

**Les psychotropes chez l'adolescent :  
Etude des prescriptions au Centre de Crise pour  
Adolescents du CH Charles Perrens  
et documentation du hors AMM**

MEMOIRE DE DIPLÔME D'ETUDES SUPERIEURES

tenant lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 11 octobre 2013

par

**Adeline EGRON**

née le 16 février 1984, à VANNES (56)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mr le Professeur Gérard LACHÂTRE .....Président  
Mme le Docteur Emmanuelle QUEUILLE ..... Directeur  
Mme le Docteur Adeline KOMPE-TCHAMGOUE ..... Juge  
Mme le Professeur Marine AULOIS-GRIOT ..... Juge  
Mr le Docteur Jean GRELLET ..... Juge  
Mme le Docteur Delphine MALET ..... Membre invité



**UNIVERSITE DE LIMOGES****Faculté de Pharmacie**

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**Les psychotropes chez l'adolescent :  
Etude des prescriptions au Centre de Crise pour  
Adolescents du CH Charles Perrens  
et documentation du hors AMM**

MEMOIRE DE DIPLÔME D'ETUDES SUPERIEURES

tenant lieu de

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le (jour mois année)

par

**Adeline EGRON**

née le 16 février 1984, à VANNES (56)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mr le Professeur Gérard LACHÂTRE .....Président  
Mme le Docteur Emmanuelle QUEUILLE ..... Directeur  
Mme le Docteur Adeline KOMPE-TCHAMGOUE ..... Juge  
Mme le Professeur Marine AULOIS-GRIOT ..... Juge  
Mr le Docteur Jean GRELLET ..... Juge  
Mme le Docteur Delphine MALET ..... Membre invité

**DOYEN DE LA FACULTE** : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

**1<sup>er</sup> VICE-DOYEN** : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

**2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN** : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS** :

|  |   |
|--|---|
| <b>BENEYTOU</b> Jean-Louis                                 | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>BOTINEAU</b> Michel                                     | BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE                     |
| <b>BROSSARD</b> Claude                                     | PHARMACOTECHNIE                               |
| <b>BUXERAUD</b> Jacques                                    | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>CARDOT</b> Philippe                                     | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>DELAGE</b> Christiane                                   | CHIMIE GENERALE ET MINERALE                   |
| <b>DESMOULIERE</b> Alexis                                  | PHYSIOLOGIE                                   |
| <b>DREYFUSS</b> Gilles                                     | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE       |
| <b>DUROUX</b> Jean-Luc                                     | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| <b>MAMBU</b> Lengo   | PHARMACOGNOSIE                                |
| <b>UDART</b> Nicole<br>(surnombre à compter du 19.12.2011) | PHARMACOLOGIE                                 |
| <b>ROUSSEAU</b> Annick                                     | BIOSTATISTIQUE                                |
| <b>VIANA</b> Marylène                                      | PHARMACOTECHNIE                               |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES  
PHARMACEUTIQUES** :

|                         |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|
| <b>LACHATRE</b> Gérard  | TOXICOLOGIE                      |
| <b>MOESCH</b> Christian | HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT |
| <b>ROGEZ</b> Sylvie     | BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE       |

**MAITRES DE CONFERENCES :**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>BASLY</b> Jean-Philippe      | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>BATTU</b> Serge              | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine     | PHARMACOTECHNIE                               |
| <b>BILLET</b> Fabrice           | PHYSIOLOGIE                                   |
| <b>CALLISTE</b> Claude          | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| <b>CLEDAT</b> Dominique         | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>COMBY</b> Francis            | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>COURTIOUX</b> Bertrand       | PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE                  |
| <b>DELEBASSEE</b> Sylvie        | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE       |
| <b>DEMIOT</b> Claire-Elise      | PHARMACOLOGIE                                 |
| <b>FAGNERE</b> Catherine        | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>FROISSARD</b> Didier         | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE                      |
| <b>JAMBUT</b> Anne-Catherine    | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>LABROUSSE</b> Pascal         | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE                      |
| <b>LEGER</b> David              | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>LIAGRE</b> Bertrand          | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>LOTFI</b> Hayat              | TOXICOLOGIE                                   |
| <b>MARION-THORE</b> Sandrine    | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>MILLOT</b> Marion            | PHARMACOGNOSIE                                |
| <b>MOREAU</b> Jeanne            | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE       |
| <b>POUGET</b> Christelle        | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>SIMON</b> Alain              | CHIMIE GENERALE ET MINERALE                   |
| <b>TROUILLAS</b> Patrick        | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| <b>VIGNOLES</b> Philippe        | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |

**PROFESSEUR :**

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| <b>ROUMIEUX</b> Gwenhaël | ANGLAIS |
|--------------------------|---------|

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

**IMBERT** Laurent

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**LIMAMI** Younes

PHARMACOTECHNIE

## **Remerciements**

Je tiens tout d'abord à exprimer mes plus sincères remerciements à l'ensemble des membres du jury qui ont accepté de juger mon travail.

### **A Monsieur le Professeur Gérard LACHÂTRE,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous en suis très reconnaissante. Je vous remercie également de m'avoir accueillie dans votre service au cours de ma première année d'internat, particulièrement enrichissante. Recevez l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

### **A Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT et à Monsieur le Docteur Jean GRELLET,**

Je suis très honorée de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Recevez l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

### **A Madame le Docteur Adeline KOMPE-TCHAMGOUE,**

Pour avoir proposé l'idée de ce travail, pour votre aide précieuse, vos remarques constructives et votre disponibilité. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

### **A Madame le Docteur Emmanuelle QUEUILLE, ma directrice de thèse,**

Pour ta disponibilité, tes critiques constructives et ta patience tout au long de ce travail. Je te remercie de m'avoir permis de travailler dans de bonnes conditions. Je te remercie également pour ton encadrement lors de ces deux semestres de formation très intéressante à la pharmacie de Charles Perrens, pour tous ces bons moments et pour ton écoute et ta compréhension dans les moments plus difficiles. Avec toute ma gratitude et mon profond respect.

**A Madame le Docteur Delphine MALET,**

Je te remercie de m'avoir suggéré ce sujet de thèse, de m'avoir « coachée » (mentalement et sportivement !) et soutenue tout au long de cette année de travail. Je te remercie également d'avoir accepté de faire partie de ce jury, pour tes conseils avisés et astuces informatiques, mais surtout pour ton amitié et tous ces bons moments passés et à venir !

Je voudrais également remercier les équipes qui m'ont chaleureusement accueillie lors de mes différents stages d'internat au sein du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du Pr Lachâtre à Limoges, du service de Pharmacovigilance et de la Pharmacie de l'hôpital Marchant à Toulouse, de la PDMS de l'hôpital Haut-Lévêque, de l'URC de Pellegrin, et de la pharmacie de l'hôpital Charles Perrens, à Bordeaux. Je remercie tout particulièrement Madame Bret, Audrey, Arnaud, Anne-Laure et Benjamin.

Je tiens également à remercier ma famille, mes amis et tous mes proches.

**A Papa**, qui nous a transmis sa passion des études. Pour ton sens du devoir et du sacrifice, pour son soutien sans faille durant toutes les épreuves de la vie que nous avons traversées. Merci d'être là pour nous. Je te remercie également pour la relecture attentive, les remarques pertinentes et les conseils avisés dont tu m'as fait part pour améliorer l'écriture de cette thèse,

**A Maman**, qui nous manque un peu plus chaque jour... J'aurais tant aimé partager toutes ces années avec toi,

**A mes sœurs, Aurélie, Elise, Anne-Claire, Carole et Laure**, sans qui la vie serait bien triste ! Je remercie tout particulièrement Aurélie, Elise et Anne-Claire pour votre soutien, votre aide et vos remarques utiles à l'amélioration de ce travail,

**A mes oncles et tantes, à mes grands-parents et tous mes proches**, pour leurs encouragements et leur soutien durant toutes ces années,

**A Alexandre**, qui partage ma vie, mon quotidien depuis près de 7 ans ! Je te remercie pour ton soutien, ta patience, tes remarques et conseils avisés à propos de ce travail. Je te remercie également pour toutes ces attentions dont tu fais part à mon égard. Enfin, je te remercie pour cette belle surprise qui verra le jour en mars prochain !



**Aux parents d'Alexandre et sa famille**, pour leur accueil chaleureux et leurs attentions,

**A mes amis, et co-internes**, et tout particulièrement Delphine, Julien, Angie, Soizic, Maxime, Camille et Cécile, pour leur amitié, leur écoute et leur présence en toute circonstance! A mes amis d'enfance, amis rencontrés tout au long de mon parcours étudiant : prépa véto, faculté de pharmacie, internat, et tous les autres ! Je vous remercie pour tous ces bons moments passés en votre compagnie et pour tous ceux à venir !

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Liste des abréviations .....   | 11 |
| Introduction.....  | 16 |
| I. L'adolescent et la psychiatrie.....   | 19 |
| A. Spécificités de la population adolescente .....   | 19 |
| 1. Comment définir l'adolescence ? .....   | 19 |
| a) Selon le dictionnaire.....  | 19 |
| b) Une période de la vie .....   | 19 |
| c) Première et seconde adolescences .....  | 20 |
| d) D'un point de vue juridique.....  | 22 |
| 2. Physiologie de l'adolescent et spécificités pharmacocinétiques et<br>pharmacodynamiques .....             | 23 |
| a) Physiologie de la puberté.....  | 23 |
| b) Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la<br>population adolescente .....             | 27 |
| 3. Troubles psychiatriques émergeant à l'adolescence.....  | 38 |
| a) Systèmes de classification des pathologies psychiatriques .....   | 39 |
| b) Troubles psychiatriques émergeant à l'adolescence.....  | 40 |
| 4. La prise en charge thérapeutique de l'adolescent en psychiatrie .....                                     | 50 |
| B. Les psychotropes.....   | 52 |
| 1. Classification selon Delay et Deniker .....   | 52 |
| a) Psycholeptiques.....  | 53 |
| b) Psychoanaleptiques.....   | 53 |
| c) Psychodysleptiques .....  | 53 |
| 2. Psychotropes retrouvés dans l'étude réalisée au CCA en 2011 .....   | 54 |
| C. La problématique de la prescription des psychotropes chez l'adolescent.....                               | 56 |
| 1. La prescription des psychotropes en pédopsychiatrie.....  | 56 |
| a) Place de la prescription des psychotropes.....  | 56 |
| b) Définition de la demande .....  | 57 |
| c) Psychotropes ayant une AMM chez l'adolescent.....   | 59 |
| d) Pourquoi y a-t-il si peu de médicaments disposant d'une AMM chez les<br>moins de 18 ans en France ? ..... | 64 |
| 2. Implications juridiques de la prescription hors AMM.....  | 70 |
| 3. Implications économiques .....  | 73 |
| 4. Aspects éthiques.....   | 74 |
| 5. Le hors AMM « involontaire » .....  | 74 |

|   |     |
|---|-----|
| II. Enquête sur les prescriptions de psychotropes au Centre de Crise pour Adolescents ..... | 77  |
| A. Méthodologie .....   | 77  |
| 1. Description du service .....   | 77  |
| 2. Méthode de travail.....  | 77  |
| B. Résultats.....   | 80  |
| 1. Conformité des ordonnances .....   | 80  |
| 2. La population.....   | 81  |
| a) Âge .....  | 81  |
| b) Sexe.....  | 82  |
| c) Durée d'hospitalisation.....   | 82  |
| d) Diagnostic .....   | 83  |
| 3. Les prescripteurs.....   | 85  |
| 4. Les différentes classes pharmacologiques prescrites .....                                | 86  |
| 5. Posologies.....  | 100 |
| 6. Prescriptions hors AMM .....   | 102 |
| a) Selon l'âge .....  | 102 |
| b) Selon le diagnostic.....   | 108 |
| C. Documentation du hors AMM.....   | 114 |
| 1. Discussion des résultats.....  | 114 |
| a) Pathologies rencontrées au CCA en 2011 .....   | 114 |
| b) Prescriptions hors AMM .....   | 115 |
| 2. Recommandations de prescription des psychotropes chez l'adolescent en France .....       | 119 |
| a) Résumé des caractéristiques du produit (RCP).....  | 119 |
| b) Recommandations des autorités compétentes .....  | 120 |
| c) Différentes tendances pour la prise en charge psychiatrique.....                         | 121 |
| 3. Recommandations et pratiques à l'étranger .....  | 122 |
| a) Comparaison internationale de la prévalence des psychotropes .....                       | 122 |
| b) « Guidelines » : références anglo-saxonnes.....  | 122 |
| 4. Apport des pratiques étrangères .....  | 124 |
| 5. Critique du modèle américain.....  | 125 |
| a) Remise en question des classifications des maladies mentales .....                       | 125 |
| b) Impact de l'utilisation des psychotropes chez les adolescents.....                       | 128 |
| c) Nécessité de mise en place d'un suivi .....  | 129 |
| 6. Conduite à tenir.....  | 131 |
| 7. Limites, biais et perspectives du travail effectué .....                                 | 133 |

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| a) Limites et biais de l'étude..... | 133 |
| b) Perspectives .....               | 133 |
| Conclusion.....                     | 135 |
| Annexes.....                        | 137 |
| Table des annexes.....              | 184 |
| Table des illustrations .....       | 185 |
| Table des tableaux.....             | 187 |
| Références bibliographiques .....   | 188 |
| Serment de Galien.....              | 198 |

## Liste des abréviations

1<sup>ère</sup> G : Première Génération

2<sup>ème</sup> G : Deuxième Génération

25-OH-VitD3 : 25-hydroxy-Vitamine D3

5HT : Sérotonine

ACTH : *Adreno Cortico Trophin Hormon*

AD : Antidépresseur

Ad : Adulte

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination

Ado : Adolescent

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Amp : Ampoule

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP : Antipsychotique

APA : *American Psychiatric Association*

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ASH : Agent de Service Hospitalier

ASP : Action Semi Prolongée

BDA : Bouffée Délirante Aiguë

BDZ/BZ/Benzo : Benzodiazépine

BPCA : *Best Pharmaceutical Children Act*

CANMAT : *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*

CCA : Centre de Crise pour Adolescents

Ccn : Concentration

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

CE : Communauté Européenne

CFTMEA : Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et Adolescent

CH : Centre Hospitalier

CIM : Classification Internationale des Maladies

Cp : Comprimé

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CYP 450 : Cytochrome P 450

D : Dopamine

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGS : Direction Générale de la Santé

DME : *Drug Metabolizing Enzyme*

DMS : Durée Moyenne de Séjour

Dr : Docteur

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

ECE : Essais Cliniques chez l'Enfant

ECG : Electrocardiogramme

EDM : Episode Dépressif Majeur

EMA : *European Medicines Agency*

Enf : Enfant

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

ESPT : Etat de Stress Post-Traumatique

F : Féminin

FDA : *Food and Drug Administration*

Fs/x : fois

FSH : *Follicle Stimulating Hormon*

GABA : Acide Gamma AminoButyrique

Gél : Gélule

GH : *Growth Hormon*

GnRH : *Gonadotrophin Releasing Hormon*

Gttes : Gouttes

h : Heure

H : Histamine

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : *High Density Lipoprotein*

HM<sup>®</sup> : Hopital Manager<sup>®</sup>

HTO : HypoTension Orthostatique

ICH : *International Conference on Harmonisation*

IEC : *Independant Ethic Committees*

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IGF : *Insulin-like Growth Factor*

IM : Intramusculaire

IMAO : Inhibiteur de MonoAmine Oxydase

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IRB : *Institutional Review Board*

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

ISRSNA : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline

Jr(s)/J : Jour(s)

Kg : Kilogrammes

L : Litre

LDL : *Low Density Lipoprotein*

LH : *Luteinising Hormon*

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique

M : Masculin

Max : Maximal(e)/maximum

meq : milliéquivalent

mg : milligramme

mL : millilitre

Min : Minute

Moy : Moyen(ne)

MT : Mélatonine

NA : NorAdrénaline

NAPBQI : N-Acétyl-Para-BenzoQuinonImine

Nb : Nombre

NFS : Numération Formule Sanguine

NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*

NIH : *National Institute of Health*

NL : Neuroleptique

NP : Non précisé

NR : Non renseigné

OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Perf : Perfusion

Pdt : Pendant

PD : Pharmacodynamie

PDCO : *Paediatric Committee*

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PK : Pharmacocinétique

PO : *per os*



PR : *Pediatric Rule*

Pr : Pour

PUMA : *Paediatric Use Marketing Authorisation*

Qq : quelque(s)

R : Récepteur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SBID : Sans Bénéfice Individuel Direct

SNC : Système Nerveux Central

Sol buv : Solution buvable

Sol inj : Solution injectable

t<sub>1/2</sub> : Demi-vie

TA : Tension Artérielle

TAG : Trouble Anxiété Généralisée

TBPIJ : Trouble Bipolaire Infanto-Juvenile

TCA : Trouble des Conduites Alimentaires

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité

TOC : Trouble Obsessionnel (obsessif) Compulsif

TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

TS : Tentative de Suicide

TSH : *Thyroid Stimulating Hormon*

Tte(s)/ts : Toutes/tous

Ttt : Traitement

UNICEF : *United Nations International Children's Emergency Fund*

USA : *United States of America*

Vd : Volume de distribution

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Introduction

La psychiatrie est une spécialité médicale particulière, souvent considérée comme « à part ». Etymologiquement, le terme « psychiatrie » provient du grec *psyche* qui signifie âme ou esprit, et *iatros* qui signifie médecin et se traduit donc littéralement par « la médecine de l'âme ».

Cette discipline, relativement « jeune », serait née au cours du 17<sup>ème</sup> siècle. Les « traitements » prodigués à cette époque consistaient en massages, corrections, flagellations et opium... Il fallut attendre la Révolution française pour que la psychiatrie soit érigée en discipline médicale et que le statut de « malade » remplace celui de « fou ».

Actuellement, la psychiatrie a bien évolué, bien qu'elle varie d'un pays à l'autre. En France, les médecins (psychiatres, généralistes) se trouvent face à des pathologies mentales diverses et variées, pour lesquelles, ils disposent d'un arsenal thérapeutique important, comprenant différentes méthodes, dont la prescription médicamenteuse, avec près de 80 psychotropes disponibles sur le marché français.

Seulement qu'en est-il aujourd'hui de la prise en charge psychiatrique des plus jeunes, et plus particulièrement des adolescents ? La question intéresse de plus en plus d'auteurs et de praticiens, dans un contexte de développement de la qualité et d'évaluation des pratiques professionnelles.

En effet, la période d'adolescence, dont la définition varie d'un auteur à l'autre, présente des spécificités propres sur les plans physiologique, pharmacocinétique et pharmacodynamique.

Des troubles psychiatriques, d'expression particulière et différente des formes adultes, émergent au cours de cette phase de transition entre l'enfance et l'âge adulte. Ils nécessitent une prise en charge adaptée à ce type de patients. La prise en charge globale implique parfois la prescription de psychotropes, et place fréquemment le médecin face à la situation délicate de la prescription hors AMM (en dehors de l'autorisation de mise sur le marché), avec tout ce que cela implique, d'un point de vue juridique, économique et éthique. La première partie de ce travail expose ainsi ces différents points, concernant l'adolescent et la psychiatrie.

La seconde partie porte sur l'enquête réalisée au Centre de Crise pour Adolescents (CCA) en 2011 concernant les prescriptions de psychotropes. Après une brève description du service et de la méthodologie, les résultats sont exposés, en insistant sur le hors AMM, puis discutés dans un dernier point.

Les différents thèmes abordés dans cet exposé sont tous plus ou moins sujets à controverse et discussion. Ainsi, le débat est ouvert !

## **PREMIERE PARTIE :**

L'adolescent et la psychiatrie

## **I. L'adolescent et la psychiatrie**

### **A. Spécificités de la population adolescente**

#### **1. Comment définir l'adolescence ?**

##### **a) Selon le dictionnaire**

L'adolescence (du latin *adolescens*, de *adolescere*, grandir) est définie comme la « période intermédiaire entre l'enfance et l'âge adulte, au cours de laquelle l'avènement de la maturité génitale bouleverse l'équilibre acquis antérieurement » [1].

##### **b) Une période de la vie**

Le terme « adolescence » ne se référait pas auparavant à une classe d'âge donnée. La définition traditionnelle de l'adolescence était ainsi fondée sur le développement et la maturité physique. Désormais, l'adolescence fait référence à une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte. Elle nous renvoie certes à un âge, mais aussi et surtout, à un processus de maturation qui trouve son articulation dans une succession de phases développementales.

Le début de l'adolescence reste étroitement associé aux premières manifestations de la puberté. Quant à la fin de l'adolescence, les points de vue convergent pour s'accorder à dire que la fin du processus pubertaire ne correspond pas à la fin de l'adolescence [2].

L'adolescence constitue, en effet, une période, plus qu'un âge, variable d'un individu à l'autre. Elle est marquée par des changements physiques (modifications corporelles pubertaires, puis fin de la croissance), affectifs (modification de la vie relationnelle, sexualisation), intellectuels (compréhension de la vie et de sa vie) et psychiques (recherche identitaire, acquisition progressive de l'autonomie).

S'il est difficile de définir l'adolescence en termes chronologiques, en pratique doivent être considérés comme adolescents les patients âgés de 13 à 19 ans, étant entendu que ces limites d'âge ne sauraient être strictes et doivent être adaptées en fonction de variables individuelles (d'après le directeur des hôpitaux et le directeur général de la santé, en 1988) [3].

Selon un rapport de l'UNICEF, il n'est pas évident de donner une définition précise de l'adolescence, pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il est largement reconnu que chaque personne vit cette période différemment en fonction de sa maturité physique, émotionnelle et cognitive, ainsi que d'autres facteurs. Le début de la puberté, qui pourrait apparaître comme une ligne de démarcation claire entre l'enfance et l'adolescence, ne simplifie pas les choses [4].

En effet, la puberté survient à des moments très différents chez les filles et les garçons et pour chaque personne de même sexe. Elle commence en moyenne 12 à 18 mois plus tôt chez les filles que chez les garçons. L'âge moyen de la première menstruation est de 12 ans, alors que la première éjaculation se produit en général aux alentours de 13 ans. Mais les premières règles peuvent apparaître dès l'âge de 8 ans. Les faits montrent cependant que la puberté commence plus tôt qu'autrefois : l'âge de la puberté des filles et des garçons a avancé de trois ans par rapport aux deux siècles précédents, en grande partie en raison des progrès en matière de santé et de la meilleure qualité de la nutrition [4].

Autrement dit, les filles, mais aussi certains garçons, atteignent la puberté et vivent certains des principaux changements physiologiques et psychologiques associés à l'adolescence avant l'âge fixé par les Nations Unies (personnes âgées de 10 à 19 ans). De même, il n'est pas rare pour les garçons de devenir pubères à 14 ou même 15 ans, âge auquel ils appartiennent depuis au moins deux ans à des classes d'adolescents dans leur établissement scolaire, auprès de garçons et de filles beaucoup plus développés physiquement et sexuellement qu'eux [4].

Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'adolescence correspond au sens large à la période de 11 à 24 ans. Elle est limitée par de nombreux spécialistes à 12-19 ans, alors que les textes réglementaires français supposent une majorité sexuelle à 15 ans, une majorité « psychiatrique » à 16 ans et une majorité légale à 18 ans [5].

### **c) Première et seconde adolescences**

L'écart manifeste qui sépare la première et la seconde adolescence justifie la distinction de cette seconde décennie de vie en deux parties : la première adolescence (10–14 ans) et la seconde adolescence (15–19 ans).

