

PREMIÈRE PARTIE : MODULES TRANSDISCIPLINAIRES

**Module 11 : Synthèse clinique et thérapeutique. de la plainte du patient  
à la décision médicale. Urgences**

Objectif 176 - **PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES  
CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT**

Rédaction : V. VANTALON, S. MOUCHET, M.-C. MOUREN-SIMEONI

---

**Objectifs :**

*Connaître chez l'enfant et l'adolescent les indications, les règles de prescription et de surveillance des*

- *neuroleptiques*
- *antidépresseurs*
- *psychostimulants*
- *thymorégulateurs*
- *anxiolytiques et hypnotiques*

**Objectif 1. Indications, règles de prescription et de surveillance des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent**

Les produits disposant d'une AMM chez l'enfant sont référencés dans le Tableau III.

Les indications des neuroleptiques chez l'enfant sont larges. Certaines sont purement symptomatiques et transitoires, tels les états d'agitation aiguë non spécifiques et les comportements agressifs ou troubles des conduites où l'haloperidol (Haldol®) et, parmi les nouveaux agents neuroleptiques, la risperidone (Risperdal®) ont fait l'objet d'études contrôlées contre placebo (Aman et al. 2002). D'autres indications sont spécifiques et reposent également sur les résultats d'études contrôlées conduites en double aveugle contre placebo. C'est le cas dans :

- les tics chroniques et le syndrome de Gilles de la Tourette, pour l'haloperidol (Haldol®) et le pimozide (Orap®) et, pour les neuroleptiques de nouvelle génération, le sulpiride (Dogmatil®) et le tiapride (Tiapridal®). Quant à la risperidone, son efficacité est estimée à 50% des cas dans des études ouvertes.

- la schizophrénie précoce, pour l'halopéridol (Haldol®), et la loxapine (Loxapac®) avec un taux de réponse de 70% après six à huit semaines de traitement, sur les symptômes productifs et dissociatifs. Cependant, aucune étude de suivi à long terme n'a été développée dans ce trouble. Parmi les neuroleptiques de nouvelle génération, une possible efficacité de la risperidone est argumentée par quelques études ouvertes et publications de cas. Dans les schizophrénies résistantes, définies par l'échec de deux traitements neuroleptiques conduits chacun à dose efficace durant au moins trois mois, la supériorité de la clozapine (Leponex®) sur l'halopéridol est relevée dans une étude contrôlée en double aveugle [Kumra et coll. 1996]. Cependant, le nombre de sorties d'essai sous clozapine reste important du fait des effets indésirables invalidants.

**Tableau I. Neuroleptiques autorisés chez l'enfant et recommandations du Vidal ©.**

<b>Produit</b>	<b>Présentation autorisée</b>	<b>Posologie pour l'enfant</b>	<b>Indications pour l'enfant</b>
<b>Phénothiazines</b>			
Chlorpromazine [Largactil®]	> 3 ans : Sol. 4%, > 6 ans : cp 25, 100mg	> 3 ans : 1 à 5 mg/kg/j en 2-3 prises	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité .
Lévomépromazine [Nozinan®]	> 3 ans : Sol. 4%, > 6 ans : cp 2mg	> 3 ans: 0.5-2mg/kg/j	Traitement symptomatique de l'anxiété en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles.
Cyamémazine [Tercian®]	> 3 ans : Sol. 4%, > 6 ans : cp 25, 100mg	> 3 ans: 1-4 mg/kg/j	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité .
Thioridazine [Melleril®]	> 3 ans : Sol. 2 mg/ml > 6 ans : cp 10mg	> 3 ans: 0.5-3mg/kg/j	Troubles graves du comportement, notamment avec syndrome autistique
Propériciazine [Neuleptil®]	> 3 ans : Sol. 1% et à 4%	> 3ans: 0.1 à 0.5 mg/kg/j	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité .
<b>Thioxanthènes</b>			
Flupentixol [Fluanxol®]	> 5 ans: Sol. 4%	> 5 ans: dose initiale 2-5mg/j; dose moyenne: 25mg/j	Psychoses aiguës et chroniques des états d'excitation et d'agitation psychomotrice
<b>Butyrophénones</b>			
Pipampérone [Dipipéron®]	> 5 ans: Sol. 4%	10 mg/an d'âge/j dose initiale: 10 mg/j soit 5gttes/j, paliers de 10mg/j	Etats d'agressivité d'origines diverses, traitement de relais des psychoses chroniques
Halopéridol [Haldol®]	> 3 ans: Sol. 0,5 mg/ml, 2 mg/ml	De 3-12 ans: 0,05-0,075 mg/kg/j en 2-3 prises > 12 ans: Anxiété : 15 gtes X 3/j Maladie des tics : 6-15 mg/j Etats psychotiques >5 ans: 20 mg/j max. 3 -5 ans: 10 mg/j max.	Traitement symptomatique de l'anxiété en cas d'inefficacité des traitements habituels; Maladie des tics, chorée Etats psychotiques aigus et chroniques
<b>Diphénylbutylpipéridine</b>			

