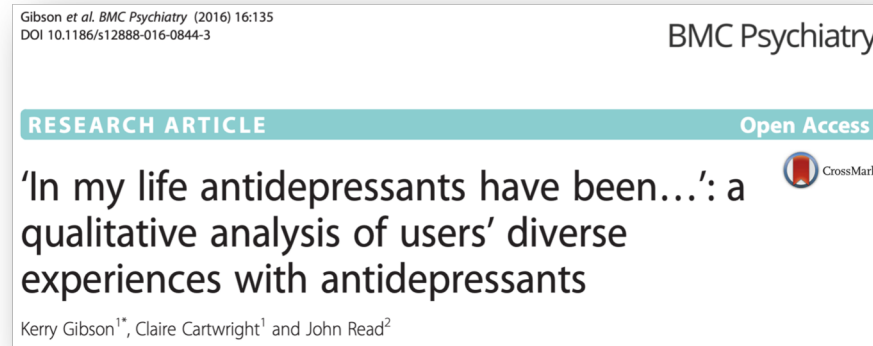
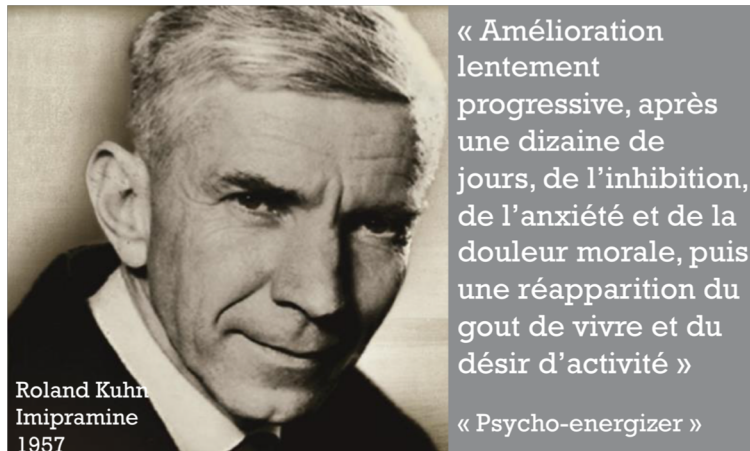
1. Rappels de psychopharmacologie pédiatrique
2. Principes généraux de la prescription
3. Données pharmaco-épidémiologiques
4. Idées clés par grandes classes
 - i. Psychostimulants
 - ii. Antidépresseurs et thymorégulateurs
 - iii. Antipsychotiques
 - iv. Anxiolytiques et hypnotiques
 - v. Mélatonine
5. La recherche en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent

Quelques pistes

- **Manque d'étude**
 - Essais cliniques
 - Molécules existantes
 - Nouvelles pistes : ocytocine et TSA (projet OT-DÉFI)
 - Populations spécifique
- **Complémentarité des approches**
 - Recherche fondamentale
 - Recherche clinique
 - Études populationnelle pharmaco-épidémiologique
- **Choix du bon outil en fonction de la question**
- **Nouvelles approches**
 - Recherche qualitative
 - Impact des nouvelles technologies



La nécessaire reconnaissance des approches qualitatives



Chez l'enfant et l'adolescent?

- Peu d'études
 - M1 Simon Barthez

Conclusion

- Manque d'études
- Mais il existe des indications, des recommandations, des travaux scientifiques et des modalités de surveillance à connaître
- La prescription nécessite un accompagnement de l'enfant et de sa famille
- Déclaration au CRPV et collaboration avec le Service de Pharmacologie



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Des enfants trop bruyants?
... une fin de journée difficile?
... un mari chiant?

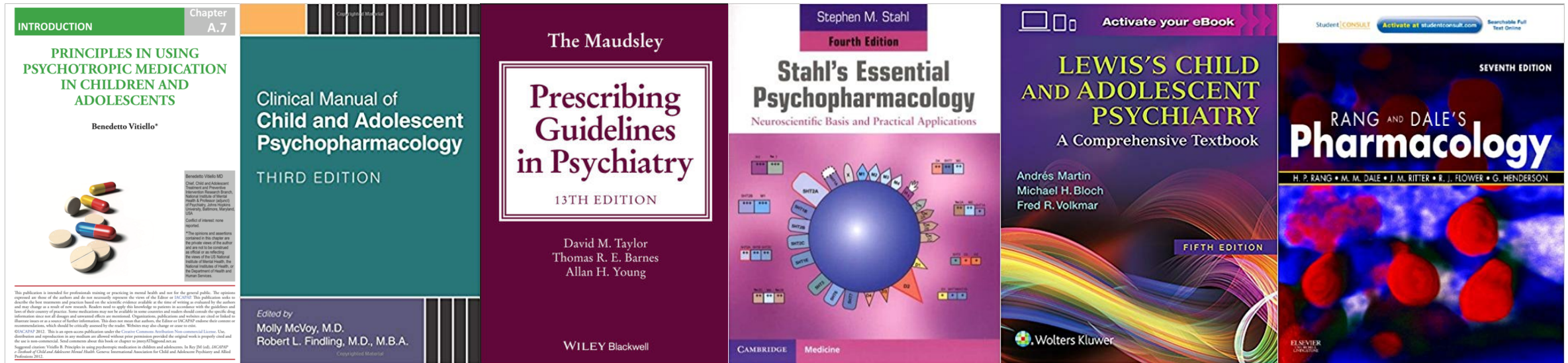
... ayez le reflexe

LEXOMIL
500
BIEN-ÊTRE ET CONFORT



Pour la tranquillité de toute la famille!

Bibliographie



Et pour approfondir...

Oct 2-5, 2019

Grand Hotel Baia Verde

Catania (Italy)

1° Residential course on assessment and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents

The European Society for Child and
Adolescent Psychiatry (ESCAP) supported
event

For further information: info@residentialcourse.com
www.residentialcourse.com



ESCAP