La première adolescence s'étend approximativement de 10 à 14 ans. C'est à cet âge que les changements physiques commencent généralement, avec une poussée de croissance rapidement suivie du développement des organes génitaux puis des caractères

sexuels secondaires. Ces changements externes sont souvent flagrants et peuvent constituer une source d'anxiété comme une excitation ou une fierté pour l'individu dont le corps subit la transformation [4].

Les changements internes de l'individu, bien que moins flagrants, sont tout aussi profonds. Des recherches neuroscientifiques récentes ont démontré que dans ces années de première adolescence, le cerveau subit une poussée de développement électrique et physiologique. Le nombre de cellules du cerveau peut quasiment doubler en un an, et les réseaux neuronaux sont radicalement réorganisés, avec un fort impact émotionnel, physique, et mental [4].

Le développement physique et sexuel est plus avancé chez les filles et se reflète par des tendances similaires dans le développement du cerveau. Le lobe frontal, la partie du cerveau qui gouverne le raisonnement et la prise de décisions, commence à se développer lors de la première adolescence. Comme ce développement commence plus tard et prend plus de temps chez les garçons, leur tendance aux comportements impulsifs et aux modes de pensée peu critiques dure plus longtemps que chez les filles. Ce phénomène contribue à la perception commune selon laquelle les filles sont matures bien avant les garçons [4].

C'est au cours de la première adolescence que les filles et les garçons deviennent plus conscients de leur sexe que lorsqu'ils étaient de jeunes enfants. Ils peuvent alors ajuster leur comportement ou leur apparence de manière à correspondre aux normes perçues. Ils peuvent devenir victimes de mauvais traitements ou y participer et peuvent aussi se sentir incertains quant à leur identité personnelle et sexuelle [4].

La première adolescence doit être un moment où l'enfant dispose d'un espace sûr et clairement défini pour gérer cette transformation émotionnelle, sexuelle et psychologique. Elle ne doit pas être encombrée par une implication dans des rôles d'adultes et doit recevoir l'appui total d'adultes bienveillants à la maison, à l'école et dans la communauté. En raison des tabous sociaux souvent propres à la puberté, il est particulièrement important d'apporter aux adolescents toutes les informations nécessaires pour qu'ils puissent se protéger du VIH, des autres infections sexuellement transmissibles, des grossesses précoces, des violences et de l'exploitation sexuelle [4].

La seconde adolescence est plus tardive, elle va approximativement de 15 à 19 ans. En général, à cette période, les changements physiques majeurs sont intervenus, même si le corps continue de se développer. Le cerveau continue son développement et sa réorganisation, et la capacité d'analyse et de réflexion augmente fortement. L'opinion des enfants du même âge a toujours tendance à compter au début, puis sa portée diminue au fur

et à mesure que l'identité et les opinions de l'adolescent lui-même se clarifient et se confirment [4].

La prise de risque, caractéristique de la première adolescence, où les individus testent les « comportements adultes », diminue lors de la seconde adolescence, alors que se développe la capacité à évaluer le risque et à prendre des décisions réfléchies. Néanmoins, l'expérience de la cigarette, des drogues et de l'alcool intervient généralement lors de la seconde phase de prise de risque et se prolonge dans la seconde adolescence et plus tard dans le monde adulte. Par exemple, on estime que 1 adolescent de 13 à 15 ans sur 5 fume, et qu'environ la moitié de ceux qui commencent à fumer pendant l'adolescence continuent pendant au moins 15 ans. Le revers du développement important du cerveau qui se produit lors de l'adolescence est qu'il peut être sérieusement et définitivement endommagé par l'utilisation excessive de drogues et d'alcool [4].

Lors de la seconde adolescence, les filles ont plus tendance que les garçons à être exposées à des problèmes de santé comme la dépression, et ces risques sont amplifiés par les discriminations et les violences sexistes. Les filles sont particulièrement sujettes aux troubles du comportement alimentaire. Cette vulnérabilité provient notamment d'angoisses profondes liées à l'image du corps, nourries par des stéréotypes culturels et médiatiques de la beauté féminine. En dépit de ces risques, la seconde adolescence est une période de possibilités, d'idéalisme et d'espoir. C'est au cours de ces années que les adolescents font leur entrée dans le monde du travail ou de l'enseignement supérieur, affirment leur propre identité et vision du monde et commencent à dessiner activement le monde qui les entoure [4].

#### **d) D'un point de vue juridique**

Il n'existe pas de « droit des adolescents » à proprement parler mais la majorité légale étant fixée à 18 ans, c'est dans le droit des enfants qu'il faut puiser les principes applicables aux adolescents. Les exceptions ne sont que des adaptations progressives de certains droits et devoirs d'adultes, à des adolescents.

La « Convention des Nations Unies sur les Droits de l'Enfant » du 20 novembre 1989, ratifiée par le Parlement français en 1990, est la principale source de droit pour les enfants et les adolescents. Il existe préalablement une « Déclaration des Droits de l'Enfant » du 26 septembre 1924, mais s'agissant d'une déclaration, elle ne crée pas de droit, mais des principes moraux, alors les conventions internationales une fois ratifiées priment sur le droit français.



Quant aux sources nationales du droit des enfants, il n'existe pas de sources législatives réglementaires propres à l'enfant ou à l'adolescent, et dans cette matière, comme dans toute autre, la hiérarchie des normes est la suivante :

- 1) Constitution de 1958
- 2) Loi (Parlement des enfants qui se réunit une fois par an)
- 3) Ordonnance (16 ordonnances du 2 février 1945 sur l'enfance délinquante)
- 4) Décrets, arrêtés...
- 5) Jurisprudence

Selon l'article 488 du Code civil : « la majorité est fixée à 18 ans ». Toute personne de moins de 18 ans est donc considérée comme un enfant au sens juridique. Mais le droit français reconnaît divers paliers dans l'enfance, sans toutefois que le terme « adolescent » ne corresponde à une catégorie juridique.

Il est certain que, par de nombreux aspects, les règles édictées pour des enfants sont inadaptées à l'âge de l'adolescence. Il est également vrai que certaines règles qui s'appliquent dès la majorité ne sont pas toujours adaptées à la situation de jeunes majeurs.

Le problème réside donc dans la détermination d'un âge légal de l'adolescence, tant cette notion fait appel à des réalités psychologiques et sociologiques disparates.

Si tout le monde est à peu près d'accord pour fixer le début de l'adolescence à l'apparition des caractères sexuels secondaires, les divergences sont nombreuses quant à la fin de l'adolescence. Pour les neurologues, le passage à l'âge adulte se situe à 20 ans, pour d'autres il se situe à 25 ans, âge de l'ossification, sans compter que d'autres n'en sortent jamais tout à fait... Il serait donc tout à fait inadapté de fixer un âge précis de sortie d'adolescence [6].

## **2. Physiologie de l'adolescent et spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

### **a) Physiologie de la puberté**

Le terme « puberté » désigne les mécanismes et les processus de transformation qui sont sous-jacents aux changements physiques. Ceux-ci permettent à un enfant de devenir un adulte. L'enfant devient alors capable de se reproduire en ayant atteint un degré de maturité physiologique adulte.

La puberté, tout comme l'adolescence, ne correspond pas véritablement à une période de la vie ou à un âge précis, mais bien davantage à un processus qui s'inscrit normalement dans la dynamique (mouvement : succession de phase) du développement de l'individu. On se doit donc de considérer les processus qui précèdent l'adolescence (période de latence en articulation) – et non pas de façon isolée – pour apprécier finement l'équilibre psychique d'un sujet entrant dans cette phase.

Cette inscription de nature physiologique s'effectue sur la durée, comme une transition entre la période de latence et la maturité adulte. Elle se planifie sur plusieurs années, dans une période de la vie située, de façon très large, entre 10 ans et 18 ans.

Mais on observe une variabilité importante concernant l'âge d'émergence et le déploiement du processus pubertaire.

Ainsi, les mécanismes (leur succession, leurs enjeux, etc.) pubertaires sont beaucoup plus constants entre les individus que la période à laquelle ils apparaissent et se déploient pour chacun d'entre eux.

- Rôle des hormones

Le processus pubertaire se déclenche avec la sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou gonadolibérine (*Gonadotrophin Releasing Hormon* : « GnRH ») qui est assurée par l'hypothalamus. La GnRH est envoyée au lobe antérieur de l'hypophyse qui commence alors à sécréter, en quantité importante, les gonadotrophines (*Follicle Stimulating Hormon* : « FSH » et *Luteinising Hormon* : « LH »). Celles-ci vont agir en venant stimuler les glandes situées dans les testicules (chez le garçon) et les ovaires (chez la fille).

En conséquence, ces glandes vont synthétiser davantage de testostérone (chez le garçon) et d'oestradiol (chez la fille). Ces hormones sexuelles, à leur tour, vont permettre la maturation des organes reproducteurs et le développement des caractères sexuels secondaires.

Ce développement est lui-même soutenu par l'action des androgènes sécrétés par les glandes corticosurrénales, elles même stimulées par l'hypophyse par le biais de l'hormone adénohypophysaire (*AdrenoCorticoTrophin Hormon* : « ACTH »). L'augmentation progressive de la production des androgènes surrénaliens, qui commence avant le début de la puberté est appelé « adrénarche ».

L'hypophyse, dans le même temps, sécrète aussi d'autres hormones qui agissent sur le développement et la croissance : la somatotrophine aussi appelée l'hormone de croissance (*Growth Hormon* : « GH ») et la thyroïdostimuline (*Thyroid Stimulating Hormon* : « TSH ») [2] (Figures 1 et 2).

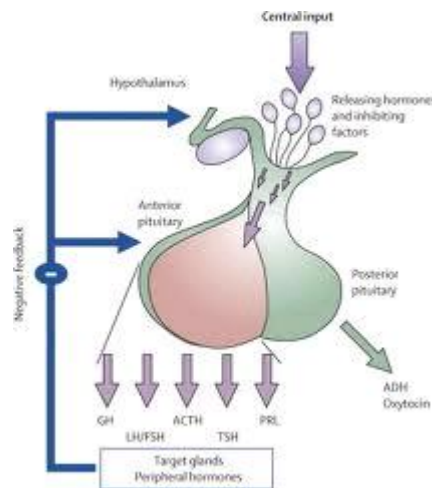


Figure 1 : Hypophyse (« pituitary ») et hormones hypophysaires [7]

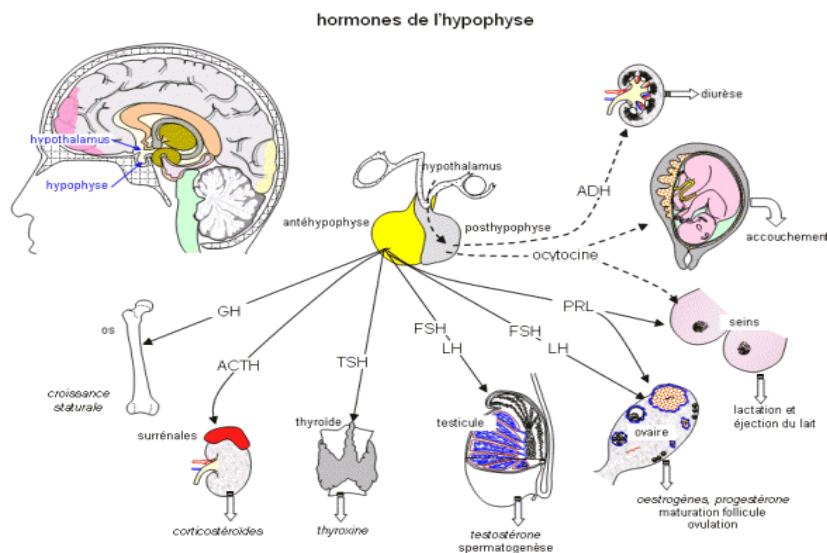


Figure 2 : Hormones hypophysaires et leurs cibles [8]

L'insuline est également importante pour la croissance. Les taux d'insuline augmentent pendant toute l'enfance, mais l'élévation est particulièrement prononcée pendant la puberté avec une corrélation fortement positive à l'égard de l'IGF-I (*Insulin-like*

*Growth Factor*). Cette dernière est sécrétée majoritairement par le foie, stimulé par la GH. Elle permet la croissance, activant la croissance du cartilage de conjugaison des os longs et d'autres tissus, en stimulant la synthèse protéique et améliorant l'absorption du calcium.

La leptine, hormone peptidique qui régule la prise alimentaire et la dépense énergétique au niveau hypothalamique (facteur de satiété) est exprimée principalement au niveau des adipocytes et réglée par le poids corporel et la nutrition. Elle est impliquée dans le contrôle de la sécrétion de GnRH, et interagit avec l'insuline, l'IGF-I, la GH et les glucocorticoïdes.

- Changements observés

Les changements chez les filles et les garçons sont appréciés au travers de l'échelle de Tanner (classification des évolutions morphologiques en 5 stades). La croissance s'accélère dans la première partie de la puberté et l'adolescent(e) atteint sa taille définitive à la fin de celle-ci. Durant la puberté, l'organisme acquiert environ 15% de sa taille, 50% de son poids définitif et 40 à 45% de sa masse osseuse.

Si le processus pubertaire est relativement complexe, on peut relever des changements particulièrement visibles. Ces modifications concernent essentiellement les caractéristiques sexuelles primaires : première règles chez les filles, accompagnées de la croissance des ovaires, du vagin et de l'utérus, et premières éjaculations chez les garçons, accompagnés de la croissance des testicules, du scrotum et du pénis. Chez les filles des pays industrialisés, les premières règles surviennent en moyenne entre 12 ans 6 mois et 13 ans 6 mois. Le pic de la poussée de croissance est atteint vers 12 ans.

Les caractéristiques sexuelles secondaires sont également observables :

- Chez les filles : augmentation du volume des seins et de la masse adipeuse, changement et élargissement des hanches.

- Chez les garçons : augmentation de la masse musculaire et de la pilosité faciale, élargissement des épaules.

- Chez les filles et les garçons : développement de la pilosité axillaire et pubienne, mue de la voix (davantage marquée chez les garçons), poussée de croissance, changements morphologiques du corps et du visage (plus marqués chez les garçons), augmentation du volume des poumons et baisse de la fréquence cardiaque.

A la fin du processus pubertaire, les différences corporelles entre les filles et les garçons sont beaucoup plus marquées que pendant l'enfance [2].

L'adolescence est ainsi caractérisée par une transformation rapide et globale du corps entier. C'est une véritable « métamorphose » pour le sujet qui la vit : sexualisation de son identité corporelle et psychique, modification de son comportement.

Cette transformation correspond, non seulement à un bouleversement hormonal, mais également à des modifications métaboliques et synaptiques cérébrales extrêmement rapides, nécessitant une attention particulière au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique.

### **b) Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la population adolescente**

- Rappels : Pharmacocinétique (PK)/Pharmacodynamie (PD)

La pharmacocinétique (PK) étudie le devenir d'une substance active, contenue dans un médicament, dans l'organisme. En d'autres termes, elle évalue les effets de l'organisme sur le médicament, en observant la concentration (de la substance étudiée) en fonction du temps.

La pharmacodynamie (PD) étudie les effets du principe actif sur l'organisme, à travers la relation effet en fonction de la concentration (du principe actif).

- Pharmacocinétique : modifications liées à l'âge et spécificités de la population adolescente

La pharmacocinétique comprend quatre phases, se déroulant successivement : Absorption, Distribution, Métabolisation et Excrétion ou élimination (ADME).

L'âge est un facteur physiologique intervenant dans les modifications des paramètres pharmacocinétiques.

Les médicaments psychotropes sont utilisés en pédiatrie bien que peu d'informations soient disponibles sur leur utilisation chez les enfants. En particulier, peu d'études pharmacocinétiques ont été réalisées chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, des différences pendant les phases d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination des médicaments ont été décrites entre enfants (de 1 à 12 ans), adolescents (de 12 à 18 ans) et adultes.

Bien que plusieurs auteurs s'accordent pour dire que la cinétique des médicaments chez l'adolescent se rapproche de celle de l'adulte [9, 10, 11], quelques points restent à souligner.

Il est important notamment de préciser que la maturation de l'organisme, des organes et voies métaboliques impliquées au cours des différentes phases de pharmacocinétique dépend du stade de développement, et est propre à chaque individu. Ainsi, en théorie, un adolescent de 12 ans n'aura pas atteint le stade de maturation d'un adolescent de 16, 17 ou 18 ans. De même, un individu pourra, à un âge donné, être beaucoup plus précoce (ou tardif) à certains niveaux "métaboliques", et l'effet de l'organisme sur le médicament ne correspondra pas à celui "attendu" pour cet âge.

Les points suivants permettent, après quelques rappels sur chacune des phases, de citer quelques exemples de modifications possibles observées ou envisagées chez l'adolescent, tout en gardant à l'esprit qu'il y a une part importante de variabilité inter et intra-individuelle, peut-être plus marquée encore dans cette population en cours de développement, que chez l'adulte.

### ➤ **Absorption**

L'absorption est l'étape permettant au principe actif de gagner la circulation générale à partir de son site d'administration. Elle est notamment conditionnée par des propriétés physico-chimiques propres au principe actif, par la présentation galénique du produit et par des paramètres propres au patient [12].

Divers facteurs sont à prendre en compte pour étudier la phase d'absorption, à savoir :

- Les obstacles à franchir pour atteindre la circulation sanguine. Il s'agit des membranes biologiques, telles que la paroi du tube digestif (administration de formes orales, comprimés, gélules, solutions buvables...), la peau (applications cutanées : pommades, crèmes, patchs...), la paroi pulmonaire (formes inhalées), etc...

- Les conditions d'absorption relatives au médicament absorbé : hydrosolubilité (dissolution en milieu aqueux), liposolubilité (franchissement des barrières biologiques lipophiles), taille des molécules, etc...

- Les conditions d'absorption relatives au milieu. Exemples : absorption des substances actives acides faibles principalement au niveau de l'estomac, absorption des substances actives bases faibles plutôt au niveau de l'intestin.

- L'effet de premier passage : hépatique, digestif et/ou pulmonaire, selon les caractéristiques physico-chimiques et biologiques de la substance concernée. Il en résulte une ou plusieurs métabolisations pré-systémiques, avant d'atteindre la circulation générale puis le ou les organes-cibles.

La phase d'absorption peut être modifiée lors d'une administration par voie orale, comme le montre le schéma ci-dessous (Figure 3), au niveau de l'activité gastro-intestinale. Ainsi, la production d'acide chlorhydrique, la sécrétion d'acide biliaire et la longueur de l'intestin, par exemple, sont des facteurs qui évoluent au fil des années, et jouent sur l'absorption des médicaments.

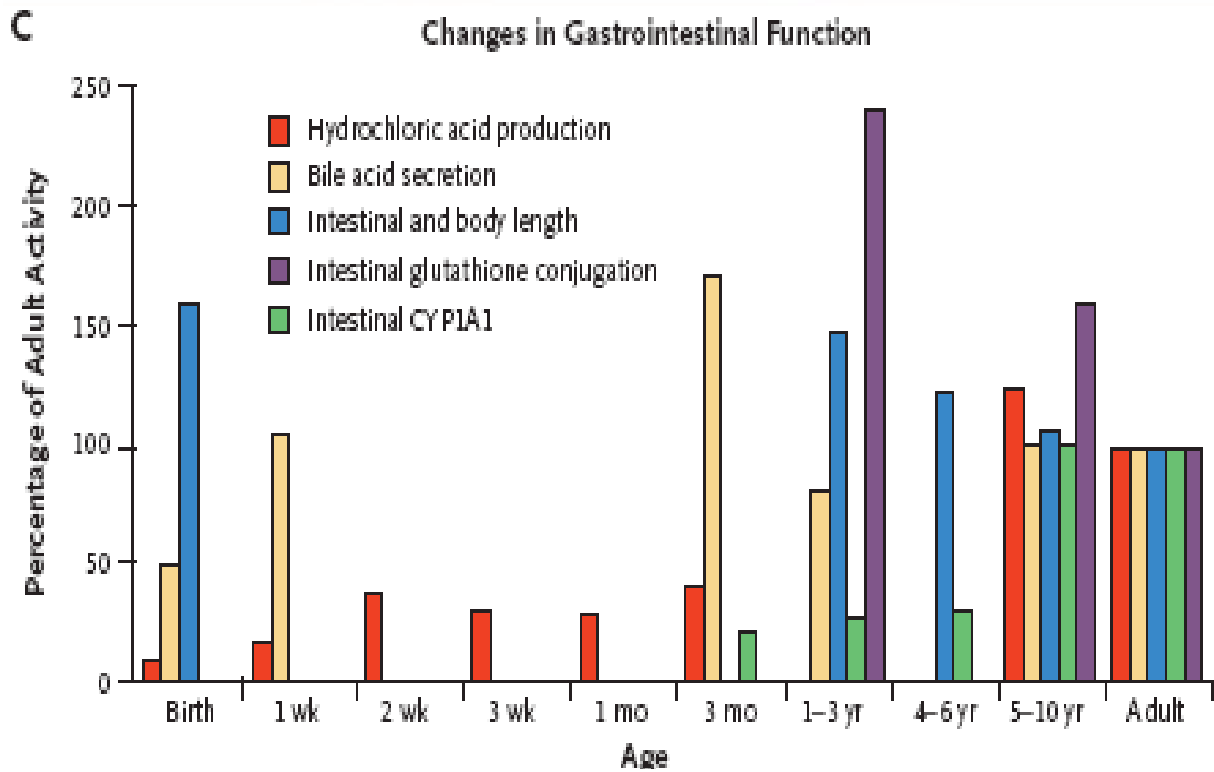


Figure 3 : Modifications des fonctions gastro-intestinales en fonction de l'âge, en pourcentage d'activité par rapport à l'adulte (« wk » : semaine(s), « mo » : mois et « yr » : année(s)) [13]

Autre exemple, la figure suivante (Figure 4), montre l'évolution des paramètres influençant l'absorption cutanée, en fonction des périodes de la vie (du prématuré à l'adulte). Les paramètres évoquées sont l'épaisseur (« *thickness* ») de la paroi cutanée (épaisseur de la couche cornée, kératinisation), la vascularisation (« *perfusion* »), l'hydratation et la surface corporelle (« *Body-surface area : weight* »).

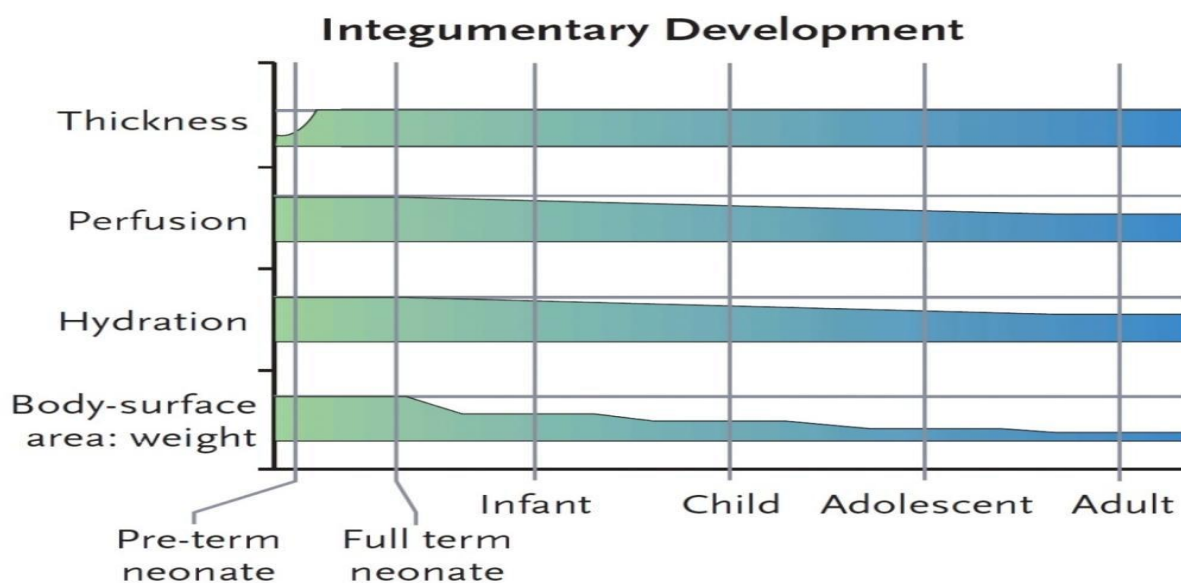


Figure 4 : Evolution des paramètres influençant l'absorption cutanée, du prématuré à l'adulte [13]

D'une façon générale, les changements durant la phase de résorption sont peu importants et concernent plus la vitesse de résorption que la quantité absorbée. Ainsi, les enfants résorbent souvent la même fraction du médicament qu'un adulte, mais plus rapidement.