Pimozide [Orap ®]	> 6 ans: cp 1mg	> 6 ans: 1-3mg/j	Etats d'agressivité et comportements automutilateurs chez l'enfant de plus de 6 ans
<b>Benzamides substitués</b>			
Sulpiride [Dogmatil ®, Synédil ®, Aiglonyl®]	Enfant :sol. à 5mg/ml > 6 ans: gel à 50mg	Enfant : 5 à 10mg/kg/j La prescription de la solution avant 6 ans doit être réservée à des situations exceptionnelles en milieu spécialisé.	Troubles graves du comportement, notamment avec syndromes autistiques.
Tiapride [Tiapridal®, Equilium®, Tiapride®, Clemental® ]	> 3 ans : sol. 5mg/goutte > 6 ans: cp à 100mg	mouvements anormaux : 3-6 mg/kg/j troubles du comportements : 50 mg 2 à 3 fois/j	Mouvements anormaux de type choréïques. Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité

- les troubles autistiques, où les comportements d'automutilations, d'agitation et d'agressivité ont été l'une des premières indications des neuroleptiques conventionnels (surtout l'haloperidol), argumentée par plusieurs études contrôlées contre placebo. Les neuroleptiques de nouvelle génération, avec de petites doses de risperidone, ont fait la preuve de leur efficacité dans des études contrôlées conduites dans cette indication (McCracken et al. 2002).

### Règles de prescription et de surveillance

En France, seuls certains neuroleptiques conventionnels ont l'A.M.M. pour les moins de 15 ans. Parmi les neuroleptiques atypiques, seuls le sulpiride et le tiapride disposent d'une A.M.M. chez l'enfant (Tableau I).

Dans certaines indications, des schémas thérapeutiques ont été développés, à partir d'essais thérapeutiques publiés (Tableau II).

**Tableau II- Proposition de schéma thérapeutique d'un traitement neuroleptique conventionnel chez l'enfant et l'adolescent (d'après Rosenberg et al. 1994)**

Indication	Molécules	Dose initiale		Posologie maximale	
		Enfant	Adolescent	Enfant	Adolescent
Schizophrénie	haloperidol	0.01-0.05mg/kg/j en 2-3 prises	0.5 mg X 2/j	15 mg/j	15mg/j
Sd de Gilles de la Tourette	haloperidol pimozide	idem	idem	0.05-0.075mg/kg/j ou 3mg/j	0.2mg/kg/j ou 10mg/j
Autisme, Trouble Envahissant du Développement	haloperidol pimozide			0.25-4 mg/j ou 0.02-0.2mg/kg/j	1-9 mg/j

**Les contre-indications** relatives des neuroleptiques sont liées aux effets secondaires de certains produits: antécédent d'agranulocytose toxique, hypersensibilité connue au produit, grossesse, porphyrie. Certaines molécules ont des contre-indications supplémentaires particulières: phéochromocytome pour les benzamides, bradycardie et hypokaliémie pour le sultopride, insuffisances hépatiques ou rénales graves pour le zuclopenthixol, préexistence d'un allongement de l'espace QT ou d'une arythmie ventriculaire pour le pimozide. La clozapine est, quant à elle, également contre-indiquée dans les antécédents de granulopénie, d'agranulocytose iatrogène, d'hémopathie et d'affection hépatique ou rénale sévère.

**Les effets secondaires** les plus fréquents et les plus souvent relevés avec les neuroleptiques conventionnels sont neurovégétatifs, anticholinergiques périphériques, une sédation, une somnolence, une prise de poids, une hyperprolactinémie associée ou non à une galactorrhée et, chez la fille, à une aménorrhée, des symptômes extra-pyramidaux (pseudo-parkinsonisme, dystonie aiguë, akathisie, dyskinésie tardive) et un abaissement du seuil épileptogène qui nécessite, chez les sujets épileptiques, un contrôle de l'équilibre du traitement antiépileptique préalable à l'administration de tout neuroleptique. Des réactions de photosensibilisation, prévenues par une non-exposition solaire, sont fréquentes avec les phénothiazines..

Plus spécifique à l'enfant et l'adolescent, le retentissement sur les apprentissages est relevé pour l'ensemble des neuroleptiques conventionnels prescrits au long cours. Des études en double aveugle contre placebo retrouvent, dans ces tranches d'âge et avec des doses maximales d'haloperidol, une altération significative de la mémoire à court terme, des capacités de planification et des compétences verbales.