#### ➤ Distribution

Cette phase correspond à l'ensemble des processus de répartition des principes actifs dans l'organisme à partir de la circulation systémique. Elle est évidemment dépendante des caractéristiques physico-chimiques du produit.

La phase de distribution est conditionnée par la différence d'affinité du principe actif pour les protéines plasmatiques (notion de liaison plasmatique) et tissulaires (récepteurs membranaires par exemple), par sa liposolubilité et par l'irrigation des organes.

La liaison plasmatique correspond ainsi à la fixation du principe actif sur les protéines circulantes du plasma, de façon aspécifique, réversible et parfois saturable dans une proportion variable. Ce phénomène répond à la loi d'action de masse : il existe donc un équilibre entre la forme libre du médicament, active, et la forme liée aux protéines, inactive, constituant une forme de transport ou de stockage. A l'exclusion de l'albumine, qui fixe de nombreux médicaments, les protéines impliquées dans ce phénomène sont essentiellement les lipoprotéines, les glycoprotéines (notamment l' $\alpha$ -1 glycoprotéine acide) et les  $\gamma$ -globulines. Une très forte liaison plasmatique ne constitue pas un obstacle à une bonne



diffusion tissulaire si l'affinité du médicament pour ses récepteurs tissulaires est supérieure à son affinité pour les protéines plasmatiques. La fixation protéique n'a d'incidence cinétique que si elle excède 90% et si le principe actif a une marge thérapeutique étroite : le déplacement de l'équilibre entre forme libre et forme liée par compétition entre plusieurs principes actifs peut entraîner un relargage brutal de la forme libre du médicament.

Au niveau des tissus, le médicament peut se fixer sur des récepteurs spécifiques, de simples accepteurs non spécifiques, ou des enzymes. Ces divers sites peuvent coexister sur une même cellule. Les taux tissulaires varient suivant la nature physico-chimique du produit et selon les caractéristiques propres du tissu considéré : nombre de sites récepteurs, densité des molécules simplement accepteurs, affinité pour ces sites, perfusion sanguine de l'organe ou tissu, etc. La détermination quantitative de la diffusion tissulaire est réalisée grâce à la notion de « volume apparent de distribution » (Vd). Il s'agit du volume fictif, exprimé en litres ou litres/kilogramme de masse corporelle, dans lequel devrait se distribuer uniformément la dose totale du médicament résorbé, pour être à la même concentration que dans le plasma. Plus ce volume est élevé, meilleure est la diffusion tissulaire du médicament [14].

Le débit de perfusion sanguine ainsi que l'hydratation des tissus varient avec l'âge et expliquent la variabilité importante des paramètres de distribution selon l'âge.

Ainsi, l'augmentation rapide du poids chez l'enfant et l'adolescent, affectant la masse musculaire, la répartition de l'eau entre les compartiments intra et extracellulaires, le tissu adipeux, le flux sanguin des organes modifient de manière significative le volume de distribution et la clairance des médicaments. Le pourcentage de tissu adipeux dans l'organisme, après une augmentation durant la première année, diminue jusqu'à l'adolescence puis augmente à nouveau. On observe des changements opposés pour l'eau corporelle totale. Le pourcentage de celle-ci baisse pendant la première année, puis augmente de 1 à 5 ans, et ré augmente au moment de la puberté, surtout chez les garçons (Figure 5).

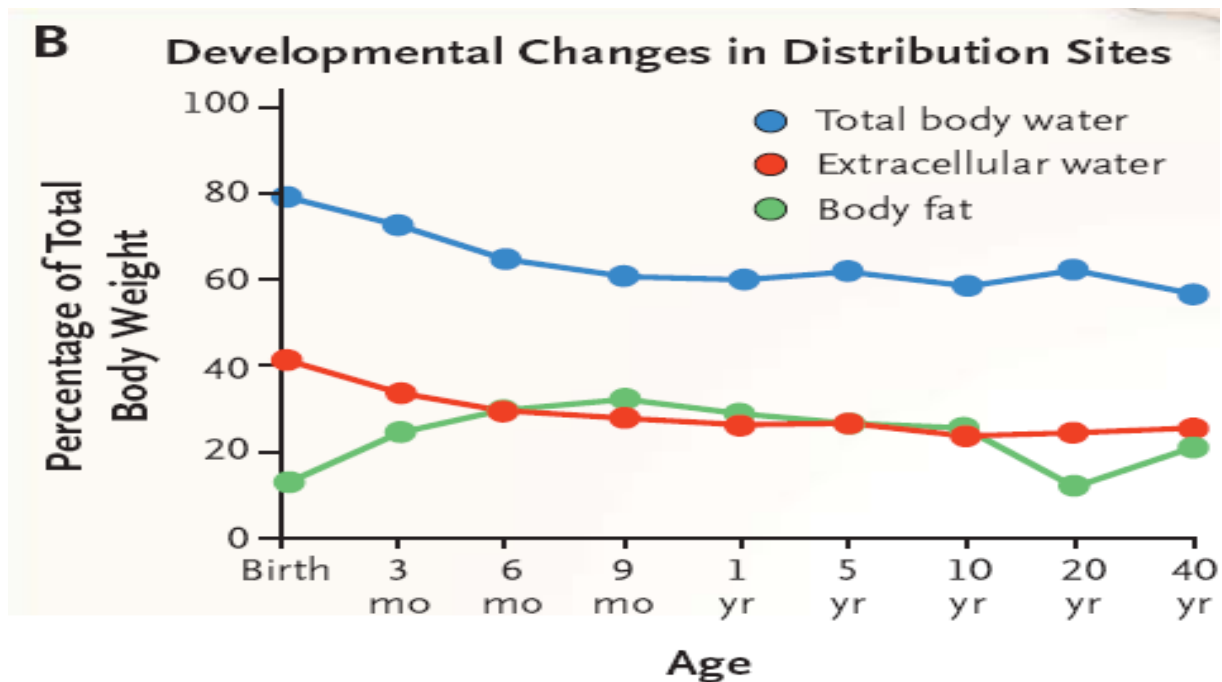


Figure 5 : Modification de certains paramètres intervenant dans la phase de distribution, valeurs en pourcentage du poids total (« mo » : mois et « yr » : année(s)) [13]

Les concentrations des protéines plasmatiques atteignant le niveau des concentrations de l'adulte après la petite enfance, des variations significatives de la liaison protéique des médicaments entre enfants et adultes sont rares.

#### ➤ **Métabolisation**

L'élimination d'un principe actif est généralement précédée de réactions métaboliques ayant notamment, mais non exclusivement, pour siège le foie. Ces réactions sont destinées à transformer le produit avant son élimination urinaire et/ou biliaire.

Les réactions de biotransformation hépatiques sont catalysées par des systèmes enzymatiques complexes localisés essentiellement au niveau du réticulum endoplasmique. Ces réactions sont divisées en deux phases successives, dites I et II.

La phase I dépend essentiellement des monooxygénases des cytochromes P450. Les composés alors formés sont transformés en composés encore plus hydrosolubles par des réactions de phase II qui catalysent le transfert de groupes polaires (via des transférases) sur le principe actif modifié lors de la phase I.

La métabolisation peut également se faire au niveau intestinal (cytochromes de la muqueuse intestinale), au niveau rénal, pulmonaire, etc. [15].

La maturation de la majeure partie des cytochromes P450, protéines impliquées dans le métabolisme des médicaments, se produit rapidement durant les premiers jours et premières semaines suivant la naissance. Si cette capacité enzymatique est rapportée au poids corporel, les enfants possèdent une capacité métabolique supérieure à celle d'un adulte. Par conséquent, les enfants ont tendance à éliminer généralement les médicaments plus rapidement que les adultes [10].

L'activité de conjugaison augmente avec l'âge. Elle est très faible chez le prématuré, un peu moins faible chez le nourrisson et beaucoup plus élevée chez l'adulte. On considère qu'elle atteint un niveau suffisant à partir de l'âge de deux mois et un niveau comparable à celui de l'adulte vers trois ans. Il en va de même pour l'activité d'hydroxylation. De nombreux autres types d'activité microsomiale sont en revanche optimisés chez l'enfant pour ensuite diminuer légèrement chez l'adulte. Par ailleurs, certaines voies métaboliques sont favorisées chez le nourrisson alors qu'elles disparaissent à l'âge adulte [16].

Pour citer un exemple connu de variabilité en fonction de l'âge, 3 grandes voies métaboliques sont cliniquement significatives pour le métabolisme du paracétamol. Plus de 90% est métabolisé en conjugués non toxiques dans le cytosol des hépatocytes par des réactions de phase II avant d'être éliminé par voie rénale. Alors que chez l'adulte, la glucuronidation par des UDP-glucuronyltransférases prédomine, chez les enfants jusqu'à 10 ans environ, c'est la sulfoconjugaison. Une très faible partie (< 5% normalement) est oxydée en métabolite toxique N-acétyl-para-benzoquinimine (NAPBQI) par le cytochrome P450, rapidement inactivé par conjugaison au glutathion intracellulaire avant d'être éliminé par la bile. Ainsi, les petits enfants sembleraient réagir de manière moins sensible à un surdosage aigu unique en raison de leur plus grande capacité de conjugaison avec la sulfoconjugaison. [17].

Parmi les psychotropes, les données sur la pharmacocinétique des antipsychotiques atypiques en pédiatrie sont limitées, et contrairement à la plupart des médicaments, la majeure partie des données disponibles concerne l'adolescent (la schizophrénie est en effet rarement diagnostiquée avant l'adolescence). Les différences dans le métabolisme hépatique (voie principale d'élimination de ces médicaments) sont faibles entre adolescents et adultes, d'après Dailly. Une étude menée par Piscitelli *et al.* a tout de même montré une différence dans le métabolisme de la clozapine entre les adolescents et les adultes. Ils ont prouvé que les adolescents produisent une plus grande quantité de desméthylclozapine que les adultes. Malgré cette différence, un rapport entre la concentration de clozapine et le bénéfice clinique a été trouvé chez l'adolescent, comme chez l'adulte [10].

Le schéma ci-dessous (Figure 6) présente un modèle hypothétique d'évolution de trois systèmes enzymatiques intervenant dans le métabolisme des médicaments.

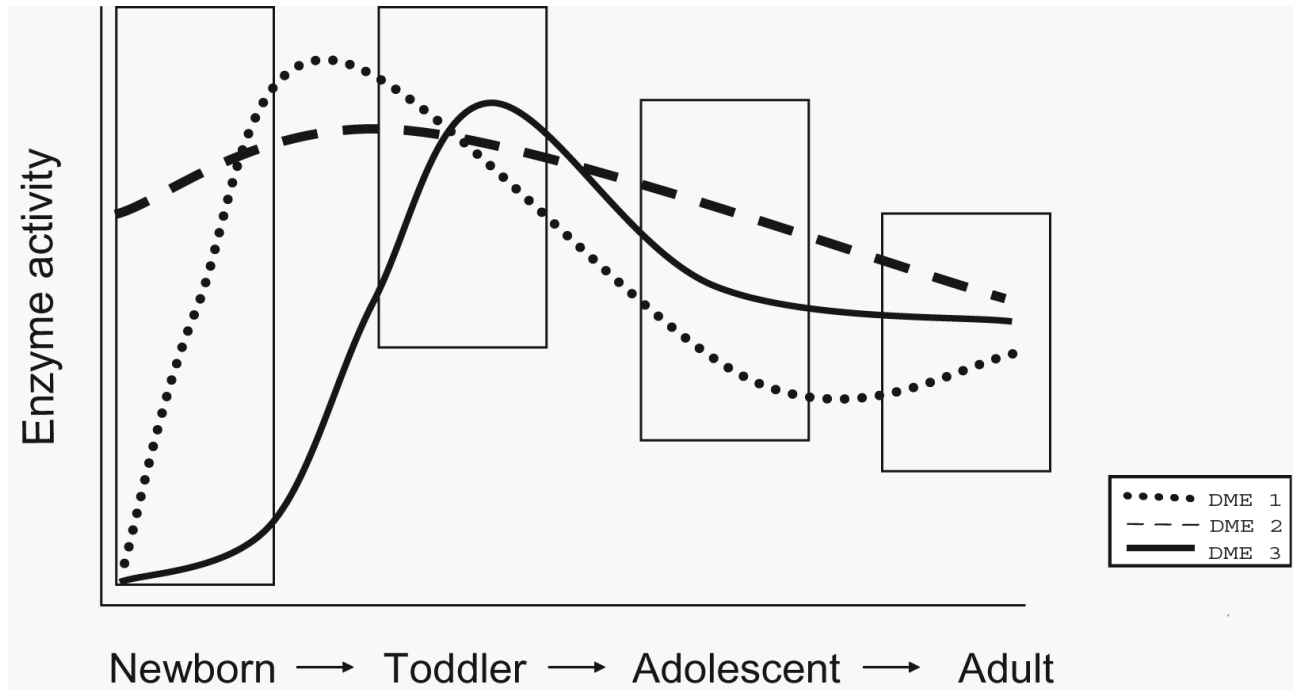


Figure 6 : Profil d'évolution d'hypothétiques systèmes enzymatiques de métabolisme (DME : Drug Metabolizing Enzymes ou enzymes de métabolisation des médicaments) [18]

Selon certains auteurs [18], les hormones de croissance et hormones sexuelles, intervenant au cours de la puberté, joueraient un rôle dans la phase de métabolisation des médicaments. Ainsi, comme le montre le schéma suivant (Figure 7), ces hormones pourraient influencer la régulation de la transcription de certains gènes codant pour des cytochromes, et modifier de ce fait le métabolisme de certains médicaments.

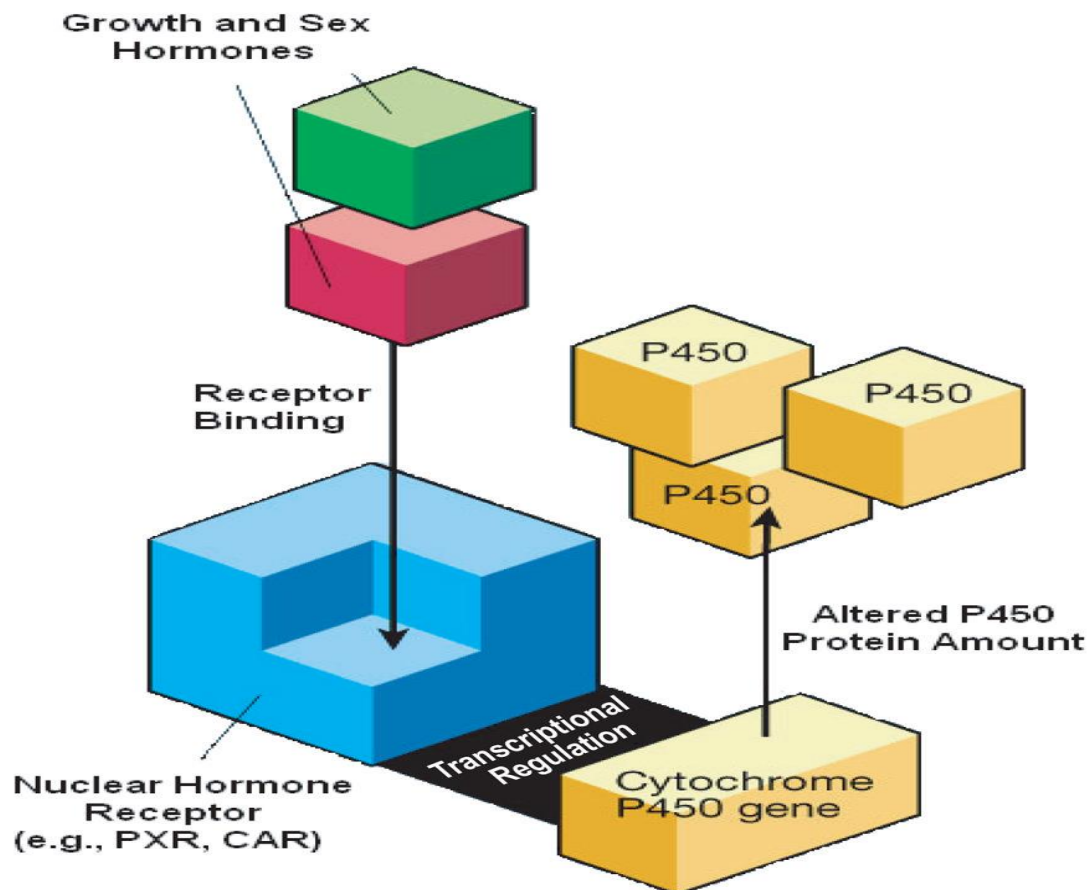


Figure 7 : Modèle hypothétique de mécanisme biochimique de régulation des systèmes enzymatiques de métabolisme par les hormones sexuelles et de croissance [18]

Le tableau ci-dessous (Tableau 1), montre l'effet de variations physiologiques sur certaines isoformes de cytochromes.

Tableau 1 : Altérations physiologiques et pathologiques des hormones sexuelles et de croissance et effets sur l'activité des cytochromes [18]

| Condition / Physiologic State  | Hormonal Fluctuation(s)  | Effects on individual DME Isoforms  |
|--------------------------------|--|---|
| <b>Physiologic Alterations</b> |  |   |
| Puberty / Adolescence          | ↑ gonadotropins<br>↑ sex steroids<br>↑ adrenal androgens<br>↑ growth hormone       | ↓ global CYP450 activity (antipyrine)<br>↓ CYP1A2                                 |
| Menopause                      | ↓ gonadotropins<br>↓ estrogen<br>↔ androgens                                       | ↔ hepatic or intestinal CYP3A   |
| Menstrual Cycle                | Cyclical changes in gonadotropins, estrogen and progesterone                       | ↔ CYP1A2, CYP2C, CYP2E or CYP3A   |
| Sex                            | Sex-based differences in estrogen, androgens and growth hormone secretion patterns | ↓ CYP1A2 and CYP2E1 in females<br>↑ CYP3A in females<br>? CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 |
| Pregnancy                      | ↑ hCG<br>↑ estrogen<br>↑ progesterone  | ↑ CYP3A, CYP2C9, CYP2A6, CYP2D6<br>↑ UGT1A1, UGT2B7<br>↓ CYP1A2, CYP2C19          |
| <b>Pathologic Alterations</b>  |  |   |
| Growth Hormone Deficiency      | ↓ growth hormone   | ↓ CYP1A2, XO  |

Ainsi, de nombreuses modifications lors de la phase de métabolisation sont susceptibles d'intervenir au cours de l'adolescence, et, selon chaque individu, à différentes étapes du développement. L'efficacité thérapeutique, mais également la survenue d'effets indésirables, notamment lors de l'association de plusieurs médicaments sont à surveiller dans cette population.

### ➤ **Élimination**

Le principe actif est éliminé de l'organisme sous forme inchangée ou sous forme d'un ou plusieurs métabolites, actifs ou inactifs.

Le paramètre pharmacocinétique permettant d'apprécier cette étape est la clairance. La clairance sanguine, ou plasmatique d'un médicament par un organe est définie par le volume sanguin ou plasmatique totalement débarrassé de la substance par unité de temps. Ce paramètre correspond à un débit exprimé en mL/min.

Les voies d'excrétion sont, tout comme les voies de métabolisation, multiples. Les organes pouvant y participer sont le rein (par voie urinaire) et le foie (fèces par voie biliaire) (majoritairement), mais également les poumons, la peau, les glandes salivaires, lacrymales, etc.

La vitesse de filtration glomérulaire, reflétant l'élimination rénale des médicaments est modifiée. Prenons l'exemple du lithium : selon Dailly, les enfants et les adolescents ont des vitesses de filtration glomérulaire plus élevées et un volume relatif d'eau corporelle totale plus important que les adultes. La demi-vie d'élimination est donc plus courte, et le volume de distribution plus important dans ces populations. La posologie en lithium ramenée au poids corporel nécessaire pour obtenir les mêmes concentrations plasmatiques est donc supérieure chez l'enfant par rapport à l'adulte. Différentes méthodes existent pour définir la posologie initiale d'un traitement par lithium chez l'enfant mais l'objectif final reste le même que chez l'adulte : atteindre une concentration à l'équilibre entre 0,6 et 1,2 meq/L [10].

La vitesse de filtration, qui est diminuée chez le nouveau-né, augmente rapidement pour atteindre une valeur maximale à 6 mois, puis diminue, mais reste durant toute l'enfance supérieure aux valeurs de l'adulte [10].

Ainsi, le taux d'élimination des médicaments diminuerait progressivement pendant l'enfance, une diminution beaucoup plus brutale surviendrait autour de la puberté, pour devenir comparable à celle de l'adulte à la mi-adolescence. Ici encore, le principe reste très général et théorique, et peut ne pas s'appliquer à tout le monde.

### ➤ Variabilité inter et intra-individuelle

A chacune de ces étapes (ADME), correspond une variabilité inter et intra-individuelle. Ainsi, divers facteurs comme les facteurs démographiques, l'environnement, la génétique, les interactions médicamenteuses, la physiopathologie, etc... interviennent et peuvent modifier les paramètres PK-PD, considérés comme représentatifs d'une population donnée.

### ➤ En pratique

En pratique, cela signifie que le clinicien doit être particulièrement attentif à ces éventuelles modifications brutales de la pharmacocinétique des médicaments psychotropes autour de l'âge de la puberté, pour éventuellement faire les ajustements nécessaires. Lorsque cela est possible, il peut être utile d'effectuer des dosages plasmatiques de la concentration du médicament, en cas d'efficacité thérapeutique modifiée au cours du traitement [19].

- Pharmacodynamie, neurodéveloppement et plasticité neuronale

La pharmacodynamie concerne l'étude détaillée de l'interaction entre récepteur et substance active.

La variabilité pharmacodynamique chez l'enfant est liée à une immaturité de l'organe cible retentissant sur la réponse pharmacologique liée :

- soit à une variation du nombre de récepteurs. Ainsi, les sites de liaison de la digoxine sont moins nombreux chez le nouveau-né et implique une posologie proportionnellement plus élevée ;

- soit à une altération du couplage récepteur-effecteur. Par exemple, la réponse aux  $\beta$  adrénergiques est diminuée chez l'enfant en raison d'une diminution d'AMPC. La posologie de  $\beta$ 2 agonistes est donc proportionnellement plus élevée chez l'enfant [20].

Les récepteurs qui nous intéressent particulièrement ici sont les récepteurs neuronaux.