Parmi les effets secondaires plus exceptionnels on peut citer :

- Des réactions immuno-allergiques avec rash cutanés, hépatites cytolytiques, agranulocytose, surtout avec la clozapine.
- Certains effets cardiotoxiques, potentiellement graves, ont été décrits sous le terme de syndrome du QT long, chez des patients traités par neuroleptiques, et notamment par thioridazine (Melleril®). La prescription jusqu'alors fréquente de la thioridazine chez l'enfant doit être réévaluée et impose des règles étroites de surveillance cardio-vasculaire et électrocardiographique.
- Le syndrome malin des neuroleptiques a été décrit chez l'enfant. Il implique l'ensemble des neuroleptiques conventionnels et impose la recherche étiologique de toute fièvre.

**Les règles de surveillance** pour les neuroleptiques disposant d'une AMM chez l'enfant ont peu de particularités par rapport à l'adulte: Avant traitement, l'examen clinique comprend la mesure du poids, de la taille, du pouls, de la tension artérielle et l'inventaire des tics et des mouvements anormaux préexistants. Un bilan hépato-cellulaire, une numération formule sanguine, un électrocardiogramme et un dosage initial des CPK sont également recommandés. L'apparition de mouvements anormaux, la mesure du pouls et de la tension artérielle doivent être surveillés. Une NFS, un bilan hépato-cellulaire et un dosage des CPK sont recommandés tous les six mois. Un ECG doit accompagner toute modification de posologie, notamment avec la thioridazine (Rosenberg et coll. 1994).

## **Objectif 2. Indications, règles de prescription et de surveillance des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent**

Si les médicaments tricycliques constituent la classe d'antidépresseurs la plus ancienne, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), plus spécifiques et mieux tolérés, ont récemment fait l'objet chez l'enfant et l'adolescent d'essais thérapeutiques contrôlés, en double aveugle contre placebo, aux résultats très positifs.

En France, les autorisations de mise sur le marché (A.M.M.) pour ces molécules restent limitées chez l'enfant et l'adolescent : la clomipramine (Anafranil ®), l'amitryptiline (Laroxyl ®) et l'imipramine (Tofranil ®) disposent d'une A.M.M. à partir de 6 ans pour l'énurésie fonctionnelle de l'enfant, l'amitryptiline (Laroxyl ®) , avant 15 ans, pour les troubles dépressifs de l'enfant, et, depuis peu, la sertraline (Zoloft ®), à partir de 6 ans, pour le trouble obsessionnel-compulsif.

### **Les indications établies des antidépresseurs sont :**

- Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) de l'enfant et de l'adolescent, où la clomipramine (Anafranil ®) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, fluoxétine (Prozac ®) et sertraline (Zoloft ®) sont les traitements de première intention avec une efficacité étayée par des études contrôlées contre placebo en double aveugle (Flament et coll. 1985, March et coll. 1998).

- Le trouble dépressif majeur de l'enfant et de l'adolescent, où l'efficacité des ISRS, fluoxétine (Prozac ®) (Emslie et coll. 1997) et paroxétine (Deroxat ®) (Keller et coll. 2001) a récemment été mise en évidence dans des études contrôlées, en double aveugle contre placebo . En revanche, les tricycliques n'ont pas fait preuve de leur efficacité par rapport au placebo.. **De ce fait, les ISRS représentent le traitement médicamenteux de première intention dans la dépression de l'enfant.**

- L'énurésie fonctionnelle, indication la plus ancienne et la plus validée des tricycliques, bien que, du fait d'un taux de rechutes important à l'arrêt et de la toxicité potentielle des tricycliques, il s'agisse d'un traitement de seconde intention.

- Le trouble hyperactivité avec déficit de l'attention, où les tricycliques constituent un traitement médicamenteux de seconde intention, du fait de l'inefficacité des psychostimulants dans 30% des cas. Leur effet s'associe à une sédation fréquente, à une moindre tolérance et à une efficacité moins nette et durable qu'avec les psychostimulants.

- Les troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent, notamment le trouble angoisse de séparation avec ou sans phobie scolaire, le trouble panique, l'anxiété généralisée et le mutisme électif semblent des indications probables des tricycliques et des ISRS mais elles n'ont pas été étayées par des études contrôlées .

### **Les règles de prescription et de surveillance des ISRS**

Les ISRS sont en général beaucoup mieux tolérés que les tricycliques et leur usage est recommandé en première intention du fait de l'innocuité des surdosages et de l'absence de risque cardiovasculaire. En France, seule la sertraline (Zoloft ®), dispose d'une A.M.M pour les moins de 15 ans, dans le TOC. Une dose initiale faible, 50 mg/j et une augmentation progressive des doses sont préconisées jusqu'à une posologie efficace de 200 mg/j, maintenue durant 10 à 12 semaines, pour juger de son action. A l'exception de la fluoxétine, dont la demi-vie longue autorise un arrêt brutal, il est conseillé d'interrompre progressivement un traitement par ISRS afin d'éviter un éventuel syndrome de sevrage.