Les neurones communiquent entre eux grâce à des signaux électriques puis chimiques. L'impulsion électrique provoque la libération des neurotransmetteurs préalablement synthétisés puis stockés au niveau du neurone pré synaptique. Ces neurotransmetteurs libérés dans la synapse vont se fixer sur ses récepteurs cibles, situés au niveau de la membrane post synaptique, y exerçant leur activité, mais également, parfois au niveau de la membrane du neurone pré synaptique. C'est principalement à ces différents niveaux, que vont intervenir les psychotropes.

La plupart des neurones sont formés à la fin du deuxième trimestre de vie prénatale et la migration neuronale, débutant dès les premières semaines de la conception est en grande partie achevée à la naissance. Le développement du cerveau humain est donc plus dynamique avant la naissance qu'à l'âge adulte. A 5 ans, le cerveau a déjà atteint 95% de sa taille adulte. D'autre part, plusieurs processus touchant la structure cérébrale persistent tout au long de la vie. La myélinisation des fibres axonales et l'arborescence des neurones se prolongent au moins jusqu'à l'adolescence. La synaptogenèse, de la même façon, se poursuit tout au long de la vie. Il est intéressant de noter que, de toutes les époques de la vie, c'est à l'âge de 6 ans que le cerveau contient le plus grand nombre de synapses. Puis il se produit une élimination compétitive et une restructuration de ces synapses. Ce phénomène, dont l'apogée a lieu au cours de la puberté et de l'adolescence, laisse survivre environ la moitié aux deux tiers des synapses présentes au cours de l'enfance lors de l'entrée dans l'âge adulte.

Le neurone modifie ainsi, de façon dynamique, ses connexions synaptiques tout au long de la vie, en réponse à l'apprentissage, les expériences de la vie, la programmation génétique, les médicaments et les maladies [21].

Ainsi, de même que le neurodéveloppement et la plasticité neuronale sont des phénomènes très complexes, et en perpétuelle évolution, la présence et la maturation des récepteurs impliqués dans les pathologies psychiatriques et leurs traitements évolue au fur et à mesure du développement des individus. A ce niveau encore, la variabilité inter et intra-individuelle est très présente et peut expliquer, dans certains cas, l'inefficacité d'un médicament, ou au contraire, une exacerbation de l'effet attendu, entraînant des conséquences néfastes pour le patient.

La population adolescente présente donc des spécificités sur les plans physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Cette période de transition entre l'enfance et l'âge adulte fait parfois émerger des troubles particuliers. Le point suivant expose les différents troubles psychiatriques pouvant être retrouvés chez les adolescents, et pour lesquels la prescription de psychotropes est parfois nécessaire.

### **3. Troubles psychiatriques émergeant à l'adolescence**

La reconnaissance et l'étude des troubles psychopathologiques de l'adolescent ont été retardées par l'importance longtemps donnée au concept de crise d'adolescence, qui tendait à rassembler en une unité trompeuse l'ensemble des troubles psychologiques de l'adolescent, ramenés à l'expression de conflits maturatifs, nécessaires au développement.



Le concept de crise n'est pas totalement à rejeter, selon Chabrol. Il a des avantages : il place la compréhension des troubles de l'adolescent dans une perspective développementale, il n'enferme pas dans un diagnostic. Mais il a aussi des inconvénients : il banalise les troubles psychologiques en ne distinguant pas le normal du pathologique et les conflits de maturation des déviations ou des arrêts du développement.

Un des buts de l'évaluation psychologique à l'adolescence est de distinguer une crise développementale positive d'une déviation du développement, risquant de l'orienter vers une issue pathologique [22].

Selon des estimations, près de 20% des adolescents de la planète sont confrontés à un problème de santé mentale ou de comportement. La dépression occupe une large place dans la liste des maladies qui frappent les jeunes âgés de 15 à 19 ans, et le suicide est l'une des trois causes principales de mortalité dans le groupe des 15-35 ans. A l'échelon mondial, près de 71 000 adolescents se suicideraient chaque année, tandis que le nombre de tentatives de suicide est 40 fois plus élevé. Près de la moitié des troubles mentaux qui perdurent se manifestent avant l'âge de 14 ans, et 70% se sont déclarés à l'âge de 24 ans. La prévalence des troubles mentaux chez les adolescents a augmenté au cours des 20-30 dernières années. Cette augmentation peut être attribuée au démantèlement des structures familiales, à la progression du chômage chez les jeunes et aux aspirations peu réalistes des familles concernant l'éducation et le métier de leurs enfants [4].

Certains troubles psychiatriques apparaissent ainsi pendant l'enfance ou l'adolescence. Même si la définition de ces troubles diffère quelque peu d'un auteur à l'autre, il existe des systèmes de classification des pathologies psychiatriques, parmi lesquelles se trouvent les pathologies émergentes à l'adolescence.

#### **a) Systèmes de classification des pathologies psychiatriques**

Les classifications n'ont pas pour but de contraindre le clinicien à « étiqueter » le sujet. Elles sont pour le clinicien un repère, une référence possible. Elles ne sont pas figées : issues d'un consensus, elles sont remises en question par la recherche empirique qui aboutit à des modifications.

- CIM-10

Il y a d'une part la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, dixième révision (CIM 10), qui est la classification internationale des maladies. Elle est publiée par l'OMS et est mondialement utilisée. C'est

également la codification utilisée à l'hôpital Charles Perrens, pour indiquer le diagnostic posé dans le logiciel Hopital Manager® (dossier patient informatisé).

- DSM-IV

Le DSM-IV est le manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux, version IV. C'est un ouvrage de référence, publié par la société américaine de psychiatrie (APA), qui classifie et catégorise des critères diagnostiques et des recherches statistiques des troubles mentaux spécifiques.

Le système de codage inclus dans le DSM-IV s'apparie aux codes utilisés dans la CIM-10, bien que certains codes ne correspondent pas, car les deux publications n'ont pas été synchronisées lors de leur révision textuelle.

La dernière version, le DSM-5, a été publiée en 2013.

- CFTMEA

La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA), dont la 5<sup>ème</sup> édition date de 2012, est un système de classification psychopathologique établi sous la direction du Professeur Misès afin de pallier les manques et lacunes des systèmes internationaux (CIM-10) et américains (DSM), qui ne comportent que quelques petites rubriques sur la psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent. Il est utilisé par les pédopsychiatres dans certains cas, mais les références restent la CIM-10 et le DSM-IV.

## **b) Troubles psychiatriques émergeant à l'adolescence**

Les troubles psychopathologiques de l'adolescent étaient considérés comme rares, différents de ceux de l'adulte dans leur présentation clinique, en général bénins et transitoires, spontanément résolutifs ou répondant à des mesures thérapeutiques simples. Les travaux, qui se sont multipliés depuis une trentaine d'années, ont révélé une réalité inverse : les troubles psychopathologiques de l'adolescent sont fréquents. Leur présentation clinique est en général semblable à ceux de l'adulte, tout en tenant compte de certaines particularités développementales. Leur évolution peut être grave, marquée par la persistance, les récives, la perturbation du développement, les dysfonctionnements psychosociaux et le risque d'amputer le sujet d'une partie de ses potentialités. L'évolution vers des troubles psychopathologiques de l'adulte est fréquente et des traitements intenses et prolongés sont souvent nécessaires [22].

Le milieu dans lequel évolue l'adolescent, est un élément essentiel à prendre en compte lors de l'émergence d'un trouble du comportement, ou psychiatrique. En effet, l'adolescent doit trouver sa place dans de la société, et ceci commence au sein de la cellule familiale. L'environnement sécurisant, réconfortant et permettant à l'adolescent de s'affirmer, de se développer comme il le devrait n'y est pas toujours propice. L'adolescence est également une période où le « phénomène de groupe » est très présent et important. Ainsi, un individu peut être amené à faire des expériences dont il n'a pas vraiment envie, ou à se surpasser, pour « faire ses preuves » au sein du groupe. C'est souvent à plusieurs que les adolescents vont expérimenter certaines drogues, boire de l'alcool, faire des activités à risque, dites « à sensation », etc. L'image qu'il renvoie aux autres est également essentielle à ses yeux, ce qui peut entraîner des dérives au niveau du comportement alimentaire, par exemple. La société actuelle peut également pousser l'adolescent à se mettre une certaine pression, pour « réussir dans la vie », ce qui peut entraîner, chez des personnes plus sensibles, ou prédisposées, des troubles anxieux, un syndrome dépressif ou une décompensation psychiatrique.

La notion de comorbidité est également très présente en psychiatrie. Elle correspond à la présence simultanée de plusieurs diagnostics. Elle n'implique pas nécessairement la présence de multiples pathologies, mais l'impossibilité d'émettre un seul diagnostic.

- Conduites addictives

On parle d'addiction lorsqu'un comportement procurant normalement plaisir et soulagement est employé selon un mode particulier. Celui qui s'y adonne se trouve dans l'incapacité de maîtriser ce comportement et a une propension à le répéter, en dépit de ses conséquences négatives. On retrouve ainsi la notion de perte de contrôle. Le terme d'addiction, d'abord utilisé aux États-Unis comme synonyme de toxicomanie, s'est étendu ensuite à l'alcoolisme.

Certains cliniciens avancent des arguments incitant à étendre le spectre des conduites dites addictives au-delà de la toxicomanie et de l'alcoolisme.

Ainsi, l'addiction peut être liée à un produit licite ou non, et se représenter de différentes façons : addiction aux médicaments, aux jeux (jeu pathologique), à Internet, à une idéologie, à des personnes, à des conduites à risque (sensations extrêmes, recherche du danger...).

Il est fréquent qu'une même personne passe d'une conduite addictive à une autre, ou conjugue plusieurs addictions à la fois [23].

Une conduite dite addictive peut résulter d'un usage transgressif d'une substance, comme dans le cas de la consommation de drogues. Ceci peut refléter un environnement carencé ou être révélateur d'une fragilité psychique. Les adolescents vont alors se tourner vers ces pratiques, qui ne sont pas de l'ordre de l'addiction au départ, mais du « simple » usage, ou consommation. La dérive possible est le risque de dépendance, d'addiction. Ces conduites peuvent être considérées, dans certains cas comme « révélatrices » de pathologies psychiatriques.

Une étude de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), publiée en 2012 nous donne quelques chiffres concernant le rapport des adolescents aux drogues [24].

Il en ressort que l'usage régulier du cannabis diminue pour ne plus concerner que 6,5% des jeunes de 17 ans (en 2011) contre 7,3% en 2008, et 10% en 2000, les garçons étant plus nombreux en proportion à déclarer un tel usage (9,5% contre 3,4% pour les filles). En ce qui concerne l'expérimentation du cannabis, la tendance reste relativement stable, avec 42,2% en 2008, et 41,5% en 2011.

En légère baisse par rapport à 2008, l'expérimentation de cocaïne parmi les jeunes de 17 ans passe de 3,3 à 3% et concerne plus souvent les garçons que les filles, alors qu'elle ne correspondait qu'à 0,9% en 2000.

La proportion d'expérimentation d'héroïne, après une hausse entre 2005 et 2008, est également en légère diminution à 17 ans. Elle concerne, en 2011, 0,9% de ces jeunes, avec 1% des garçons, contre 0,8% des filles.

L'expérimentation d'ecstasy poursuit le mouvement de baisse amorcé en 2002 et concerne 1,9% des jeunes de 17 ans.

A 17 ans, le tabagisme quotidien connaît une hausse de 10% entre 2008 et 2011 pour concerner 32,7% des garçons et 30,2% des filles. Ainsi, 31,5% des adolescents de 17 ans et 30% des adultes de 18 à 75 ans sont des fumeurs quotidiens.

Plus d'un adolescent de 17 ans sur 10 (soit 10,5%) déclare une consommation régulière d'alcool, ce qui correspond à 19,9% de consommateurs réguliers parmi les adultes. Cette proportion est en hausse entre 2008 et 2011 chez les adolescents. La consommation régulière d'alcool reste plus importante parmi les garçons (15,2% vs 5,6% parmi les filles).

On peut avoir l'impression d'une diminution générale de la consommation de drogues (cannabis, cocaïne, héroïne, ecstasy), mais il s'agirait en réalité d'une diversification des drogues, amenant les usagers à expérimenter ou consommer de nouvelles substances régulièrement.

Les personnes présentant un profil « addictif » sont souvent à la recherche de nouvelles sensations, de nouvelles drogues. C'est pour cette raison que l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) a mis en place en 1999 le dispositif TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues), qui a pour mission de détecter les phénomènes émergents et les tendances récentes dans le champ des drogues illicites, qu'il s'agisse de produits, de l'offre, des modes d'usage ou des profils de consommateurs [25].

La consommation aiguë ou chronique de drogues serait associée à de nombreuses pathologies mentales. Ainsi le risque de développer une dépression est cinq fois plus élevé en cas d'abus de cannabis chez l'adolescent, risque d'autant plus important que la consommation est précoce. La dépendance au cannabis et les états dépressifs majeurs auraient un terrain de vulnérabilité génétique et environnementale commun. Quant aux troubles anxieux, ils sont l'une des complications les plus fréquemment rapportées par les usagers de cannabis. [26].

De même, la grande fréquence de la comorbidité entre schizophrénie et consommation de substances pourrait être liée à certains facteurs physiopathologiques communs aux deux troubles [27].

Ainsi, les conduites addictives, et notamment la consommation de drogues est souvent liée à d'autres troubles psychiatriques.

- Troubles des conduites alimentaires

Les troubles des conduites alimentaires regroupent l'anorexie et la boulimie. Ils sont représentés par 5 à 13% des adolescents et 9 cas sur 10 sont des filles. Elles peuvent aller jusqu'à s'enfermer dans une solitude profonde, prisonnières d'un comportement autodestructeur comparable à la toxicomanie. Un certain nombre de cliniciens s'appuient ainsi sur des données cliniques, qui font émerger assez de points communs pour justifier le classement de ces troubles dans la catégorie des conduites addictives [23].

- Troubles anxieux, TOCS, phobies et état de stress post-traumatique

Les troubles anxieux de l'adolescent sont fréquents et graves par la détresse ou la gêne qu'ils provoquent dans la vie quotidienne, par les perturbations parfois majeures du fonctionnement social, familial et scolaire qu'ils causent, par leur interférence fréquente avec le développement psychosocial normal, en particulier en enrayant la socialisation et l'autonomisation, et par leurs conséquences à long terme, en particulier leur évolution vers des troubles psychiatriques de l'adulte.

Les troubles anxieux de l'adolescent comprennent l'anxiété généralisée, le trouble panique, l'anxiété de séparation, les phobies simples, la phobie sociale (trouble anxieux

social). Ces troubles anxieux sont assez souvent associés entre eux et à des troubles dépressifs. Ils partagent une étiologie, une comorbidité et une évolution largement communes.

Le DSM-IV classe aussi parmi les troubles anxieux, le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et l'état de stress post-traumatique. Leur déterminisme, leur comorbidité ou leur évolution restent néanmoins plus spécifiques que celles des autres troubles anxieux. Le DSM-V envisage une catégorie indépendante pour le TOC [22].

Selon un rapport de la mission Sommelet (mission sur l'amélioration de la santé de l'enfant et de l'adolescent), la prévalence de ces troubles est de 2 à 7% pour l'ensemble de la population. Les TOC débutent entre 6 et 11 ans et leur prévalence est de 1% de 13 à 18 ans et de 0,5% de 8 à 12 ans (enquête collective INSERM 2001) [28].

- Dépression et tentative de suicide

La dépression chez les adolescents est un réel problème de santé publique en France, comme dans le monde.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la prévalence de la dépression chez le jeune de 15-24 ans est de 8,5% (sur 1 an) en France. Le suicide est la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité en France chez le jeune de 15-24 ans, soit environ 600 décès par an et un taux de décès de 6,7 pour 100 000, ces chiffres étant très certainement sous-estimés [29].

La tentative de suicide est l'une des conduites pathologiques les plus caractéristiques de l'adolescence.

On dénombre 40 000 tentatives de suicide (TS) par an en France, 3 fois plus chez les filles. Entre 11 et 14 ans, 6,5% des adolescents ont fait au moins une tentative de suicide, et ceci représente 200 morts par an chez les 15-19 ans [30].

La question des facteurs à l'origine de ce geste a toujours été sujette à interrogations et controverses.

L'adolescence elle-même paraît être un facteur de risque suicidaire : la période de transformation physique et psychique qui suit la puberté représente pour certains adolescents un véritable traumatisme et peut laisser la voie libre à des passages à l'acte de divers ordres, suicide compris.

Des études récentes montrent qu'il n'y a pas un trouble précis pouvant être systématiquement rattaché à la TS : on retrouve une diversité de tableaux sémiologiques sous-jacents. Parmi ces facteurs favorisants, les troubles du fonctionnement mental tiennent une part importante. Mais les différents troubles présents ne permettent pas forcément de

poser le diagnostic d'une pathologie psychiatrique précise. Des facteurs de risque autres peuvent également intervenir, notamment dans l'environnement familial, les antécédents de TS, des suicides dans l'entourage, des antécédents d'abus sexuels, une insertion sociale précaire, un mauvais état de santé et des facteurs culturels ?

Ainsi, si la comorbidité entre TS et divers troubles est fréquente (impulsivité, consommation de produits, traits de personnalité pathologiques...), il est plus rare de retrouver l'ensemble des symptômes correspondant à un diagnostic psychiatrique précis (par exemple une schizophrénie, une personnalité *borderline* constituée...).

A ce sujet, la conférence de consensus, organisée par la Fédération française de psychiatrie et intitulée : « la crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge » (Paris, octobre 2000), a précisé plusieurs points :

- l'acte suicidaire à l'adolescence peut marquer le début d'une affection psychiatrique évolutive (psychose, troubles cycliques de l'humeur) dont le pronostic sera d'autant plus favorable que le sujet aura pu bénéficier suffisamment tôt de soin appropriés ;

- l'adolescence est une période de transition au cours de laquelle certains troubles peuvent se manifester (et nécessiter un traitement spécifique) sans qu'ils correspondent nécessairement à des structurations pathologiques fixées ;

- toute TS est une conduite pathologique qu'il ne faut jamais banaliser. Elle correspond toujours à une souffrance psychique qui demande à être reconnue. Elle ne constitue pas une réponse « naturelle » et banale à une situation de crise.

Ce consensus permet de déboucher sur une meilleure prise en charge des TS, mais il prouve encore que l'importance du lien de cause à effet entre maladie mentale et comportement suicidaire est loin d'être complètement éclaircie.

L'état dépressif reste un facteur de risque important pour les TS, mais à l'adolescence, l'expression de la dépression possède des particularités propres. On peut distinguer :

- tristesse et morosité, qui sont des émotions fréquentes, marquées par un ennui, une sensation d'inutilité, de manque d'intérêt. L'état est fluctuant et sensible aux circonstances externes. Mais lors de ces moments de tristesse, des impulsions peuvent survenir et le risque de passage à l'acte n'est pas inexistant ;

- la crise anxiodépressive, qui correspond à des pensées tristes, concomitantes à des pensées anxiogènes. L'adolescent présente souvent des troubles du sommeil ou de l'alimentation (à type d'anorexie ou de boulimie, voire d'alternance des deux) ;

- l'épisode dépressif majeur. Il comporte des particularités qui font que la dépression à l'adolescence est sous-évaluée, mal reconnue et que, par là même, un acte suicidaire n'est pas ou est peu redouté. L'adolescent se plaint rarement d'une tristesse de l'humeur, du moins spontanément. D'ailleurs, son visage a rarement un aspect dépressif. Il peut en revanche avoir un air hostile, renfrogné ou indifférent à l'entretien. L'irritabilité est fréquente. Le ralentissement psychomoteur est plus rare que chez l'adulte. Lorsqu'il existe, il peut être confondu avec de la paresse ou de l'indifférence. La prédominance des plaintes somatiques peut également induire en erreur. Il est rare que l'adolescent cherche spontanément de l'aide auprès d'un adulte. Au contraire, il a tendance à refuser le contact, à être hostile. Par ailleurs, il existe souvent une certaine variabilité dans la journée avec alternance de périodes de repli et de moments où l'activité est maintenue, l'adolescent retrouvant sa vivacité ;

- la dépressivité ou dysthymie. Souvent, dans ce cas, les symptômes dépressifs passent au second plan derrière les conduites défensives ou le déni. L'adolescent va avoir tendance à consommer des produits, va présenter des troubles des conduites alimentaires ou passera à l'acte de façon répétée.

Il faut ajouter que la comorbidité entre un état dépressif et d'autres troubles du fonctionnement psychique est souvent retrouvée, à savoir les troubles des conduites, les troubles de la personnalité, les troubles de l'identité sexuelle, la consommation de produits, un épisode psychotique aigu, la schizophrénie, les troubles de l'adaptation, ainsi que les troubles anxieux. Cette association est un facteur de risque de TS [31].

- Troubles bipolaires

Autrefois appelée psychose maniaco-dépressive, le trouble bipolaire fait partie des troubles de l'humeur. C'est une maladie qui dans sa forme la plus typique comporte deux phases : la phase maniaque et la phase dépressive. Entre les deux pôles, la personne qui souffre de maladie bipolaire retrouve un état « normal » appelé « euthymie » ou « normothymie ».

La phase maniaque se définit comme un épisode d'excitation pathologique : le sujet qui en souffre est hyperactif, euphorique, inhabituellement volubile et fait de multiples projets. Il peut présenter divers troubles comportementaux, perdre toute inhibition ou engager des dépenses inconsidérées.

La phase dépressive est en quelque sorte le miroir de la phase maniaque : le sujet présente des signes de grande tristesse, il est ralenti et n'a goût à rien, jusqu'à parfois vouloir mourir. Les formes les plus sévères sont qualifiées de « mélancoliques ». Le danger principal de cette phase est le passage à l'acte (risque de suicide).



Il existe plusieurs classifications des troubles bipolaires, et l'on peut en distinguer différents types, d'où le terme fréquemment employé de spectre bipolaire [32].

Selon certains auteurs, le trouble bipolaire toucherait toutes les catégories d'âge, y compris les enfants en âge préscolaire (trouble bipolaire infanto-juvénile ou TBPIJ). Son diagnostic chez l'enfant et l'adolescent soulèverait deux difficultés : une présentation différente de celle rencontrée chez l'adulte et une comorbidité psychiatrique importante (tout spécialement le trouble déficit de l'attention-hyperactivité ou TDAH). Mais ce diagnostic est rare et controversé. Il est difficile à poser tant chez l'enfant que chez l'adolescent.

La transposition des critères de diagnostic du DSM-IV, basés sur la clinique de l'adulte, à l'enfant et à l'adolescent n'est pas aisée. Cette difficulté est particulièrement manifeste pour les épisodes (hypo)maniaques. En effet, il est difficile d'imaginer qu'un enfant puisse être pathologiquement trop heureux, trop expansif ou encore puisse présenter des idées de grandeur. A la différence des adultes, les enfants ne peuvent pas utiliser à l'excès leur carte de crédit (les dépenses inconsidérées font partie du tableau de l'épisode maniaque) ou se marier à plusieurs reprises. En revanche, les troubles du sommeil, par exemple, peuvent se retrouver aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant ou l'adolescent. Le praticien se trouve donc devant une réelle difficulté pour identifier chez l'enfant ou l'adolescent les équivalents des manifestations maniaques de l'adulte [33].

La première manifestation d'un trouble bipolaire, qui survient souvent chez les adolescents et les jeunes adultes, peut être la bouffée délirante aiguë (BDA). Il s'agit d'un épisode transitoire, caractérisé par un délire à thèmes polymorphes, souvent accompagné de troubles hallucinatoires multiples, survenant brusquement chez un sujet jusque-là indemne de troubles psychiques et disparaissant spontanément au bout de deux à trois semaines. Trois principales évolutions sont possibles : l'épisode est régressif et unique, il n'y aura aucune récurrence de BDA ; l'évolution peut également être intermittente, avec récurrence, ou l'évolution peut se faire vers la chronicité, et évoluer vers un trouble bipolaire ou une schizophrénie.

Dans tous les cas, l'origine de cette pathologie est multifactorielle, associant une prédisposition génétique et une influence environnementale (importance des éléments de la vie).

En France, la prévalence des troubles bipolaires est de 1 à 2%, mais le trouble bipolaire est sous-diagnostiqué. Le diagnostic est souvent posé après plusieurs années et après une prise en charge par 3 ou 4 médecins [28]. De même, on estime que 40% des dépressifs sont en réalité des bipolaires qui s'ignorent [32].

Pour conclure, comme l'écrit très justement le Docteur Laufer, « la psychose à l'adolescence n'est pas un diagnostic, mais un pronostic » [22].

- Syndromes schizophréniques

La schizophrénie est un trouble appartenant à la catégorie diagnostique des psychoses délirantes chroniques. Elle est principalement marquée par des idées délirantes, reflet d'une perte du contact vital avec la réalité, et une dissociation, véritable dislocation de la vie psychique (cognitive et affective).

Le terme a été créé en 1911 par le psychiatre suisse Eugen Bleuler, dont la sœur souffrait de ce trouble. Bleuler a isolé ce dernier de l'ensemble nosologique que son confrère allemand Emil Kraepelin avait appelé la « démence précoce ». Pour Bleuler, c'est la notion de « dissociation » ou de « dislocation » des fonctions psychiques qui forme le cœur de la description clinique, ce que rend le choix du terme grec « schizo », signifiant « la coupure ». On retrouve encore les grandes lignes des descriptions de Bleuler dans la CIM-10 et dans le DSM-IV. La première parle de « schizophrénies » au pluriel, la seconde conserve le mot au singulier. En fait, les chercheurs reconnaissent un faisceau continu de symptômes, plus ou moins individualisés chez les patients.

La schizophrénie est la plus répandue des psychoses chez l'adulte. Selon les pays, elle concerne entre 0,5 et 2% de la population, la prévalence la plus souvent retenue étant de 1%. L'incidence annuelle se situe autour de 2 pour 10 000. En France, 400 000 malades environ sont concernés. Les schizophrènes représentent, dans notre pays, 20% des hospitalisations psychiatriques à temps complet et 1% des dépenses totales de santé.

L'âge du premier diagnostic des schizophrènes se situe en moyenne entre 15 et 25 ans. Il s'agit donc d'un trouble mental caractéristique des jeunes adultes, mais pouvant toucher les adolescents, voire les enfants. Dans 35 à 40% des cas, la schizophrénie se manifeste par des débuts aigus, avec bouffées délirantes [34].

La schizophrénie survenant à l'adolescence peut se présenter sous deux formes :

- Formes à début progressif et insidieux, généralement irréversibles
- Formes à début aigu : les bouffées délirantes aiguës, qui ont, dans la définition française, une évolution immédiate favorable, alors que le pronostic à long terme demeure réservé. Elles peuvent survenir sur une personnalité prémorbide (schizoïde, déficitaire, ou dysharmonique) mais aussi chez des enfants jusqu'alors « hypernormaux », c'est-à-dire trop bien adaptés à leur environnement.

Le diagnostic de schizophrénie à l'adolescence reste difficile. L'histoire prémorbide et les antécédents familiaux peuvent aider au diagnostic différentiel. Les études sur le devenir

des adolescents schizophrènes montrent que le trouble a des conséquences particulièrement délétères sur le développement et l'adaptation psychosociale des sujets. Le risque de suicide est présent.

La schizophrénie à début précoce recouvre deux situations distinctes : d'une part, les schizophrénies débutant avant l'âge de 12 ans, maintenant désignées sous le terme de « schizophrénies à début très précoce », qui représentent les formes les plus rares (moins de 20% de l'ensemble des schizophrénies à début précoce) mais aussi les plus sévères. D'autre part, il y a les schizophrénies débutant entre l'âge de 12 et 18 ans, dont les caractéristiques se rapprochent d'avantage de celles des adultes. Le pic de fréquence du trouble se situe entre 15 et 30 ans. S'il est démontré que la puberté influe sur le développement neurobiologique, aucune association n'a été démontrée entre le début des troubles et le statut pubertaire. La plupart des études retrouvent une surreprésentation masculine dans la schizophrénie à début précoce avec un *sex ratio* de l'ordre de 2 :1. Cette différence est surtout vraie en dessous de 12 ans puis tend à s'équilibrer par la suite.

D'après le Docteur Delhaye (pédopsychiatre à l'Hôpital Erasme, Bruxelles), en pédopsychiatrie générale et dans le cas des schizophrénies précoces en particulier, l'attitude reste avant tout développementaliste. Il faut tenir compte de l'évolution constante du jeune en fonction de son développement personnel mais aussi de l'influence de son contexte.

Dès lors, une prise en charge attentiste est plutôt conseillée en considérant chaque jeune comme un cas particulier, avec sa propre histoire de vie, en gardant toujours à l'esprit que rien n'est vraiment fixé au niveau diagnostique, mais que tout peut se jouer. La prévention consisterait à être attentif à un jeune qui décroche au niveau scolaire, surtout si son registre de fonctionnement psychosocial s'appauvrit progressivement et d'autant plus si tout ceci s'accompagne de symptômes florides de la lignée psychotique (hallucinations, bizarreries du comportement, discours incohérent). Un traitement associant psychothérapie et antipsychotiques atypiques pourra alors être envisagé. [35].

- Etats limites

Ceci représente un point de controverse parmi les psychiatres, puisqu'il ne s'agit ni de névrose, ni de psychose, ni d'instabilité, mais plutôt d'un polymorphisme des symptômes, qui n'est ni normal, ni pathologique. Ils peuvent correspondre à des addictions ou passage à l'acte, avec un éventuel recours au déni, et au clivage sans délire. En fait, les symptômes de l'état limite sont une assez bonne description de l'adolescence normale [30].

Les auteurs qui s'intéressent à la question de l'adolescence disent que l'adolescent présente des mécanismes de défense, reflétant une difficulté de rapport à la réalité. Toute la

difficulté serait, selon ces auteurs, de ne pas considérer ce diagnostic comme pathologique mais comme phase normale pour une majorité d'adolescents [36].

- Comorbidité fréquente

En psychiatrie, la comorbidité est la présence simultanée de plusieurs diagnostics. Cette notion est aussi controversée que la précédente, du fait de l'évolutivité des troubles à l'adolescence et de la diversité des registres (névrose, psychose, perversion, psychosomatique) retrouvées dans l'expression du mal être à cet âge [30].

#### **4. La prise en charge thérapeutique de l'adolescent en psychiatrie**

Les troubles du comportement chez l'adolescent (d'ordre psychologique, troubles de l'alimentation, addictions, etc...) nécessitent une prise en charge spécifique et adaptée.

En France, on distingue la psychiatrie infanto-juvénile jusqu'à 16 ans, de la psychiatrie générale, celle des adultes, à partir de 16 ans. La situation est, pour le Dr Jacques Piant (CH de Gonesse), quelque peu absurde, pour deux raisons : les services de pédiatrie des hôpitaux généraux accueillent eux les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans et trois mois, et de nombreux services de psychiatrie « adulte » refusent, pour des raisons de sécurité, les adolescents entre 16 et 18 ans, car ils ne sont légalement pas majeurs.

L'âge limite supérieur de l'accueil des dispositifs français de pédopsychiatrie, comme en pédiatrie, a, en effet, été défini par l'usage hospitalier qui observe qu'à 15 ans et 3 mois, la puberté étant terminée, le corps étant adulte, les soins sont pris en charge par les services d'adultes. Ainsi, les services de pédopsychiatrie reçoivent jusqu'à 16 ans (- 9 mois de « vacuité utérine ») qui correspond à la fin de l'obligation scolaire et donc, au début du monde du travail.

En psychiatrie, des troubles spécifiques à la période d'adolescence, concernant une population importante ont été identifiés : anorexie, conduites suicidaires, troubles graves du comportement, etc... Dans ce cas, il semble important, selon le Dr Piant, d'ouvrir des espaces thérapeutiques spécifiques pour les 12-18 ans. L'adolescence est aussi une période où peuvent apparaître des pathologies « adultes » comme la schizophrénie, qui vont nécessiter un traitement de longue durée, il semble donc préférable de diriger progressivement l'adolescent vers un service de psychiatrie générale, pour éviter une rupture de prise en charge à sa majorité [5].

En pratique, les adolescents peuvent être accueillis, selon leur choix, dans les services de pédiatrie jusqu'à 18 ans. Dix-huit ans est en effet, selon l'Ordre National des

Médecins, la limite d'âge des patients dans l'exercice de la pédiatrie, limite d'âge qui peut être levée en cas de handicap, de maladie chronique ou de retard de maturation.

Les trois composantes essentielles de l'offre de soins en psychiatrie sont la sectorisation psychiatrique (qui regroupe l'essentiel du dispositif public et s'appuie sur des établissements de santé publics ou privés participant au service public), les cliniques privées, et les psychiatres libéraux [37].

Les lieux d'hospitalisation des adolescents en souffrance psychique sont, en France, très divers dans leurs objectifs, leurs indications, leurs limites d'âges. Ainsi, selon les lieux, on trouvera des lits dédiés en psychiatrie adulte, en pédiatrie ou pédopsychiatrie ou bien des services spécifiques de crise ou polyvalents, pour les patients entre 12 et 18 ans, 10 et 20 ans, ou bien 14 et 25 ans.

La plupart sont intersectoriels, mais peuvent être interhospitaliers, départementaux, régionaux, voire nationaux. Certains se sont spécialisés dans des symptômes : troubles des conduites alimentaires (TCA), premiers épisodes psychotiques, tentatives de suicide (TS) ; d'autres accueillent le « tout-venant » psychiatrique.

La majorité des unités spécifiques sont récentes et ont été créées dans un contexte d'urgence, d'explosion à la demande sociale, de pression des tutelles et de précarité.

La crainte légitime de nuire aux adolescents par la création d'une dépendance aliénante doit amener à penser à leur hospitalisation à temps complet dans le cadre des filières, des dispositifs de soin et d'hébergement existants, et non d'éviter toute hospitalisation. Son objectif doit demeurer la restauration des capacités physiques et psychiques pour amener une meilleure autonomie et son appropriation subjective. Or, pour réaliser cet objectif, il y a le problème d'une inadéquation entre la demande de soins et la réalité fonctionnelle et culturelle hospitalière. Pour la pathologie psychique et psychiatrique s'exprimant par la conduite et le corps (TS, fatigue, violences, etc.), 40% des adolescents sont dirigés vers des services non psychiatriques.

De plus, une étude a montré à propos des adolescents suicidants que :

- 10% passent aux urgences pédiatriques ;
- 25% sont gardés moins de 24h ;
- dans 1/3 des cas, aucune évaluation n'a lieu ;
- 50% jugent l'hospitalisation pénible ;
- 85% ne rencontrent aucun sujet du même âge ;

- 1 adolescent sur 10 est hospitalisé plus de 24h en bénéficiant d'activités organisées [30].

Le ministère de la santé avait déjà, en 1988, élaboré et diffusé une circulaire consacrée à l'amélioration des conditions d'hospitalisation des adolescents [3]. Le dossier technique (qui l'accompagnait) contenait des préconisations toujours valables mais peu appliquées.

Ainsi, il existe un véritable clivage entre les besoins concernant la prise en charge thérapeutique des adolescents et les structures et conditions réelles d'hospitalisation de ces patients, principalement liées aux restrictions budgétaires et à l'absence de référentiel et de langage commun sur la clinique de l'adolescence entre tous les partenaires (sociaux, médico-sociaux, sanitaires, judiciaires).

Au Centre Hospitalier Charles Perrens de Bordeaux, le Centre de Crise pour Adolescents (CCA) est une structure spécialisée pour accueillir les adolescents en crise, âgés de 12 à 18 ans. L'hospitalisation dans ce service permet d'isoler l'adolescent d'un contexte, d'un environnement instable ou perturbant pour le patient. Elle permet une évaluation de son état psychique, la prise en charge et le suivi nécessaires. La pose d'un diagnostic est obligatoire pour justifier son hospitalisation, mais il n'est en aucun cas définitif, le but n'étant pas de poser une « étiquette » sur le patient.

Lors de la prise en charge thérapeutique de l'adolescent, le (pédo)psychiatre est souvent amené à prescrire des médicaments, et notamment des psychotropes. Il existe de nombreuses classifications des psychotropes. Ces classifications ont été établies au cours du XX<sup>e</sup> siècle en prenant en compte leurs effets, leur famille pharmacologique, leur activité sur le système nerveux, leur dangerosité (en fonction de la dépendance physique, psychique et de la tolérance), leurs implications sociales ou leur statut juridique. Le point suivant détaille succinctement la classification de Delay et Deniker et les psychotropes prescrits au CCA en 2011.

## **B. Les psychotropes**

### **1. Classification selon Delay et Deniker**

En 1957, Jean Delay, psychiatre français, élabore avec son assistant Pierre Deniker, une classification des drogues qui sera validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961. Cette classification distingue les substances psychotropes en fonction de leur activité

sur le système nerveux central (SNC). Trois grandes familles voient ainsi le jour : les psycholeptiques, les psychoanaleptiques et les psychodysleptiques.

### **a) Psycholeptiques**

Les psycholeptiques sont des substances psychotropes considérées comme des sédatifs psychiques, qui ralentissent l'activité du système nerveux et ont une action dépressive sur l'humeur. Ils comprennent :

- Les « neuroleptiques » (au sens étymologique du terme : du grec *neuron*, nerf et *leptos*, qui affaiblit) tels que les hypnotiques
- Les thymoleptiques (effet dépresseur sur l'humeur et le tonus psychique) tels que les neuroleptiques
- Les régulateurs de l'humeur tels que les sels de lithium
- Les psycholeptiques divers tels que les tranquillisants (anxiolytiques), les sédatifs classiques (benzodiazépines) et les antiépileptiques

### **b) Psychoanaleptiques**

Les psychoanaleptiques sont considérés comme excitants psychiques, accélérant l'activité du système nerveux et stimulant l'humeur. Ils comprennent :

- Les noo-analeptiques tels que les stimulants de la vigilance (amphétamines)
- Les thymoanaleptiques antidépresseurs tels que les stimulants de l'humeur (antidépresseurs)
- Les stimulants divers tels que le khat et la caféine

### **c) Psychodysleptiques**

Les psychodysleptiques sont des substances psychotropes considérées comme des perturbateurs psychiques, qui perturbent l'activité du système nerveux. Ils comprennent :

- Les hallucinogènes (mescaline, peyotl, kétamine, phencyclidine, LSD)
- Les stupéfiants (morphine, héroïne, opium)

- L'alcool et les conduites addictives (jeu pathologique...)

## 2. Psychotropes retrouvés dans l'étude réalisée au CCA en 2011

Il existe actuellement environ 80 principes actifs ou DCI (dénominations communes internationales) différents, sur le marché français. Ces psychotropes peuvent également être classés en fonction de leur activité pharmacologique. On retrouve ainsi 7 grandes classes pharmacologiques, à savoir : les neuroleptiques conventionnels ou de 1<sup>ère</sup> génération, les antipsychotiques atypiques ou de 2<sup>nde</sup> génération, les psychostimulants ou noo-analeptiques, les normothymiques ou thymorégulateurs, les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques.

Un tableau récapitulatif de ces médicaments psychotropes est présenté en annexe, (Annexe 1, p. 137-163). Il résume pour chaque médicament, la classe pharmacologique, la famille chimique, les noms de spécialité et dénomination commune internationale (DCI), la pharmacodynamie, les différentes indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'âge de l'AMM, les différentes formes galéniques, les posologies usuelle et maximales (en fonction des indications et éventuellement de l'âge), et quelques remarques (durées limites de prescription, schémas d'instauration, autres indications...), tels que cités dans le RCP du Vidal<sup>®</sup> 2011 [38].

L'étude réalisée dans le cadre de ce travail montre qu'en 2011, 32 psychotropes appartenant à ces différentes classes sont prescrits au Centre de Crise pour Adolescents (CCA). Ils sont énumérés par DCI et nom de spécialité (entre parenthèses) dans la liste suivante :

- Neuroleptiques conventionnels (1<sup>ère</sup> génération)
  - Amisulpride (SOLIAN<sup>®</sup>)
  - Cyamémazine (TERCIAN<sup>®</sup>)
  - Lévomépromazine (NOZINAN<sup>®</sup>)
  - Loxapine (LOXAPAC<sup>®</sup>)
  - Zuclopenthixol (CLOPIXOL<sup>®</sup>)
- Antipsychotiques atypiques (2<sup>nde</sup> génération)
  - Aripiprazole (ABILIFY<sup>®</sup>)
  - Clozapine (LEPONEX<sup>®</sup>)



- Olanzapine (ZYPREXA®)
- Risperidone (RISPERDAL®)
  - Normothymiques
- Acide valproïque (DEPAKINE®) : Utilisé en psychiatrie, mais pas d'indication dans ce domaine
- Divalproate de sodium (DEPAKOTE®)
- Lithium (TERALITHE®)
- Valpromide (DEPAMIDE®)
  - Antidépresseurs
- Escitalopram (SEROPLEX®)
- Citalopram (SEROPRAM®)
- Fluoxétine (PROZAC®)
- Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)
- Miansérine (ATHYMIL® : spécialité retirée du marché en août 2011, autres formes disponibles)
- Mirtazapine (NORSET®)
- Paroxétine (DEROXAT®)
- Sertraline (ZOLOFT®)
  - Anxiolytiques
- Alprazolam (XANAX®)
- Bromazépam (LEXOMIL®)
- Clorazépate dipotassique (TRANXENE®)
- Diazépam (VALIUM®)
- Hydroxyzine (ATARAX®)
- Lorazépam (TEMESTA®)
- Prazépam (LYSANXIA®)
- Clonazépam (RIVOTRIL®) : Cet antiépileptique, couramment utilisé comme anxiolytique a vu sa réglementation évoluer depuis cette étude. Ainsi, dans l'objectif de bloquer son utilisation hors AMM, la prescription initiale annuelle du clonazépam

est réservée aux spécialistes en neurologie et en pédiatrie (effectif depuis mars 2012).

- Hypnotiques

- Alimémazine (THERALENE<sup>®</sup>)

- Zolpidem (STILNOX<sup>®</sup>)

- Zopiclone (IMOVANE<sup>®</sup>)

## **C. La problématique de la prescription des psychotropes chez l'adolescent**

### **1. La prescription des psychotropes en pédopsychiatrie**

#### **a) Place de la prescription des psychotropes**

La prescription des psychotropes s'est profondément modifiée en pédopsychiatrie ces dernières années. Les raisons principales de ce changement sont en relation avec l'amélioration de l'arsenal thérapeutique, l'influence des données neurobiologiques et des classifications anglo-saxonnes.

Les pratiques de prescription diffèrent en France des pays anglo-saxons. En effet, la réglementation française étant beaucoup plus restrictive, la nécessité de prise en charge médicamenteuse conduit les prescripteurs à s'appuyer sur ces pratiques anglo-saxonnes.

La place de la prescription varie en fonction du prescripteur (pédiatre, médecin généraliste, pédopsychiatre hospitalier ou de secteur) et de ses options théoriques. La prescription d'un psychotrope à un enfant ou un adolescent est loin d'être un acte anodin et dénué de conséquences, il reste de ce fait important de bien délimiter les champs d'action bénéfiques des psychotropes afin d'envisager leur prescription à bon escient. Concrètement, certains médicaments sont employés malgré l'absence d'information encore disponible sur leur sûreté et leur efficacité chez l'enfant, et les règles de prescription et de surveillance ne sont pas toujours respectées dans leurs aspects spécifiques au jeune âge, exposant à la fois le patient et le prescripteur.

En pédopsychiatrie, plus encore qu'en psychiatrie adulte, l'abord thérapeutique doit être conçu de façon multidimensionnelle, mettant notamment en parallèle la psychothérapie et la thérapeutique médicamenteuse. Cette approche thérapeutique est notamment recommandée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de

santé) dans le cadre du bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent [39]. Le médicament est censé jouer sur les systèmes biochimiques supposés être les supports des affections psychiques. La psychothérapie est censée avoir, elle, une action différente : elle vise à obtenir une modification des systèmes psychiques dont l'altération entraîne la maladie mentale. Si ces modes d'action sont, certes, hétérogènes, ils peuvent tout-à-fait être complémentaires, à condition qu'ils soient pensés et utilisés de façon appropriée et coordonnée. En effet, la mise sous traitement médicamenteux peut permettre l'atténuation d'une symptomatologie bloquant la mise en mots de la souffrance psychique, nécessaire au démarrage d'un abord psychothérapique. Elle peut rassurer l'enfant ou l'adolescent et sa famille pour permettre d'adhérer à un processus thérapeutique plus global impossible autrement. Le risque reste que la diminution, voire la disparition des symptômes, provoque une sorte de guérison de surface, et rendant apparemment caduque la nécessité d'une aide thérapeutique située à un autre niveau, psychothérapique notamment.

C'est pourquoi, la proposition de traitement doit s'inscrire dans une appréhension plus globale des troubles de l'adolescent et des modes relationnels familiaux, et non se situer en réponse immédiate à une demande émanant de l'un ou l'autre des protagonistes [40].

## **b) Définition de la demande**

Selon les situations, la demande de prescription peut émaner de différentes personnes.

- Les parents

Les parents peuvent être, dans certains cas, demandeurs d'une prescription de « confort », sans que de véritables troubles n'existent. En effet, un manque de communication et une certaine incompréhension entre parents et adolescent peuvent conduire les parents à une telle demande, non nécessairement justifiée.

Dans d'autres cas, il peut s'agir pour eux d'éviter une confrontation avec leurs propres doutes, angoisses, souffrance psychique, en masquant en quelque sorte le symptôme produit par leur enfant.

Certains parents, dont l'enfant présente de réels troubles psychiatriques, peuvent aussi refuser de s'engager dans un processus thérapeutique global dont ils pressentent qu'il nécessitera une remise en cause minimale des relations intrafamiliales et de leur attitude par rapport à l'enfant ou adolescent.

Les parents demandeurs d'un traitement médicamenteux se sentiront, dans certains cas, très culpabilisés par leur demande, se considérant d'une part comme incapables de supporter les symptômes de leur enfant, et d'autre part, comme incapables de l'aider efficacement, quand ils ne se sentent pas plus ou moins consciemment responsables des troubles. Cette culpabilité peut être verbalisée directement, mais elle peut aussi empêcher l'expression d'une demande de traitement, voire être retournée en agressivité vis-à-vis du prescripteur (le traitement est considéré comme néfaste ; les parents ne mettent en avant que ses effets secondaires désagréables, etc.) [40].

- L'équipe soignante

La demande peut émaner de l'équipe soignante.