Les contre-indications des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comportent la grossesse, les réactions d'hypersensibilité allergique connues à ces familles chimiques, un traitement en cours avec les IMAO. Les contre-indications relatives, telles que les maladies hépatiques, nécessitent une surveillance particulière et l'évaluation des risques encourus par rapport aux bénéfices attendus.

Les effets secondaires des ISRS les plus fréquents chez les enfants et adolescents sont des troubles gastro-intestinaux transitoires (nausées, diarrhées, dyspepsie 30 % des cas), une perte de poids et d'appétit modérées (perte aux alentours de 5 % du poids du corps), une irritabilité et insomnie (20 à 40 % des cas) une sédation et augmentation de l'activité de rêve, une impatience motrice / akathisie (45 % des cas), une sécheresse de bouche (40 % des cas), des céphalées. Parmi les effets occasionnels, touchant seulement un petit nombre de cas, on citera une sensation subjective d'excitation pouvant aller jusqu'à la manie induite, les rash et réactions allergiques, les crises d'épilepsie provoquées (pourcentage comparable à celui des autres antidépresseurs), une chute transitoire des cheveux. Parmi les effets exceptionnels mais potentiellement graves, le syndrome sérotoninergique, les troubles de l'hémostase par action sur les récepteurs sérotoninergiques plaquettaires et les risques d'accumulation de concentrations toxiques par inhibition du métabolisme, en cas de combinaison médicamenteuse, ont récemment été soulignés et justifient l'arrêt immédiat du traitement.

Le bilan pré-thérapeutique des ISRS nécessite un examen somatique avec mesure du poids, de la taille, du pouls et de la tension artérielle et un bilan biologique des fonctions hépatiques. La surveillance en cours de traitement est réduite à celle des mouvements anormaux, de l'hypomanie/manie, du poids et de la taille lors de chacune des consultations.

**Les règles de prescription des tricycliques** sont basées sur l'expérience clinique mais aussi, chez l'enfant et l'adolescent, sur la mesure régulière des taux plasmatiques, permettant le maintien de la fourchette thérapeutique, la surveillance des effets secondaires et la prévention des accidents graves puisque ces effets sont liés aux taux. Les tricycliques choisis (le plus prescrit étant la clomipramine Anafranil®) sont progressivement augmentés par paliers hebdomadaires de 1 à 3-4 mg/kg/j (doses de routine), sans dépasser 5 mg/kg/j. Au bout de sept jours de traitement présumé efficace, on effectue un premier dosage plasmatique permettant d'adapter la posologie. Chez l'enfant, il est préférable de multiplier par deux ou trois le nombre des prises pour éviter les pics plasmatiques et les effets secondaires correspondants. Chez l'adolescent, on peut employer, de façon plus classique, une à deux prises par jour.

Les contre-indications à l'emploi des tricycliques sont rares : la grossesse, les réactions d'hypersensibilité allergique connues à ces familles chimiques, un traitement en cours avec les IMAO. Des précautions sont à observer en cas d'anomalies de la conduction cardiaque, d'épilepsie mal équilibrée, de diabète insulino-dépendant, de terrain sensible aux effets anticholinergiques (glaucome à angle fermé) et de dysfonction thyroïdienne (du fait de l'induction possible d'arythmies cardiaques).

Les effets indésirables sont comparables à ceux de l'adulte, effets anticholinergiques centraux (sommolence diurne, asthénie) et périphériques (sécheresse de la bouche, constipation), variations pondérales (prise ou, plus rarement, perte de poids) et retentissement cardio-vasculaire, mineur et asymptomatique lorsque la posologie est modérée (pouls < 110/minute, hypotension orthostatique, légère augmentation de la tension artérielle surtout diastolique et à l'ECG, légère augmentation de l'intervalle PR et élargissement du complexe QRS sont les plus fréquents). Certains effets cardiotoxiques, exceptionnels mais potentiellement graves, ont été décrits sous le terme de "syndrome du QT long", à partir de cas de mort subite chez des enfants traités par désipramine. Dans ces observations, la responsabilité de la désipramine n'a pas été prouvée, mais des règles étroites de surveillance cardio-vasculaires et électrocardiographiques s'imposent depuis lors, pour la prescription de tricycliques chez l'enfant. Des guides de surveillance des paramètres cardio-vasculaires du traitement par tricycliques chez l'enfant et l'adolescent codifient les situations de réduction ou suspension de la thérapeutique (Tableau III).

Avant traitement, les patients doivent avoir un examen somatique comportant la mesure du poids, de la taille, du pouls, de la tension artérielle et l'inventaire des tics et des mouvements anormaux préexistants. Un ECG est nécessaire pour déceler une anomalie de la conduction, de même qu'une enquête soigneuse sur les antécédents familiaux d'atteintes cardiaques ou de mort subite (une consultation en cardiologie est donc souhaitable).

Les fonctions hépatiques seront également explorées. Chez les adolescents, on s'informe de la prise de contraceptifs, des risques d'une grossesse en cours et d'une toxicomanie éventuelle. Sous traitement, il est recommandé, avec les tricycliques, de surveiller le pouls, la tension artérielle, l'ECG à chaque augmentation de dose, ainsi qu'à l'état d'équilibre. Durant la phase de routine du traitement, il faut mesurer le pouls et la tension artérielle. Tous les trois mois, il est préconisé de contrôler l'ECG, le poids et la taille.

**Tableau III- Guide de surveillance cardio-vasculaire d'un traitement par tricycliques chez l'enfant et l'adolescent (d'après Rosenberg et coll., 1994)**

INDICES CARDIO- VASCULAIRES	ENFANTS ≤ 10 ANS	ENFANTS >10 ANS
Rythme cardiaque au repos	≤ 110 battements/minute	≤ 100 battements/minute
Tension artérielle au repos	≤14/9 ou ≤ 13/8,5 durant la moitié du temps sur 3 semaines	≤ 15/9,5 ou ≤ 14/8,5 durant la moitié du temps sur 3 semaines
Intervalle PR	≤ 0,181	≤ 0,20s
Intervalle QRS	≤ 0,12s ; ou ≤ 50 % de l'état de base	≤ 0,12s ; ou ≤ 50 % de l'état de base
Intervalle QT <sub>c</sub>	≤ 0,48s	≤ 0,48s

### **Objectif 3. Indications, règles de prescription et de surveillance des psychostimulants**

Avec plus de 900 publications depuis 1983, les psychostimulants sont les psychotropes les mieux documentés en psychopharmacologie de l'enfant. Ils restent peu employés en France, en dépit d'une autorisation de mise sur le marché obtenue en 1995 pour le méthylphénidate (Ritaline®). L'indication essentielle en est le Trouble hyperactivité avec déficit attentionnel chez l'enfant de plus de 6 ans. L'efficacité sur le déficit de l'attention, l'hyperactivité et l'impulsivité est d'environ 70% dans les nombreuses études contrôlées réalisées, elle s'associe à un effet favorable sur les apprentissages, les relations de l'enfant avec sa famille et ses pairs, ainsi que sur l'estime de soi du patient.

Figurant au tableau des stupéfiants, le méthylphénidate (Ritaline®) est prescrit sur une ordonnance sécurisée pour une durée de 28 jours renouvelables. La délivrance initiale doit être hospitalière et réservée aux services spécialisés de Psychiatrie, Neurologie et Pédiatrie. Elle est valide pour un an seulement. Durant la période intermédiaire, l'ordonnance initiale est renouvelable par tout médecin, pour 28 jours, sans modification des doses indiquées. La délivrance requiert la présentation de la prescription hospitalière ou de celle du médecin traitant, accompagnée de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.

Après une prise orale, l'effet clinique du méthylphénidate (Ritaline®) est rapide (après 30 à 45 minutes), et dure près de quatre heures. En France, dans l'attente de la mise sur le marché d'une forme à libération prolongée, la prescription de méthylphénidate (Ritaline®) doit être fractionnée en deux ou trois prises quotidiennes (matin, midi et éventuellement 16h00). La dose optimale de méthylphénidate (comprimés sécables à 10 mg) se situerait entre 0,5 et 1 mg/kg/j (en pratique de 10 à 60 mg/j).

Les contre-indications du méthylphénidate sont rares : glaucome, arythmie cardiaque, angor, hyperthyroïdie, traitement en cours ou dans les 14 jours précédents par inhibiteurs de la monoamine-oxydase non sélectif (nialamide et iproniazide) du fait de la potentialisation de l'effet hypertensif, manifestations psychotiques et anxieuses sévères, et les femmes en âge de procréer, sans contraception efficace ou en cas d'allaitement.

Certaines situations cliniques nécessitent des "précautions d'emploi" : l'épilepsie associée à une hyperactivité réclame une équilibration préalable du traitement antiépileptique et une surveillance des taux sanguins. Les cas d'adolescents hyperactifs ayant une histoire personnelle d'abus de substances psycho-actives ou risquant de détourner les psychostimulants de leur usage thérapeutique figurent également dans les précautions d'emploi. Quant à l'effet aggravant du méthylphénidate sur des tics ou une Maladie de Gilles de la Tourette associée, il est très discuté, mais semble une réalité dans certains cas.