En cas d'hospitalisation « en urgence » dans un service hospitalier de psychiatrie, la prescription de psychotropes est souvent rapide du fait même des motifs d'hospitalisation (dépression sévère, bouffée délirante aiguë, agitation classique, etc.) et pose finalement peu de problèmes lorsque l'indication d'hospitalisation a été bien établie. Dans les états d'excitation et d'agitation aigus, avec ou non symptomatologie psychotique, il s'agit avant tout de réduire l'excitation, de réintroduire des limites. Le terme imagé de « camisole chimique », souvent employé, correspond au rétablissement d'un système de pare-excitation qui puisse de nouveau laisser les processus de pensée fonctionner d'une façon non anarchique et angoissante. La prescription représente ici une première étape pour pouvoir de nouveau entrer en communication et utiliser d'autres moyens thérapeutiques.

Dans certains cas, la prescription est au contraire différée afin de préserver, en sécurité, une période d'observation des troubles qui permettent de poser un diagnostic plus précis et fiable.

Dans d'autres cas enfin, la prescription s'avère inutile. La séparation du milieu familial permet la disparition rapide des symptômes.

L'hospitalisation au long cours en institution pédopsychiatrique est une toute autre situation. Dans ce cadre, la demande, par l'équipe soignante, d'une prescription médicamenteuse pour l'adolescent, doit toujours faire envisager plusieurs paramètres. Cette demande vient s'inscrire dans des systèmes de contre-attitudes des équipes soignantes. Elle intervient souvent dans des moments de découragement qui doivent être analysés au cours de réunions institutionnelles avant qu'une réponse médicamenteuse ne soit envisagée.

Lors d'une hospitalisation en pédiatrie pour une pathologie somatique, l'équipe peut demander une prescription de psychotropes pour un adolescent, pour différentes raisons (éléments dépressif, agitation, anxiété, etc.). Là aussi, il faudra, grâce à l'intervention d'un

tiers appartenant à l'équipe de psychiatrie de liaison ou à un « psy » appartenant à l'équipe pédiatrique, mettre en lumière les différents enjeux de cette demande [40].

- L'adolescent

L'adolescent n'exprime que rarement une demande thérapeutique de lui-même. Le traitement lui est, le plus souvent, imposé par l'un ou l'autre des intervenants. Si la mise en place du traitement n'est pas discutée assez longuement avec lui et qu'une certaine collaboration de sa part n'est pas acquise, il risque de vivre le médicament comme attaquant un corps qu'il sent déjà comme défaillant.

Les réactions de l'enfant ou de l'adolescent à la mise en place d'un traitement peuvent être différentes selon son âge et dépendent également de son niveau intellectuel de compréhension des enjeux du traitement, de la nature de ses troubles [40].

La prescription des psychotropes chez l'adolescent est donc une pratique délicate, d'autant plus qu'il n'existe, en France, que peu de médicaments ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour cette population. Le point suivant définit, dans un premier temps, ce qu'est une AMM, puis expose la liste des médicaments psychotropes ayant une AMM chez les moins de 18 ans.

### **c) Psychotropes ayant une AMM chez l'adolescent**

- L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Selon l'article L5121-8 du Code de la Santé Publique (CSP), l'AMM est une autorisation administrative obligatoire préalable à toute mise sur le marché d'un médicament [41]. Cette autorisation est accordée soit par le directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), quand la demande concerne la France, soit par la commission européenne sur avis de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA), quand la demande concerne l'ensemble des pays de la communauté européenne.

Ce sont les laboratoires qui ont l'initiative d'une demande d'AMM ou d'extension d'AMM. Selon leur stratégie commerciale, ils optent soit pour la procédure nationale avec un pays cible qui servira éventuellement de référence pour une demande d'extension dans les autres pays de l'Union Européenne, soit pour la procédure communautaire centralisée. Ces différentes procédures expliquent pourquoi certains médicaments ont une AMM dans un pays européen et pas dans les autres, notamment quand les laboratoires ne font pas de demande d'extension.

En France, seuls les médicaments disposant d'une AMM peuvent être prescrits. Il existe néanmoins des exceptions prévues par la législation : c'est le cas des médicaments encore en expérimentation dont l'emploi est permis dans le cadre de la loi Huriet, mais également des procédures d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). En dehors de ces situations dérogatoires, un médicament sans AMM ne peut pas être prescrit.

Il faut donc bien distinguer les prescriptions sans AMM des prescriptions hors AMM. Ces dernières désignent toute prescription non strictement conforme aux mentions officielles figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui accompagne toute décision de mise sur le marché. Le RCP est reproduit notamment dans le dictionnaire Vidal® et il définit les indications et les modalités d'utilisation du médicament. La prescription est hors AMM dès lors qu'elle s'écarte des recommandations officielles, par exemple, dans une indication non citée, à une posologie différente, à une population cible non prévue (enfant, adolescent, femme enceinte, etc.) [42].

- Tableau des psychotropes ayant une AMM chez l'adolescent

Ces dernières décennies, la pharmacopée à la disposition des psychiatres de l'adulte s'est enrichie de nombreuses molécules qui n'ont généralement pas d'AMM chez l'enfant ou l'adolescent. Le pédopsychiatre est souvent confronté au choix délicat de la prescription hors AMM s'il estime qu'une spécialité pourrait être efficace chez l'enfant ou l'adolescent, alors qu'il n'y a pas d'alternative parmi les médicaments disposant d'une AMM et que l'abord psychothérapeutique seul est insuffisant.

Le tableau suivant (Tableau 2) regroupe les psychotropes ayant une AMM en psychiatrie chez l'enfant ou l'adolescent en France.

Tableau 2 : Psychotropes ayant une AMM en psychiatrie chez les moins de 18 ans

| Classe pharmacologique              | Médicament      |                     | Age AMM                                      | Indications   |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------|--|---|
|                                     | DCI             | Spécialité          |  |   |
| Antipsychotiques de 1ère génération | Cyamémazine     | Tercian®            | 3 ans (solution buvable)<br>6 ans (comprimé) | Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité   |
|                                     | Lévomépromazine | Nozinan®            | 3 ans (solution buvable)                     |   |
|                                     | Chlorpromazine  | Largactil®          | 3 ans (solution buvable)<br>6 ans (comprimé) |   |
|                                     | Propéclazine    | Neuleptil®          | 3 ans (solution buvable)                     |   |
|                                     | Zuclopenthixol  | Clopixol®           | "Enfant"                                     |   |
|                                     | Halopéridol     | Haldol®             | 3 ans (solution buvable)                     | Chorées, maladies des tics de Gilles de la Tourette   |
|                                     | Halopéridol     | Haldol®             | "Enfant"                                     | Troubles graves du comportement, notamment dans le cadre de troubles autistiques                                      |
|                                     | Pipampérone     | Dipiperon®          | 5 ans (solution buvable)                     | Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques |
|                                     | Dropéridol      | Droleptan®          | "Adolescent"                                 | Etats d'agitation au cours des psychoses aiguës et chroniques et dans les états d'agressivité                         |
|                                     | Sulpiride       | Dogmatil®, Synédil® | "Enfant"                                     | Troubles graves du comportement, notamment dans le cadre de troubles autistiques                                      |
| Amisulpride                         | Solian®         | 15 ans              | Schizophrénie                                |   |

| Classe pharmacologique              | Médicament      |                                     | Age AMM                                      | Indications   |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|--|---|
|                                     | DCI             | Spécialité                          |  |   |
| Antipsychotiques de 1ère génération | Tiapride        | Tiapridal®                          | 3 ans (solution buvable)<br>6 ans (comprimé) | Chorées, maladies des tics de Gilles de la Tourette et troubles graves du comportement avec agitation et agressivité  |
|                                     | Pimozide        | Orap®                               | 6 ans  | Chorées, maladies des tics de Gilles de la Tourette et troubles graves du comportement notamment dans le cadre des syndromes autistiques  |
| Antipsychotiques de 2de génération  | Clozapine       | Leponex®                            | 16 ans                                       | Schizophrénie   |
|                                     | Risperidone     | Risperdal®                          | 5 ans  | Traitement symptomatique de courte durée de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites (avec fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental) |
|                                     | Aripiprazole    | Abilify®                            | 15 ans                                       | Schizophrénie   |
| Psychostimulants                    | Méthylphénidate | Ritaline®, Quasym LM®, Concerta LP® | 6 ans  | Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et narcolepsie   |
| Antidépresseurs                     | Clomipramine    | Anafranil®                          | 10 ans                                       | Trouble obsessionnel compulsif (TOC)  |
|                                     | Amitriptyline   | Laroxyl®                            | "Psychiatrie infantile"                      | Episode dépressif majeur (EDM)  |
|                                     | Fluoxétine      | Prozac®                             | 8 ans  |   |
|                                     | Fluvoxamine     | Floxyfral®                          | 8 ans  | TOC   |
|                                     | Paroxétine      | Deroxat®                            | 17 ans                                       | EDM, trouble anxiété sociale/phobie sociale, trouble anxiété généralisée (TAG), état de stress post-traumatique (ESPT), TOC et trouble panique, avec ou sans agoraphobie          |
|                                     | Sertraline      | Zoloft®                             | 6 ans  | TOC   |
| Moclobémide                         | Moclamine®      | 15 ans                              | EDM  |   |



| Classe pharmacologique   | Médicament  |            | Age AMM  | Indications   |
|--------------------------|-------------|------------|--|---|
|                          | DCI         | Spécialité |  |   |
| Anxiolytiques            | Hydroxyzine | Atarax®    | 3 ans  | Insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil |
|                          |             |            | 15 ans   | Manifestations mineures de l'anxiété                    |
|                          | Clotiazépam | Veratran®  | "Enfant" si diminution de posologie, durée brève, évaluation scrupuleuse du rapport bénéfique/risque, etc. | Anxiété   |
|                          | Lorazépam   | Temesta®   |  |   |
|                          | Oxazépam    | Seresta®   |  |   |
|                          | Alprazolam  | Xanax®     |  |   |
|                          | Bromazépam  | Lexomil®   |  |   |
|                          | Clobazam    | Urbanyl®   |  |   |
|                          | Diazépam    | Valium®    |  |   |
|                          | Prazépam    | Lysanxia®  |  |   |
|                          | Nordazépam  | Nordaz®    |  |   |
| Clorazépate dipotassique | Tranxène®   |            |  |   |
| Hypnotiques              | Alimémazine | Théralène® | 3 ans (solution buvable)<br>6 ans (comprimé)   | Insomnies occasionnelles et transitoires                |
|                          |             |            | Loprazolam   | Havlane®  |
|                          | Estazolam   | Nuctalon®  |  |   |
|                          |             |            | Lormétazépam   | Noctamide®  |

Le constat qui peut être fait est qu'il existe actuellement, en France, peu de médicaments possédant une AMM chez l'enfant et/ou l'adolescent. En effet, environ la moitié des principes actifs psychotropes existant sur le marché français n'ont pas l'AMM chez l'enfant ou l'adolescent, dans les indications psychiatriques. Il y a même certaines classes pharmacologiques, comme les normothymiques, pour lesquelles aucune DCI n'a l'AMM en psychiatrie chez les moins de 18 ans.

Le point suivant en explique les raisons.

#### **d) Pourquoi y a-t-il si peu de médicaments disposant d'une AMM chez les moins de 18 ans en France ?**

Les psychotropes, et d'ailleurs, les médicaments en général, possédant une AMM chez les enfants et adolescents sont en effet peu nombreux sur le marché français. Ceci est lié aux conditions de déroulement des essais cliniques en France. Les points suivants décrivent successivement l'état des lieux des essais cliniques en France (d'après un rapport de l'IGAS de 2003), à l'étranger (exemple d'autres pays européens et des Etats Unis), puis les nouveautés apportées au niveau européen et français.

- Bilan du rapport de l'IGAS sur les essais cliniques chez l'enfant

L'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) a été chargée, en 2003, par le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées de procéder à une analyse critique du dispositif des essais cliniques menés en France sur les mineurs de moins de 18 ans, qu'il s'agisse des essais de médicaments, de dispositifs médicaux, de cosmétiques ou de recherches à visée purement cognitive.

Les essais cliniques chez l'enfant (ECE) posent à la société une sorte de dilemme :

- pour des raisons d'ordre éthique et de sécurité sanitaire, la recherche clinique auprès de l'enfant ne doit être réalisée qu'à titre subsidiaire et limitée aux cas où elle ne peut être strictement menée par un autre moyen, notamment par une transposition ou une modélisation des essais chez l'adulte;

- cependant les méthodes et produits à visée diagnostique et thérapeutique utilisés chez l'enfant doivent être suffisamment testés et mis en adéquation avec les besoins de l'enfant.

Il convient de trouver un équilibre entre ces deux exigences contradictoires et de protéger l'enfant à la fois contre toute expérimentation abusive et contre toute tentation de sous-estimer sa spécificité biomédicale.

Ces exigences contradictoires sont d'ailleurs reflétées par les positions des différents protagonistes : l'industrie pharmaceutique, les usagers et les associations de parents, l'administration (ministère de la santé et ANSM, AFSSAPS à l'époque) et la recherche institutionnelle (organismes de recherche, université, hôpitaux).

Pour un sujet à forte connotation éthique comme l'expérimentation sur l'homme, le cadre juridique, et dans une moindre mesure les règles de bonnes pratiques, sont des déterminants essentiels. Leur rôle est encore plus affirmé dans le cas des enfants, notamment à cause de leur situation d'incapacité juridique.

En France la loi Huriot-Sérusclat du 20 décembre 1988 vise à concilier l'intérêt collectif que présente le développement de la recherche médicale avec l'intérêt des personnes qui s'y prêtent. Elle a marqué un tournant majeur, en rendant licite l'expérimentation humaine sous condition, et en excluant toute notion de contrat. Dans le même mouvement, elle a organisé la protection des personnes y participant.

Les enfants bénéficient par rapport aux adultes de protections supplémentaires. Ainsi, les recherches « sans bénéfice individuel direct » (SBID) sont en principe interdites, sauf si elles ne présentent aucun risque sérieux pour la santé, si elles peuvent être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap, et enfin, si elles ne peuvent pas être réalisées autrement.

L'autre grande règle est celle du consentement qui doit être recueilli préalablement à toute recherche, être libre, éclairé, exprès et écrit. S'agissant des enfants, les personnes habilitées à donner leur consentement sont les deux titulaires de l'autorité parentale. L'article L.1122 du CSP dispose que le consentement du mineur « doit être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement ». Le consentement explicite du mineur n'est pas requis, même s'il est convenu qu'il a la possibilité de signer son consentement, s'il le souhaite, ce qui se produit parfois.

Les essais sont placés sous la responsabilité de deux opérateurs clairement identifiés : le promoteur et l'investigateur.

Deux types de contrôles sont prévus : un contrôle éthique du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) et un contrôle administratif par les autorités sanitaires : Direction Générale de la Santé (DGS) et ANSM.

Deux autres types de législation interviennent également : les lois sur le traitement des données nominatives informatisées (loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978, complétée par celle du 1<sup>er</sup> juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour finalité la recherche dans le domaine de la santé) et le code pénal.

Le système des essais cliniques menés chez l'enfant semble ainsi être construit sur une base solide, d'un point de vue conceptuel, méthodologique et juridique.

Cependant, selon le rapport de l'IGAS, l'objectif de protection des enfants n'est pas suffisamment atteint, du fait notamment du manque de rigueur au niveau du suivi des essais cliniques : incertitude sur le nombre réel d'enfants y participant, suivi insuffisamment structuré des effets indésirables graves, rareté des contrôles, etc. Dans un tiers des cas, les essais ne seraient pas lancés, pas terminés ou ne respecteraient pas les délais annoncés

(jusqu'à 8, 10 ans). Dans un autre tiers des cas, les essais, bien que terminés, ne donneraient pas lieu à une exploitation des résultats, ni à publication (notamment en cas de résultat négatif).

Au total, le rapport appelle à une dynamisation de la recherche clinique chez l'enfant, de manière à déboucher sur des produits de santé mieux adaptés aux besoins réels, tout en procédant à un meilleur accompagnement qualitatif des ECE afin que ne soient menés que des essais utiles, efficaces et présentant un minimum de risques [43].

- A l'étranger

Dans d'autres pays développés (Europe, Japon et USA), le droit positif est régi par les déclarations universelles et les règles de bonnes pratiques de l'ICH (*International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*) proposant des guides sur les essais cliniques en général (*note for guidance on good clinical practice*) ou sur les enfants (« *guidance for industry. E11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population* ») [44]. L'ICH E 11, principal texte concernant les essais cliniques en pédiatrie avant 2006, est entré en vigueur en janvier 2001 dans le but d'encourager et de faciliter le développement international des médicaments pédiatriques. Cette ligne directrice donne un aperçu des différents problèmes qui se posent dans le développement des médicaments pédiatriques, dans l'approche de la sécurité, de l'efficacité et de l'étude éthique de ces produits dans une population pédiatrique. L'ICH décrit les autorités dont l'industrie pharmaceutique dépend et leurs réglementations respectives pour chacune des trois grandes régions internationales (Europe, Japon et USA). L'objectif est de standardiser les procédures nécessaires pour évaluer la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments. Ce cadre facilite la réalisation d'études multicentriques internationales.

- Au niveau européen

Concernant les recherches sur l'enfant, les sensibilités sont variables : l'Allemagne n'admet que les expériences avec bénéfice individuel direct comprises dans un sens très restrictif. Elle exige que le mineur soit en mesure de comprendre la nature, le bénéfice et la portée de l'expérimentation et de donner son accord par écrit.

En Espagne, aucun essai ne peut être entrepris si la substance n'a pas été évaluée chez l'adulte [43].

- Aux États-Unis

Aux États-Unis, les IRB/IEC (*Institutional Review Boards/Independent Ethic Committees*) ne peuvent agréer que des recherches comportant « un risque minime, à moins

qu'elles présentent un bénéfice direct pour le mineur ou qu'elles soient susceptibles d'aboutir à l'explication de pathologies très graves ». La note de « guidance » E11 de la FDA (*Food and Drug Administration*) de décembre 2000, qui régit tous les essais industriels, précise que les enfants suffisamment mûrs (selon les lois locales) doivent signer un consentement écrit. La FDA a mis en place un « *pediatric ethics working group* » qui émet des avis sur des sujets comme le volontariat chez les enfants ou les essais contre placebo.

L'expérience américaine est présentée comme la référence en matière d'ECE et de politique du médicament en psychiatrie avec la mise en place de mesures telles que La *Pediatric Rule*, la *Pediatric exclusivity provision*, etc.

La *Pediatric Rule* (PR) est un texte réglementaire promulgué par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1998 et applicable depuis 1999 « contraint les fabricants qui demandent une AMM pour certaines nouvelles molécules à conduire des essais cliniques chez l'enfant avec des objectifs et selon les critères définis par la FDA ». Ce texte s'applique également à des médicaments déjà commercialisés lorsque l'utilisation chez l'enfant dépasse 50 000 malades et que les médicaments sont susceptibles d'apporter un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux médicaments existants.

La *Pediatric exclusivity provision* est une proposition incluse dans une loi de 1997, prolongée en 2002 par une loi particulière, le « *Best pharmaceutical children act* » (BPCA). Elle permet à la FDA d'accorder une extension de brevet d'une durée de 6 mois à une société qui accepte d'étudier chez l'enfant un médicament développé auparavant uniquement chez l'adulte. L'exclusivité porte sur la substance active, c'est-à-dire sur toutes ses indications et présentations, et pas seulement sur la formulation enfants. Contrairement à la PR, la *Pediatric exclusivity* ne concerne que les molécules encore protégées par un brevet. C'est la FDA qui détermine les enjeux de santé publique du développement d'un nouveau médicament à usage pédiatrique ou d'une indication pédiatrique d'un médicament développé chez l'adulte. Elle établit les études nécessaires (tolérance, pharmacocinétique, efficacité...) et leurs conditions de réalisation.

De plus, la BPCA a créé un fonds pour aider le *National Institute of Health* (NIH) à étudier les médicaments non protégés par des brevets, en même temps que ceux qui seraient encore protégés, mais que les laboratoires n'étudieront pas. Par ailleurs, un réseau d'unités universitaires de recherche en pharmacologie a été créé et a conduit de nombreuses études en pédiatrie [43].

Les États-Unis ont toujours précédé l'Union Européenne dans la mise en place de législation permettant de cadrer au mieux, d'un point de vue tant scientifique qu'éthique les

essais cliniques chez les enfants. En effet, le premier texte de loi date de 1997 pour les Etats-Unis et de 2007 pour l'Union Européenne.

Les réglementations et procédures nécessaires pour obtenir une AMM aux États-Unis correspondent à la procédure centralisée auprès de l'EMA de l'Union Européenne, c'est-à-dire qu'une seule demande à la FDA permet de mettre un médicament sur le marché dans tous les états des États-Unis. Le nombre élevé de pays impliqués dans l'Union Européenne et les différentes réglementations sur les médicaments dans chacun de ces pays constituent une différence majeure entre les deux systèmes.

La Conférence Internationale d'Harmonisation a permis de conduire à la standardisation de plusieurs réglementations concernant le développement des médicaments.

Depuis 1972, la FDA a lancé un certain nombre d'initiatives pour stimuler la recherche, augmenter la vente de médicaments à usage pédiatrique et étendre l'arsenal thérapeutique disponible pour les médecins généralistes afin qu'ils puissent traiter les enfants. L'encouragement à réaliser chez les enfants des essais portant sur des médicaments déjà commercialisés, pour lesquels la sécurité et l'efficacité n'ont été démontrées que chez les adultes, est en effet devenu plus qu'une nécessité [45].

Ainsi, les pratiques européennes évoluent et suivent le modèle américain avec la mise en place d'une nouvelle réglementation et notamment la « *Paediatric Use Marketing Autorisation* » (PUMA).

- Nouvelle réglementation européenne

A partir de ces différents constats et en prenant en compte la situation aux États-Unis, l'EMA a mis en place une nouvelle réglementation depuis janvier 2007 : le Règlement CE n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre relatif aux médicaments à usage pédiatrique. [45].

De ce règlement pédiatrique européen résulte notamment la possibilité d'obtenir une AMM centralisée de type PUMA (*Paediatric Use Marketing Autorisation*). L'objectif affiché de ce règlement est « d'améliorer la santé des enfants en Europe », en incitant au développement de médicaments adaptés aux enfants de toutes tranches d'âge.

Une AMM de type PUMA est accordée à une firme pharmaceutique pour l'usage pédiatrique d'une spécialité contenant une substance déjà commercialisée, ou ayant été commercialisée, mais qui n'est plus protégée par un brevet ni par un certificat complémentaire de protection. Afin d'obtenir cette AMM particulière, la firme doit fournir « les renseignements et documents nécessaires pour établir la qualité, la sécurité et l'efficacité du

produit auprès de la population pédiatrique, y compris les données spécifiques éventuellement requises pour justifier le dosage, la forme pharmaceutique ou la voie d'administration appropriée du produit ».

Par ailleurs, certaines études, essais et exigences en termes de formes pédiatriques et de conditionnement, sont définies dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) validé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Afin d'obtenir une AMM de type PUMA, les exigences du PIP doivent être satisfaites.

En échange, la firme obtient la protection des données qui ont servi à obtenir l'AMM pour une durée de 10 ans, ce qui revient, en pratique, à un monopole de commercialisation durant cette période. Elle est aussi exemptée de certaines redevances à l'EMA [46].

L'Académie nationale de pharmacie propose en juin 2012 un premier bilan des impacts de la nouvelle réglementation européenne. Bien que la période de cinq ans semble être un délai insuffisant pour mesurer toute la portée de ce règlement, les premiers résultats rapportés apparaissent encourageants. En effet, depuis 2007 et jusqu'à fin 2011, 29 PIPs ont été considérés comme finalisés et conformes à l'opinion du PDCO (Paediatric Committee), soit 29 spécialités pédiatriques nouvelles.