La tolérance est bonne quelle que soit la tranche d'âge. Les effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes de début de traitement, le plus souvent transitoires, comme l'insomnie d'endormissement, la diminution de l'appétit, l'amaigrissement et l'irritabilité. Les autres effets sont plus rares : tachycardie et hypertension artérielle réversibles, survenue ou majoration des tics chez un enfant porteur d'un syndrome de Gilles de la Tourette, psychose aiguë amphétaminique réversible, dysphorie. Un ralentissement de croissance, initialement invoqué, ne serait pas lié directement aux psychostimulants et l'intérêt des fenêtres thérapeutiques régulières pour y pallier est actuellement remis en question. Aux doses prescrites, aucun cas de dépendance au méthylphénidate n'a été rapporté chez des adolescents traités pour hyperactivité et le produit n'a pas de retentissement cardio-vasculaire significatif.

Les règles de surveillance sont simples, essentiellement cliniques. A chaque consultation doivent être évalués les tics, les mouvements anormaux, le poids et tous les 3-4 mois, la taille. La compliance et l'adhésion des parents et de l'enfant au traitement sont à évaluer périodiquement.

#### **Objectif 4. Indications, règles de prescription et de surveillance des thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent**

En France, bien qu'ils soient largement prescrits chez l'adulte, les thymorégulateurs (gluconate de lithium (Neurolithium®) ou carbonate de lithium (Téralithe®), carbamazépine (Tégrétole®), valproate de sodium (Dépakine®), valpromide (Dépamide®) et divalproate (Dépakote®)), n'ont pas d'A.M.M. psychiatrique avant 15 ans. Seuls la carbamazépine et le valproate de sodium, connus et autorisés pour leurs propriétés antiépileptiques, disposent d'une A.M.M. chez l'enfant.

Cependant, plusieurs publications méthodologiquement bien conduites montrent l'intérêt de certaines molécules chez l'enfant et l'adolescent. L'efficacité du carbonate de lithium dans le trouble des conduites de l'enfant est, en effet, solidement argumentée par plusieurs études contrôlées en double aveugle contre placebo (Malone et coll. 2000). En revanche, ni le traitement curatif des épisodes thymiques du trouble bipolaire, ni le traitement préventif, par le carbonate de lithium, la carbamazépine ou le divalproex de sodium n'ont fait l'objet d'études contrôlées contre placebo chez l'enfant ou l'adolescent. La prescription du lithium à l'adolescence en aigu dans le traitement des épisodes maniaques et en chronique dans la prévention des troubles bipolaires, ne repose que sur une analogie avec la littérature publiée chez l'adulte et nécessite encore d'être documentée.

En France, le lithium n'a pas d'autorisation de mise sur le marché avant l'âge de 16 ans. En pratique, la posologie est fixée, comme chez l'adulte, en fonction des taux plasmatiques.

Le lithium est contre-indiqué dans l'insuffisance rénale et lors de déplétions hydro-sodées (régime désodé ou hyposodé, traitement diurétique). Les atteintes cardiaques (trouble de la conduction sino-auriculaire) et thyroïdiennes constituent des contre-indications relatives au lithium qui justifient une adaptation posologique en fonction de leur stabilité.

Enfin, une des questions importantes posées par l'emploi du lithium chez les adolescents est le risque de grossesse, car l'effet tératogène du lithium est démontré.

Les effets secondaires les plus fréquents du lithium sont les troubles gastro-intestinaux, un tremblement fin des extrémités ou une hyperleucocytose.. Plus rarement, on relève un syndrome polyuro-polydipsique, des œdèmes, une augmentation du poids, de l'acné et exceptionnellement une perte des cheveux. A long terme, des dysthyroïdies peuvent survenir. Des augmentations isolées de la TSH, liées à un blocage par le lithium de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, sont fréquentes et n'entraînent pas nécessairement de traitement particulier. Dans certains cas, une véritable hypothyroïdie périphérique peut s'installer. L'intoxication hyperlithémique constitue une urgence médicale.

En pratique, le bilan pré-thérapeutique doit comporter, comme chez l'adulte: hémogramme, ionogramme sanguin, dosage de la créatininémie, T4, TSH, -HCG et ECG. En cas d'épilepsie, une surveillance EEG régulière est nécessaire. La posologie est fixée, comme chez l'adulte, en fonction des taux plasmatiques. Compte-tenu de la demi-vie du lithium, il est nécessaire de reconstrôler la lithiémie 5 jours en moyenne après les modifications de posologie. Puis, après obtention d'une lithiémie efficace, le dosage est contrôlé tous les 15 jours au cours des 2 premiers mois. La surveillance au long cours comporte le contrôle de la lithiémie (dosage mensuels puis tous les trois mois), des fonctions rénale et thyroïdienne et de la croissance, du fait de possibles interférences entre lithium et métabolisme calcique.

### **Objectif 5. Indications, règles de prescription et de surveillance des anxiolytiques et hypnotiques chez l'enfant et l'adolescent**

Parmi les anxiolytiques qui disposent d'une AMM chez l'enfant et l'adolescent, trois familles sont principalement prescrites (Tableau IV): les neuroleptiques sédatifs, les benzodiazépines (BZD) et les antihistaminiques (hydroxyzine, Atarax ®). Les carbamates, malgré une A.M.M. chez l'enfant pour le méprobamate (Equanil®), sont rarement employés du fait de leur mauvaise tolérance.

Les hypnotiques disposant d'une A.M.M. chez l'enfant sont essentiellement benzodiazépiniques (Tableau IV). Seuls la niaprazine (Nopron®) et l'alimémazine (Théralène®), hypnotiques non benzodiazépiniques et dérivés de la phénothiazine, disposent également d'une A.M.M. à partir de 3 ans.

Malgré leurs AMM anciennes, les anxiolytiques benzodiazépiniques ont peu d'indications psychiatriques établies chez l'enfant et l'adolescent: il s'agit uniquement des troubles du sommeil à type de trouble de l'endormissement, de terreurs nocturnes (diazépam (Valium®), clobazam (Urbanyl®)) et de somnambulisme. De plus, l'action hypnotique des benzodiazépines, comme des antihistaminiques, n'a pas été étudiée de manière approfondie, chez l'enfant et l'adolescent, malgré leur large prescription.

Dans les troubles anxieux (attaque de panique, refus scolaire, anxiété de séparation, anxiété généralisée), aucune indication n'a pu être établie. Les études contrôlées en double aveugle contre placebo conduites dans le refus scolaire (alprazolam et clonazepam) et dans l'anxiété généralisée (alprazolam) chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas montré de différence significative avec le placebo. Seul le clonazepam a montré sa supériorité sur le placebo dans le trouble panique de l'adolescent, dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, de faible effectif.

L'usage des anxiolytiques et des hypnotiques chez l'enfant et l'adolescent est donc peu documenté et ne repose que sur des bases empiriques. Il n'existe pas plus, à l'heure actuelle, de données précises concernant leurs règles de prescription, à l'exception d'une restriction légale de la durée de prescription : 12 semaines maximum pour un anxiolytique benzodiazépinique et 4 semaines pour un hypnotique. Ainsi, la prescription des tranquillisants chez l'enfant et l'adolescent ne peut être recommandée du fait de l'absence d'étude contrôlée documentant indications et tolérance.

Les contre-indications absolues des BZD sont identiques à tous les âges de la vie : hypersensibilité connue au produit, insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil et myasthénie. Les insuffisances hépatiques et rénales constituent des contre-indications relatives.

La sédation est l'effet secondaire le plus fréquent des BZD, qu'il s'agisse d'un traitement anxiolytique ou hypnotique. Cet effet est proportionnel aux doses et peut se trouver amplifié du fait d'interactions avec d'autres sédatifs du système nerveux central. Chez l'enfant et l'adolescent notamment, elle peut altérer les performances scolaires. Des réactions paradoxales à type de désinhibition, de troubles du caractère et d'actes impulsifs, agressifs, voire médico-légaux ont été décrits. Chez l'enfant et l'adolescent, la fréquence de ces réactions est estimée à 10-23% selon les études. Plus rarement, des syndromes confusionnels et des manifestations hallucinatoires ont été décrites chez l'enfant avec des BZD à demi-vie courte. Les phénomènes de dépendance représentent un problème majeur posé par la prescription de BZD qui a récemment conduit à en limiter la durée légale de prescription. Les surdosages sont caractérisés par un état ébrié, une somnolence, une confusion, un coma avec bradycardie, rarement une dépression respiratoire.

L'hydroxyzine [Atarax®] a généralement peu d'effets secondaires hormis une sédation excessive et des manifestations anticholinergiques (bouche sèche, constipation, rétention urinaire, trouble de l'accommodation, syndrome confusionnel). En revanche, les dérivés de la phénothiazine (niaprazine Nopron®, alimémazine Théralène®), ont les effets secondaires des neuroleptiques. De plus, leur usage chez les enfants de moins de 12 mois ayant un risque d'apnée est déconseillé du fait d'un rôle hypothétique dans la mort subite du nourrisson.