Par ailleurs, depuis 2008, la quantification du nombre de médicaments issus du règlement pédiatrique est la suivante :

- 10 nouveaux médicaments autorisés en pédiatrie via une procédure centralisée dont un PUMA (soit 6 % environ des nouveaux médicaments autorisés par voie centralisée) et trois selon une procédure nationale,
- 18 médicaments déjà autorisés selon une procédure centralisée et 12 suivant une procédure nationale présentent de nouvelles indications pédiatriques
- 9 nouvelles formulations pharmaceutiques autorisées sont disponibles.

De plus, selon la base de données EudraCT, qui permet d'enregistrer les études cliniques en Europe, il apparaît que le nombre d'études cliniques pédiatriques nouvellement enregistrées est en constante augmentation avec environ 350 études par an depuis 2007.

Il apparaît donc, qu'au niveau national l'impact de cette nouvelle réglementation devrait avoir un retentissement important pour renforcer le niveau de preuve scientifique dans le domaine pédiatrique, et renforcer la sécurité d'emploi des spécialités utilisées dans ce contexte [47].

Certains auteurs critiquent cependant le manque de rigueur quant à l'application du règlement pédiatrique. Ainsi, le midazolam (par voie transmuqueuse buccale), premier

médicament objet d'une autorisation de mise sur le marché européenne en vue d'un usage exclusivement pédiatrique, aurait rempli les conditions administratives, mais selon la revue *Prescrire*, l'EMA a appliqué le règlement pédiatrique *a minima*, acceptant une compilation de données publiées de faible niveau de preuves et un PIP minimaliste.

Pour aider davantage à mieux soigner les enfants, l'Agence aurait dû, selon *Prescrire*, exiger notamment : un essai clinique de bonne qualité méthodologique, par tranches d'âge ; une étude de praticité et de sécurité de cette nouvelle voie d'administration en ambulatoire, avec une évaluation auprès de différents intervenants (soignants, parents, etc.) ; et une étude du conditionnement [46].

En dépit des tentatives d'évolution dans ce domaine, le nombre de médicaments possédant une AMM chez les moins de 18 ans est actuellement malgré tout insuffisant. Il est donc important et nécessaire d'encourager le milieu de la recherche clinique dans le but d'améliorer la prise en charge et la protection des jeunes patients, mais également de conforter les prescripteurs dans l'exercice de leurs fonctions.

En effet, les prescriptions hors AMM qui en découlent soulèvent des questions sur le plan juridique, économique et éthique. Nous reprenons le plan proposé dans la publication de Bacquère [42] pour la suite de cette partie.

## **2. Implications juridiques de la prescription hors AMM**

Prescrire hors AMM n'est pas illégal.

D'un point de vue déontologique, la liberté de prescription est un principe fondamental affirmé par l'article 8 du Code de déontologie médicale qui stipule que « Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance » [48]. Cet article reprend l'article R4127-8 du CSP.

Si le praticien bénéficie d'une totale liberté de prescription, celle-ci trouve sa limite dans l'obligation qui lui est faite de ne pas faire courir de risques à ses patients, ou encore dans l'interdiction posée par l'article R4127-39 du CSP qui énonce que « Les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger, un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé » [49].

Parce qu'elle s'inscrit hors du cadre autorisé, une prescription hors AMM peut paraître par principe suspecte. A défaut de texte encadrant cette pratique, le Code de la Santé Publique ne faisant référence qu'aux ATU, et le Code de la Sécurité Sociale



n'abordant qu'indirectement la question du non remboursement, le médecin se trouvait face à une sorte de « vide juridique », et la prescription hors AMM était laissée à l'appréciation des magistrats.

Il ressort de cette jurisprudence, qu'une prescription hors AMM n'est pas, *de facto*, considérée comme illégale et nécessairement fautive.

En effet, le Conseil d'Etat et la Cour de cassation ont tous les deux admis à plusieurs reprises, avant l'entrée en vigueur de la loi de 2011, que le médecin pouvait établir une prescription hors AMM, dès lors que :

- le traitement est reconnu comme efficace et non dangereux par la communauté et la littérature scientifiques,

- le médecin est en mesure de justifier son indication et son geste au regard de l'état du patient, de sa demande, et des connaissances scientifiques du moment.

La nouvelle loi [50] ne revient pas sur cette interprétation. Au contraire, par l'insertion d'un article L5121-12-1 au sein du Code de la Santé Publique, elle confère à cette pratique une assise légale tout en encadrant les contours dans un souci de protection des patients. Ce texte énonce explicitement « Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU, sous réserve que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM, ou que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient... » [51].

Le médecin reste donc libre de ses prescriptions et peut ainsi, sous son entière responsabilité, prescrire hors AMM. Cette prescription doit être conforme aux données récentes de la science, être nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins et pouvoir être scientifiquement justifiée, notamment par de la bibliographie médicale [52].

De nombreux travaux sur les utilisations hors AMM des psychotropes en pédopsychiatrie sont disponibles dans les banques de données. Cette abondante littérature nécessite, cependant, d'être interprétée en fonction du niveau de preuve relatif. Par ordre d'importance, on retrouve les méta-analyses (niveau de preuve le plus élevé), les essais cliniques randomisés en double aveugle *versus* placebo ou molécule de référence, puis les essais en ouvert, et enfin les cas cliniques isolés [53].

Le médecin peut ainsi prescrire hors AMM, s'il en informe le patient, si l'ordonnance fait l'objet d'une mention spécifique, et si la prescription est inscrite et motivée dans le dossier médical du patient.

C'est donc au médecin d'apporter la preuve « par tout moyen » qu'il a bien informé le patient des risques du traitement proposé. Concernant les patients mineurs, la loi du 4 mars 2002 a de plus souligné le principe de l'autonomie de l'individu et indique qu'il faut informer et rechercher le consentement des titulaires de l'autorité parentale mais qu'il faut aussi informer directement le mineur « d'une manière adaptée à son degré de maturité » et rechercher systématiquement son consentement « s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision ». La loi ne fixe pas de limite d'âge et c'est au prescripteur qu'il revient de définir cette « capacité à consentir » de l'enfant ou de l'adolescent, en tenant compte de son âge, mais aussi de son développement pulsionnel, affectif, cognitif et des intrications avec la psychopathologie [42].

Toutefois, le médecin prescripteur n'est pas le seul professionnel de santé dont la responsabilité peut être engagée à l'occasion de la délivrance d'un médicament hors AMM. Le pharmacien dispensateur du médicament est tenu d'un devoir d'information et de conseil qui repose notamment sur les dispositions du code de déontologie du pharmacien. Ce devoir d'information trouve au demeurant un prolongement dans les dispositions légales issues de la loi du 4 mars 2002 imposant une obligation d'information à tout professionnel de santé. En outre, il doit « veiller à préserver la liberté de son jugement professionnel dans l'exercice de ses fonctions ». Les conseils délivrés aux patients quant aux médicaments doivent donc rester objectifs, basés sur le résumé des caractéristiques du produit reprenant pour l'essentiel les termes de l'AMM, ou sur les données confirmées par la communauté scientifique et actualisées dans le cadre de l'obligation de formation continue. Aussi, selon l'article R4235-61 du CSP : « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance » [54]. En pratique le pharmacien peut être en situation difficile pour exécuter cette obligation car il n'a pas toujours un contact direct avec le patient et ignore bien souvent la pathologie pour laquelle le médicament est prescrit. Toutefois, la jurisprudence considère que le fait pour le pharmacien de délivrer les médicaments prescrits hors AMM après avoir appelé préalablement le médecin prescripteur constitue une faute, qui « consiste pour l'essentiel à avoir accordé une trop grande confiance à l'auteur des prescriptions litigieuses ». Ainsi, en cas de désaccord, le seul fait d'avoir appelé le médecin ne décharge pas le pharmacien de ses responsabilités.

Enfin, les auxiliaires médicaux, et notamment les infirmières, peuvent être amenés à administrer des médicaments en application d'une prescription médicale. Ils sont alors tenus de respecter le mode d'emploi des produits qu'ils utilisent et doivent demander au médecin prescripteur un complément d'information chaque fois qu'ils le jugent utile. A défaut, lorsqu'il est établi par exemple que l'infirmière n'a sollicité aucune information complémentaire, la jurisprudence a pu retenir une faute d'imprudence et de négligence à la charge de celle-ci, donnant lieu à la mise en jeu de sa responsabilité pénale.

La responsabilité des professionnels de santé peut être lourde en cas de prescription hors AMM, dès lors en effet qu'elle fait courir un risque injustifié au patient. Mais, les autres acteurs du système de santé tels les laboratoires pharmaceutiques, les autorités sanitaires et les organismes d'assurance maladie ont également leur part de responsabilité [55].

### **3. Implications économiques**

Seuls les produits figurant sur la liste des médicaments remboursables sont susceptibles d'être pris en charge par la sécurité sociale [56]. Pour chaque médicament sont définies, parmi les indications retenues pour l'AMM, celles qui peuvent donner lieu au remboursement. Si elles sont le plus souvent superposables, il y a parfois des exceptions, c'est-à-dire des indications prévues par l'AMM mais pour lesquelles le médicament n'est pas remboursé. Théoriquement, le prescripteur est censé les connaître car, pour respecter le Code de la sécurité sociale, il doit alors inscrire la mention « Prescription hors AMM » sur l'ordonnance [57].

Il en va de même s'il prescrit hors AMM. Si le médecin n'inscrit pas « Prescription hors AMM » sur l'ordonnance, il s'expose à une demande d'explication de la part du médecin conseil qui peut saisir le Comité médical régional, qui peut prendre des sanctions financières à l'encontre du médecin. En pratique, cette procédure reste exceptionnelle, dans la mesure où les moyens dont disposent les caisses sont limités et qu'il n'est pas encore possible, en l'absence de cotation diagnostique, de savoir dans quelle indication le médicament est prescrit. En revanche, le dépassement de posologie, de même que la prescription chez l'enfant, ou l'adolescent, d'une spécialité réservée à l'adulte, sont mieux repérables puisque l'ordonnance précise qu'il s'agit d'un enfant, ou adolescent, et mentionne généralement son âge, voire son poids. [42].

Le médecin doit bien évidemment informer le patient que le médicament prescrit n'est pas remboursable et lui en expliquer les raisons. Cela implique alors que la famille devra supporter l'intégralité des frais du traitement. Cela n'est pas toujours bien accepté, peut

fragiliser le lien thérapeutique, voire compromettre l'observance des traitements onéreux. A défaut d'information, le médecin prescripteur pourra faire l'objet de poursuites devant la section des assurances sociales du Conseil régional de l'Ordre des médecins, qui pourrait prononcer à son encontre diverses sanctions [52].

#### **4. Aspects éthiques**

En pédopsychiatrie, la question éthique se pose, en fait, encore bien avant la discussion sur la pertinence des prescriptions hors AMM.

Le débat oppose toujours prescripteurs et non prescripteurs ; il est donc surtout centré sur la place de la pharmacologie dans cette discipline.

Concernant les prescriptions hors AMM, la question éthique peut se poser ainsi : est-il légitime de priver l'enfant ou l'adolescent du bénéfice éventuel d'un traitement, dont l'efficacité et la tolérance n'ont été validés que chez l'adulte, mais pour lequel les données actuelles de la science tendent à démontrer son intérêt chez l'enfant ? Est-ce éthique de s'en tenir strictement aux données « acquises » de la science, d'autant que certaines avancées thérapeutiques découlent parfois de déviations de prescription par rapport aux indications usuelles du produit. Mais données « actuelles » de la science, cela signifie que l'on doit s'appuyer sur des bases scientifiques solides, et non sur la publication de quelques cas isolés ou sur des études non contrôlées comprenant peu de sujets.

Plus que jamais, le rapport bénéfice/risque doit être pesé en conscience, d'autant que des études montrent une augmentation de l'incidence des effets indésirables liés à la pratique des prescriptions hors AMM [42]. Les conséquences ou séquelles de certains effets indésirables (retard de croissance, du développement sexuel, diabète, troubles cardiovasculaires, etc.) auront d'autant plus d'importance chez ces êtres en devenir que sont les adolescents.

#### **5. Le hors AMM « involontaire »**

Ce point fait référence aux cas où le médecin ignore que sa prescription ne respecte pas les recommandations officielles, et il ne prend alors pas forcément les précautions citées précédemment (justification, information au patient, mention dans le dossier).

Ce cas est en réalité loin d'être exceptionnel car, dans le cas des psychotropes en particulier, le libellé du RCP tel que présenté dans le Vidal<sup>®</sup>, n'est pas toujours d'une grande

clarté quand il s'agit de savoir si un médicament peut être oui ou non employé chez l'enfant ou l'adolescent.

Ainsi, selon l'époque où le médicament a obtenu l'AMM, on trouvera toutes sortes de périphrases plus ou moins explicites. Les expressions « contre-indiqué chez l'enfant » ou « non recommandé chez l'enfant » sont souvent remplacées pour des médicaments plus récemment mis sur le marché, par des phrases telles que « aucune donnée n'est disponible chez les moins de... » ou encore « le produit n'a pas été étudié chez les moins de... ». Parfois, il n'y a tout simplement aucune mention se rapportant à l'enfant ou l'adolescent dans le RCP (exemples du Téralithe<sup>®</sup>, du Clopixon<sup>®</sup>) [42].

Si la notion d'âge est précisée pour certaines indications, pour certains médicaments, elle reste beaucoup plus floue dans d'autres RCP où il est seulement question « d'adulte », « d'enfant » ou parfois « d'adolescent ». En effet, à partir de quel âge un enfant passe-t-il au statut d'adolescent, puis d'adulte, du point de vue du « médicament » ?

Selon certains laboratoires, contactés à ce sujet, tout dépend de la demande d'AMM effectuée par le laboratoire : « si l'AMM est européenne, l'âge adulte est de 18 ans », mais si « l'AMM est française, l'âge adulte est atteint à 15 ans » ! Or cette notion n'est pas indiquée dans le RCP des médicaments.

Cette première partie met en avant la problématique de la prise en charge psychiatrique et des prescriptions de psychotropes chez les adolescents. En effet, au cours de cette période, difficile à définir, se produisent de nombreux changements physiologiques, entraînant des modifications au niveau de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments, mais également psychiques, faisant émerger chez certains, prédisposés et/ou évoluant dans un environnement difficile, des troubles psychiatriques. La nécessité de prescription médicamenteuse, dans certains cas, confronte le praticien aux réalités juridiques, éthiques et économiques de la prescription hors AMM, conséquences du manque de psychotropes autorisés chez l'adolescent sur le marché français.

La partie suivante présente l'enquête menée au CCA en 2011, concernant la prescription de psychotropes chez les adolescents. Les résultats y sont exposés, puis discutés en fonction des données issues des recommandations des référentiels français, mais également des études effectuées au niveau international.

## **DEUXIEME PARTIE :**

Enquête sur les prescriptions de psychotropes  
au Centre de Crise pour Adolescents

## **II. Enquête sur les prescriptions de psychotropes au Centre de Crise pour Adolescents**

### **A. Méthodologie**

#### **1. Description du service**

Le Centre de Crise pour Adolescents (CCA) est une unité de psychiatrie de l'hôpital Charles Perrens, situé à Bordeaux. Il accueille des adolescents « en crise » âgés de 12 à 18 ans, et nécessitant une prise en charge psychiatrique. Il s'agit principalement de troubles du comportement ou des conduites, de décompensations psychiatriques, avec une symptomatologie productive, ou au contraire, négative, se manifestant par un repli sur soi, des passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs, des fugues... Cette structure est sollicitée par les autres établissements du département, au sujet d'adolescents présentant une difficulté d'adhésion aux soins.

L'unité est dite « fermable » et compte, en 2011, 10 lits, plus 1 d'appoint. La constitution de l'équipe y travaillant est la suivante : 3 médecins (psychiatres), 1 interne, 1 cadre de santé, 22 infirmiers, 1 aide-soignant, 1 secrétaire médicale, 4 agents des services hospitaliers (ASH), 1 psychologue, 1 psychomotricien, 2 assistantes sociales et 1 éducateur spécialisé.

#### **2. Méthode de travail**

La période d'étude des prescriptions du CCA se déroule du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2011. Le logiciel informatique utilisé au CH Charles Perrens est le logiciel Hopital Manager<sup>®</sup> (HM<sup>®</sup>). Ce logiciel permet l'accès au dossier patient, regroupant des données sur les patients, les informations administratives, quelques observations des médecins, etc... En 2011, la prescription médicale n'est pas encore informatisée, et tout se fait sur ordonnances papier.

Ces ordonnances papier sont récupérées aux archives, triées, et ne sont sélectionnées que les ordonnances rédigées au cours de la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2011. Ainsi, 832 ordonnances sont retenues, pour un total de 129 patients hospitalisés au CCA au cours de cette année.

Le contenu intégral de chaque ordonnance prescrite est retranscrit dans un tableau Excel, permettant la constitution d'une base de données complète.

Le tableau Excel issu de ce recueil est construit et renseigné selon les items suivants :

- Données sur le patient :
  - Patient (nom et prénom),
  - Date de naissance,
  - Sexe,
  - Poids (rarement noté, donc non exploité),
  - Séjour CCA (non renseigné sur les ordonnances papier),
  - Motif d'hospitalisation (non renseigné sur les ordonnances papier),
  - Diagnostic (non renseigné sur les ordonnances papier),
- Données sur le prescripteur :
  - Prescripteur (nom et/ou signature),
- Données sur le traitement :
  - Psychotrope (nom de spécialité, ou DCI, et dosage),
  - Autres traitements (regroupant tout ce qui n'est pas un médicament psychotrope : médicaments dits « somatiques », attelles, bandages, alimentation recommandée par la diététique, etc...),
  - Galénique (s'il s'agit de comprimés, gélules, solution buvable, injectable, aérosol, crème, patch, collyre, etc...),
  - Posologie (nombre de comprimés, gouttes, milligrammes, etc...par jour, avec répartition horaire, en précisant s'il s'agit de « si besoin », et si c'est à renouveler),
  - Indication (rarement précisé sur l'ordonnance, sauf pour les « si besoin »),
  - Date d'arrêt (quand précisée, ou durée du traitement prescrite),
- Autres données :
  - Date (de rédaction de l'ordonnance),
  - Remarques.



Les items non renseignés sur les ordonnances papier ont été complétés grâce au logiciel HM<sup>®</sup>. Ainsi, l'item « Séjour CCA » concerne les périodes et durées de séjour dans le service, l'item « Motif d'hospitalisation », recueilli d'après le dossier patient informatisé pour les premiers patients, sur HM<sup>®</sup>, puis jugé non pertinent pour l'analyse des résultats, n'est finalement pas utilisé. L'item « Diagnostic », est renseigné sur HM<sup>®</sup>, selon la codification de la CIM-10 (voir le paragraphe II.B.2.d « Diagnostic »). Les données recueillies pour cette partie de l'étude ont été vérifiées et validées par le psychiatre responsable de l'unité.

Il faut préciser que chaque modification intervenant dans la prise en charge du patient, à savoir ajout ou arrêt d'un médicament, changement de posologie, passage d'un médicament de systématique à « si besoin » (ou inversement), entraîne la génération d'une nouvelle ordonnance, ce qui explique ce nombre important de 832 ordonnances, pour 129 patients.

Ce tableau Excel a permis une extraction et analyse de diverses données, dont les résultats sont exposés dans la partie suivante. Ils sont présentés comme suit :

- La population étudiée : sexe, âge, durée d'hospitalisation et diagnostic,
- la fonction des prescripteurs,
- les différentes classes pharmacologiques de psychotropes prescrites sur cette période (année 2011),
- l'étendue des posologies prescrites par médicament,
- les prescriptions hors AMM, en fonction de l'âge d'une part, de l'indication d'autre part, puis en regroupant les deux critères : âge et indication de l'AMM.

Pour bien comprendre la suite, et notamment les résultats concernant les prescriptions de psychotropes, leur répartition par classe, en fonction de l'âge, ainsi que les proportions de prescriptions hors AMM, il faut savoir que toutes les lignes de prescriptions correspondant à un même médicament, sous formes per os et injectable, relevées sur plusieurs ordonnances destinées à un même patient, ont été considérées pour faire les calculs comme une seule et même prescription. Ainsi, si nous prenons l'exemple de la cyamémazine, toutes les lignes de prescriptions, à la fois en systématique et en « si besoin », quels que soient, le dosage, la posologie et la forme galénique, ont été comptabilisées comme une prescription de Tercian<sup>®</sup> pour le patient en question, permettant de ce fait d'extrapoler ce résultat au nombre de patient sous Tercian<sup>®</sup>.





Par souci de clarté, un code couleur est adopté pour exposer les résultats. Ainsi,

- les neuroleptiques conventionnels sont en bleu,



- les antipsychotiques atypiques en violet,



- les normothymiques en vert, 
- les antidépresseurs en rose, 
- les anxiolytiques en jaune, 
- les hypnotiques en orange. 

## **B. Résultats**

### **1. Conformité des ordonnances**

Sur les ordonnances papier rédigées au CCA en 2011, on retrouve :

- Le nom et/ou la signature, ainsi que, parfois, la qualité et le titre du prescripteur (pas d'identification du prescripteur pour 1,1% des ordonnances),
- le nom de l'établissement (qui figure d'office sur les ordonnances), et l'unité de soin, presque toujours renseignée,
- la date sur 99,4% des ordonnances (5 non renseignées),
- la dénomination du médicament, désigné par sa dénomination commune, ou son nom de spécialité, la posologie. En revanche, le mode d'administration n'est pas toujours spécifié, et le mode d'emploi est rarement précisé,
- la durée de traitement (rarement indiquée). L'arrêt de certains médicaments est parfois signalé, mais cette notion de durée est surtout respectée pour les traitements somatiques,
- les noms et prénoms du patients, parfois le sexe et la date de naissance, ou âge, et rarement le poids ; la taille n'est pas indiquée,
- des indications supplémentaires sur les ordonnances, telles que la présentation galénique du médicament, la notion de « si besoin », avec , dans ce cas, une précision sur l'indication, les consignes de mise en chambre d'isolement et contentions, si besoin, la surveillance des constantes, le régime alimentaire, l'hydratation, les modalités de changement de pansement, s'il y a lieu, des précisions sur les moments de prise des médicaments, etc...

Ainsi, en référence à l'article R5132-3 du Code de la Santé Publique (CSP), remplaçant l'article R5194 de l'arrêté du 31 mars 1999 [58], relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des

substances vénéneuses dans les établissements de santé (...) disposant d'une pharmacie à usage intérieur ... et modifié par le Décret n° 2007-596 du 24 avril 2007 [59] puis à l'article 13 de l'arrêté du 6 avril 2011 [60], relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, le constat qui peut être fait est le suivant : dans la mesure où tous les items obligatoires sont rarement présents simultanément, la majorité des ordonnances papier ne sont pas en conformité avec la réglementation. Mais ce point a été amélioré avec l'arrivée de l'informatisation et la prescription sur le logiciel HM®.

## 2. La population

### a) Âge

Le Centre de Crise pour Adolescents accueille des patients âgés de 12 à 18 ans.

En 2011, la dispersion des âges des 129 patients hospitalisés s'étend de 11 (un patient) à 18 ans.

La majorité des patients est âgée de plus de 15 ans, à savoir 73,6% (95 patients). Plus d'un quart des patients (33 patients) sont âgés de 16 ans, 29 d'entre eux ont 17 ans, 26 patients ont 15 ans, et 7 patients sont nés en 1993 (18 ans dans l'année).