**Tableau IV. Anxiolytiques et hypnotiques autorisés chez l'enfant et recommandations du Vidal©**

<b>Produit</b>	<b>Présentation</b>	<b>Posologie et limites légales d'âge</b>
<b>Benzodiazépines</b>		
<b>Demi-vie longue</b>		
Clorazepam [Tranxène®]	gel à 5mg, inj 50 et 20 mg	Enfant > 6 ans : 0,5 mg/kg/j en 2-3 prises
Clonazepam [Rivotril®]	cp 2mg, sol 2.5 mg/ml, inj 1 mg/ml	Enfant : 0,1 mg/kg/j
Prazepam [Lysanxia®]	Sol buv 15 mg/ml	Enfant > 6 ans : 5 -15 mg, 10 - 30 gtes en X prises
Diazepam [Valium®]	cp 2, 5, 10 mg	Enfant > 6 ans : 0,5 mg/kg/j en 2-3 prises
Clobazam [Urbanyl®]	gel 5mg, cp 10, 20mg	Enfant > 6 ans : 1 mg/kg/j "
<b>Demi-vie intermédiaire</b>		
Alprazolam [Xanax®]	cp 0.25; 0.5 mg	Enfant > 6 ans : 1/2 posologie moyenne de l'adulte
Bromazepam [Anyrex® , Lexomil®]	cp à 3, 6mg	Enfant > 6 ans : 1/2 posologie moyenne de l'adulte
Lorazepam [Equitam®, Temesta®]	cp à 1mg	Enfant > 6 ans : 1/2 posologie moyenne de l'adulte
Oxazepam [Seresta®]	cp à 10 mg	Enfant > 6 ans : 1/2 posologie moyenne de l'adulte
Tofisopam (Sériel®)	cp à 50 mg	Enfant > 6 ans : 1 à 2 mg/j
<b>Hypnotiques</b>		
Estazolam (nuctalon®)	cp 2mg	
<b>Anxiolytiques non benzodiazépiniques</b>		
Meprobamate (Equanil® )	cp 200, 250mg	Enfant : 20 mg/kg/j en 2-4 prises
Hydroxyzine (Atarax®)	cp 25 mg, sirop, inj IM 100mg/2ml	Enfant : 1 mg/kg/j

**Hypnotiques non****benzodiazépiniques**

Niaprazine [nopron®]	Sirop 15mg/5ml	Enfant > 3 ans : 1 mg/kg/j en 1 prise le soir
Alimémazine [ théralène®]	cp 5 mg, sol 40 mg/ml	Enfant > 3 ans : 0.25-0.5 mg/kg/j en 1 prise le soir

**Références bibliographiques :**

- AMAN MG, DE SMEDT G, DERIVAN A, LYONS B, FINDLING RL. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002, 159(8) : 1337-46
- EMSLIE GJ, RUSH J, WEINBERG WA, KOWATCH RA, HUGHES CW, CARMODY T, RINTELMANN J. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1031-1037.
- FLAMENT MF, RAPOPORT JL, BERG CL, SEERY W, KILTS C, MELLSTRÖM B ET AL. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 977-983.
- KELLER MB, RYAN ND, STROBER M, KLEIN RG, KUTCHER SP, BIRMAHER B, HAGINO OR et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression : a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001, 40 (7): 762-72
- KUMRA S, FRAZIER JA, JACOBSEN LK, MCKENNA K, GORDON CT, LENANE MC et al. Childhood onset schizophrenia: a double blind clozapine haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1090-1097.
- MALONE RP, DELANEY MA, LUEBBERT JF, CATER J, CAMPBELL M. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(7):649-54
- MARCH JS, BIEDERMAN J, WOLKOW R, SAFFERMAN A, MARDEKIAN J, COOK EH, CUTLER NR, DOMINGUEZ R, FERGUSON J, MULLER B, RIESENBERG R, ROSENTHAL M, SALLEE FR, WAGNER KD, STEINER H. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 25;280(20): 1752-6
- MCCRACKEN JT, MCGOUGH J, SHAH B, CRONIN P, AMAN MG, ARNOLD LE and al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N England J Med* 20021 ;347 (5) :314-21

**Pour en savoir plus :**

ROSENBERG D, HOLTTUM J, GERSHON S. Textbook of pharmacothérapie for child and adolescent psychiatric disorders. Brunner/Mazel Publishers, New York 1994.

VANTALON V, LECENDREUX M, MOUREN-SIMEONI MC. Indications des médicaments psychotropes chez l'enfant. *Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier, SAS, Paris), Psychiatrie, 37-209-A-10, 1999, 10p.*

VANTALON V, MOUREN-SIMEONI MC. Médicaments psychotropes chez l'enfant: règles de prescription et tolérance. *Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier, SAS, Paris), Psychiatrie/Pédopsychiatrie, 37-218-A-30, 2001, 15p.*