En ce qui concerne les 12 – 15 ans, 20 patients sont âgés de 14 ans, 8 ont 13 ans et 5 patients ont 12 ans en 2011 (Figures 8 et 9).

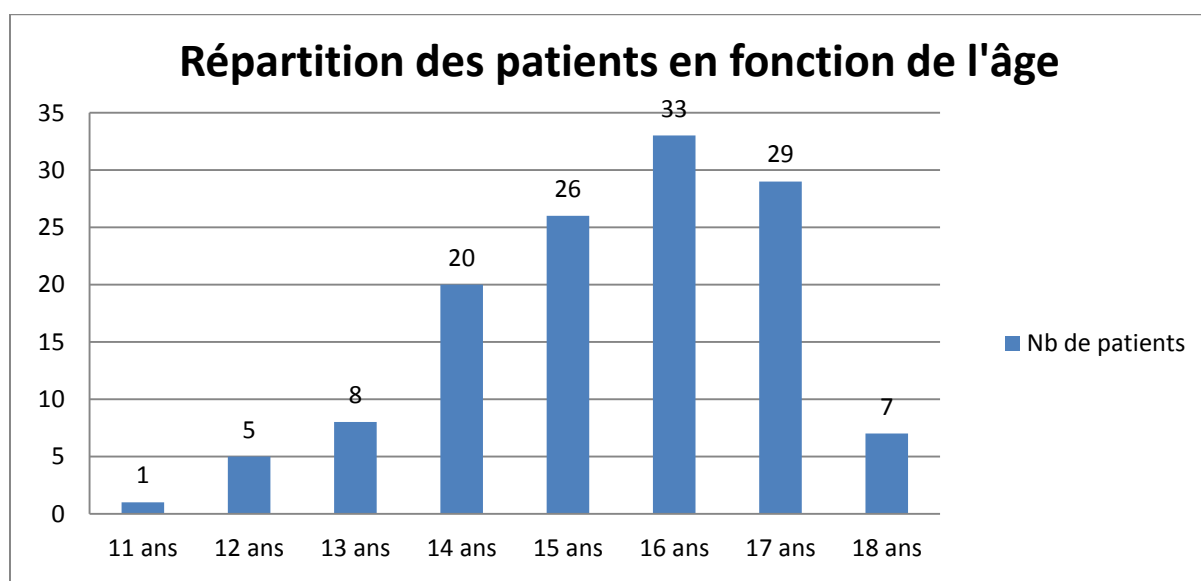


Figure 8 : Répartition du nombre de patients en fonction de l'âge

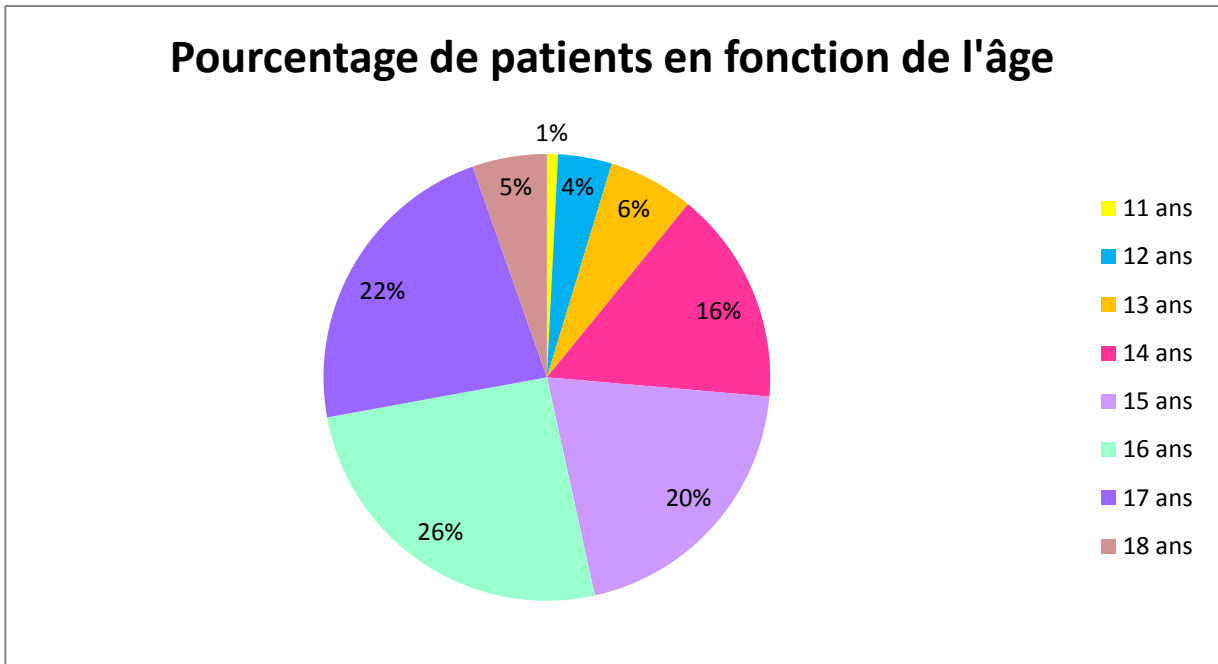


Figure 9 : Répartition (en pourcentage) des patients en fonction de l'âge

#### b) Sexe

La population d'adolescents hospitalisés au CCA au cours de l'année 2011 présente une légère prédominance féminine (58%) (Figure 10), alors que la répartition hommes/femmes des patients hospitalisés à Charles Perrens, tous services confondus, à cette même période, est équitablement répartie (51% d'hommes versus 49% de femmes).

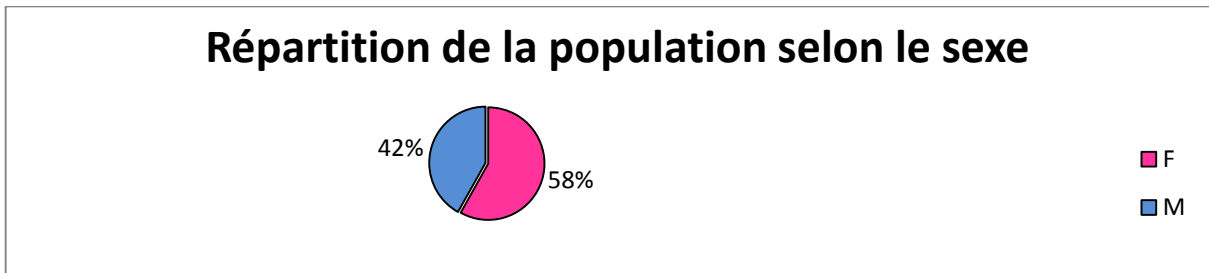


Figure 10 : Répartition des patients hospitalisés au CCA en 2011, en fonction du sexe

#### c) Durée d'hospitalisation

La moyenne du séjour au CCA en 2011 est environ d'un mois (28,9 jours), avec une durée minimale d'hospitalisation de 3 jours, et un maximum de 127 jours (Tableau 3). Cette durée moyenne d'hospitalisation (DMS) est semblable à la DMS des services adultes (30,2

jours). Parmi les 129 patients hospitalisés au cours de l'année 2011, 7 (soit 5,4%) ont été ré-hospitalisés une fois, et 4 (soit 3,1%) patients ont été hospitalisés 3 fois dans l'année.

Tableau 3 : Durées d'hospitalisation en nombre de jours

| Durée d'hospitalisation | Nombre de jours |
|-------------------------|-----------------|
| Minimale                | 3               |
| Maximale                | 127             |
| Moyenne                 | 28,9            |
| Ecart type              | 19,3            |

#### d) Diagnostic

Le diagnostic est renseigné dans le logiciel HM<sup>®</sup> selon la codification de la CIM-10, qui est la « classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes », dixième révision.

La répartition des diagnostics posés au cours de l'hospitalisation est la suivante (Tableau 4 et Figure 11) :

- la majeure partie des diagnostics posés au moment de l'hospitalisation, soit 50 patients (38,8%), appartient au sous-groupe « Troubles du comportement et troubles émotionnels habituellement rencontrés durant l'enfance et l'adolescence »,

- le sous-groupe « Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes » est représenté par 26 patients (20%)

- le diagnostic de « Troubles de l'humeur (affectifs) » est posé pour 16 patients (12,4%),

- le diagnostic de « Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants » est posé pour 11 (8,5%) des patients présents au CCA en 2011

- les autres diagnostics sont répartis comme présenté dans le tableau 4, et la figure 11,

- le diagnostic n'a pas été codé pour un patient présentant une symptomatologie délirante. Ce patient étant considéré « hors secteur géographique d'hospitalisation », il a été transféré.

Tableau 4 : Répartition du nombre de patients en fonction du diagnostic (selon la CIM-10)

| Sous-groupes de la classification CIM-10  | Nombre de patients |
|---|--------------------|
| F10 --> F19 Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation des substances psycho-actives                            | 1                  |
| F20 --> F29 Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants  | 11                 |
| F30 --> F39 Troubles de l'humeur (affectifs)  | 16                 |
| F40 --> F48 Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes                             | 26                 |
| F50 --> F59 Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques                 | 1                  |
| F60 --> F69 Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte  | 4                  |
| F80 --> F89 Troubles du développement psychologique   | 1                  |
| F90 --> F99 Troubles du comportement et troubles émotionnels habituellement (rencontrés) durant l'enfance et l'adolescence    | 50                 |
| R40 --> R46 Symptômes et signes relatifs à la connaissance, la perception, l'humeur et le comportement                        | 4                  |
| Z00 --> Z13 Sujets en contact avec les services de santé pour des examens divers  | 9                  |
| Z55 --> Z65 Sujets dont la santé peut être menacée par des conditions socio-économiques et psycho-sociales                    | 1                  |
| Z80 --> Z99 Sujets dont la santé peut être menacée en raison d'antécédents personnels et familiaux et de certaines affections | 4                  |
| Non codé : "Symptomatologie délirante" (transféré car hors secteur)   | 1                  |

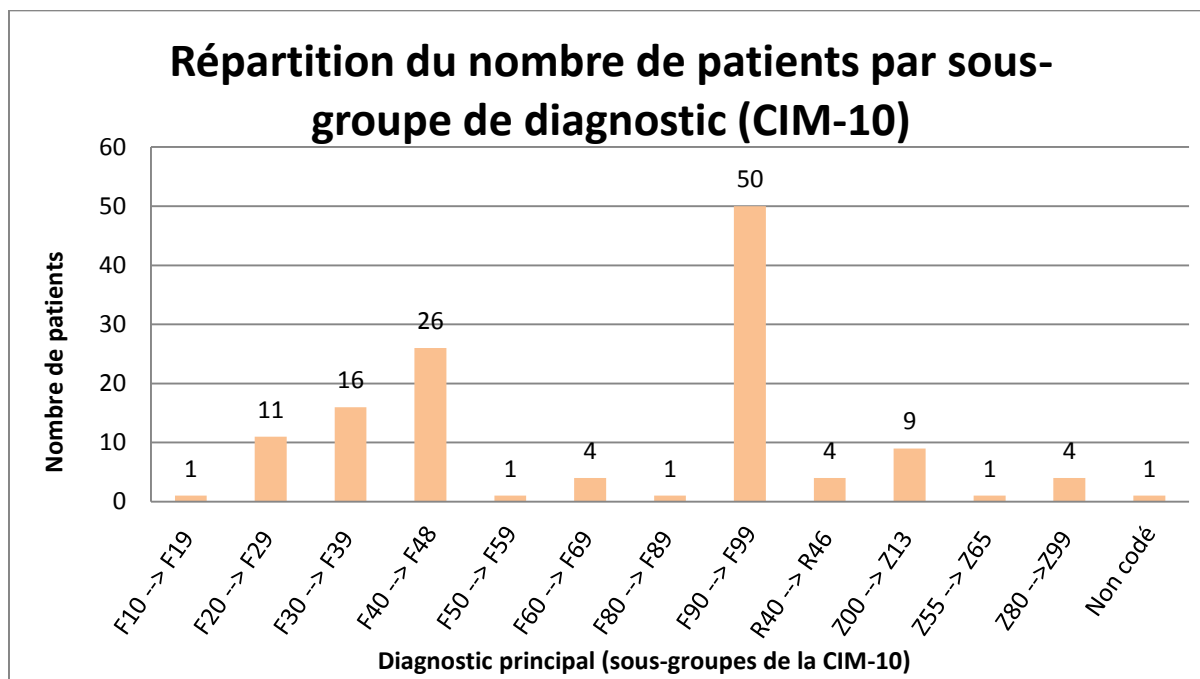


Figure 11 : Répartition du nombre de patients en fonction des sous-groupes de la classification des diagnostics (CIM-10)

En annexe, un tableau plus détaillé, reprend le nombre de patients, les âges et spécialités de psychotropes prescrits en fonction des groupes et sous-groupes de la classification CIM-10 (Annexe 2, p. 164-175). La troisième colonne indique le diagnostic principal, qui peut, dans certains cas, plus faire référence au motif d'hospitalisation qu'à un diagnostic au sens propre du terme, et parfois être accompagné par un diagnostic associé (comorbidité).

### **3. Les prescripteurs**

La globalité du traitement est prescrite par le psychiatre qui consulte régulièrement le patient au cours de son hospitalisation. Ponctuellement, un somaticien (médecin généraliste) consulte et prescrit également des médicaments aux patients du service.

La majorité des lignes de psychotropes est prescrite par les psychiatres (1544 lignes pour 335 lignes de traitements « somatiques »), puis par les internes en psychiatrie (1203 lignes pour 413 lignes d'autres traitements). Les médecins somaticiens ont prescrit 335 lignes de traitements « somatiques » pour seulement 9 lignes de psychotropes. Une faible proportion (25 lignes de psychotropes et 18 lignes de traitements « somatiques ») reste non renseignée quant à la fonction des prescripteurs (Figure 12).

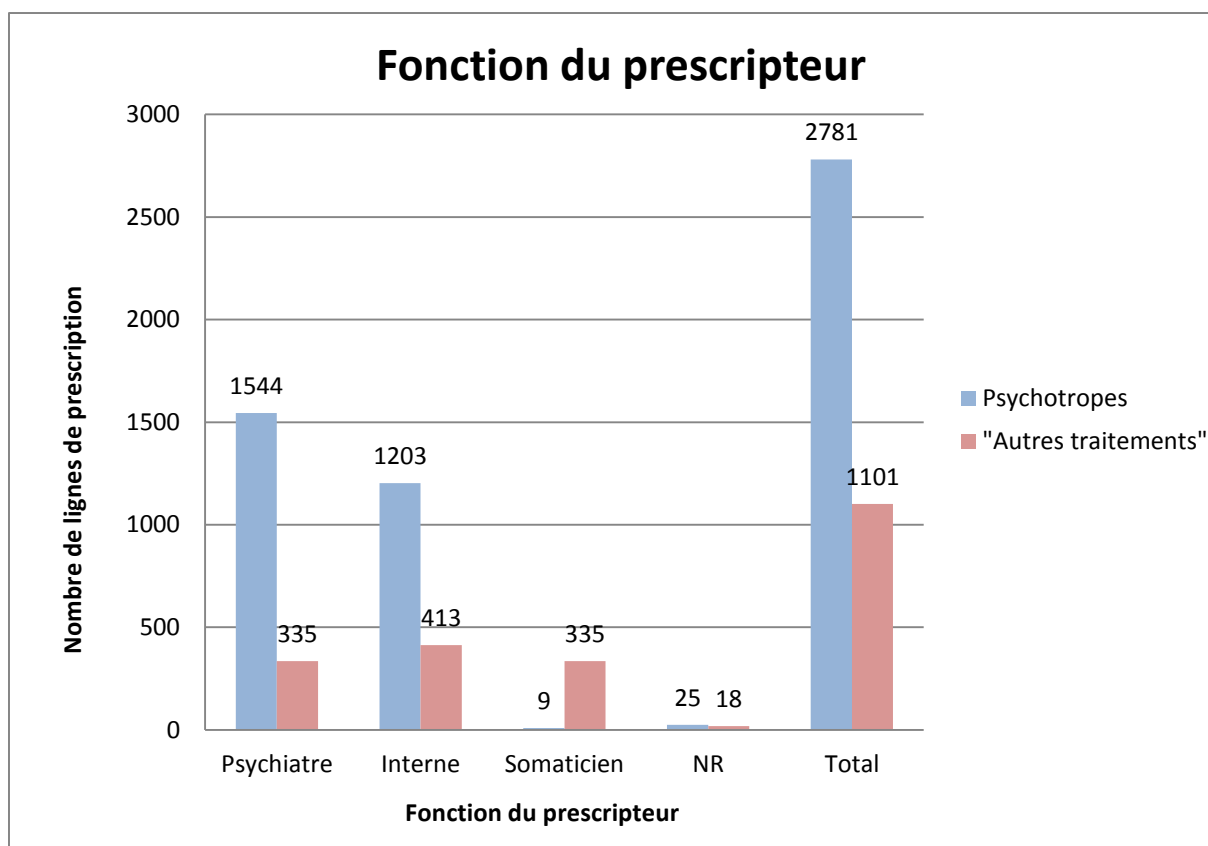


Figure 12 : Répartition des lignes de prescription selon la fonction des prescripteurs

#### 4. Les différentes classes pharmacologiques prescrites

La base de données est constituée de 3882 lignes. Ceci représente une moyenne de 4,7 lignes de prescription par ordonnance. Sur les 3882 lignes prescrites, 2781 lignes correspondent à une prescription de psychotropes, et 1101 sont relatives à des prescriptions d'autres traitements dits « somatiques ».

L'étude des prescriptions de psychotropes au CCA en 2011 montre que presque toutes les classes de psychotropes sont représentées, sauf les psychostimulants (pas de prescription en 2011 dans ce service).

La figure suivante (Figure 13) représente la répartition du nombre de prescriptions des différentes classes de psychotropes, en fonction de la forme galénique : « *per os* » en bleu (comprimés, gélules et solutions buvables), et injectables en vert (essentiellement intramusculaires). Le nombre affiché sur le schéma indique le nombre de prescriptions de psychotropes, sachant que pour un même patient peuvent être prescrits, simultanément ou successivement, différents médicaments de la même classe. La classe la plus représentée est, de loin, la classe des neuroleptiques conventionnels. Ainsi, la totalité des prescriptions



de neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération est représentée par 135 prescriptions de neuroleptiques injectables (en vert), et 150 prescriptions de *per os* (en bleu) au cours de l'année 2011 (Figure 13). La classe représentée en deuxième position est celle des anxiolytiques, avec une faible proportion d'injectables, puis on retrouve les antipsychotiques de seconde génération, devant les normothymiques, puis les antidépresseurs, et enfin, les hypnotiques.

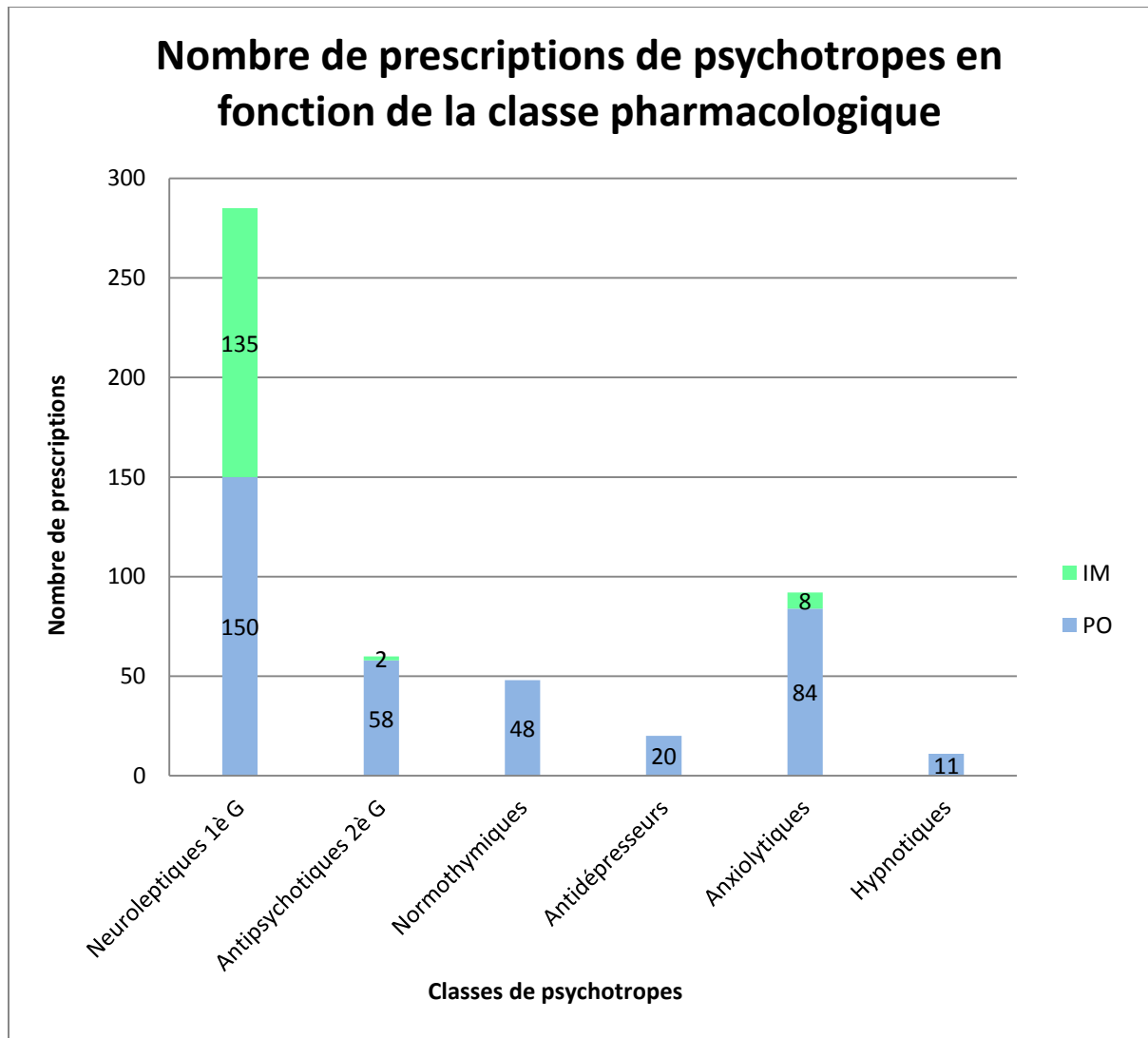


Figure 13 : Répartition de la prescription des classes de psychotropes (nombre de prescriptions par classe de médicaments psychotropes)

- Neuroleptiques conventionnels

Parmi les 129 patients hospitalisés au CCA en 2011, 122 sont concernés par des prescriptions de neuroleptiques conventionnels, avec un total de 285 prescriptions (Figure 14).

La cyamémazine est prescrite chez 116 patients, ce qui représente près de 90% des patients hospitalisés, et 216 prescriptions : 111 prescriptions de cyamémazine PO et 105 prescriptions de cyamémazine IM (100% en « si besoin »). La majorité, à savoir 100 patients ont à la fois du *per os* et de l'injectable, 11 patients ont uniquement du *per os*, et 5 patients ont uniquement de l'injectable.

La lévomépromazine arrive en seconde position, avec 19 patients, et 38 prescriptions, sachant que chaque patient a à la fois une prescription de lévomépromazine PO et IM, toujours en « si besoin » pour cette dernière forme injectable.

La loxapine est prescrite chez 9 patients, dont 7 ont à la fois du *per os* et de l'injectable (en « si besoin »), et 2 ont uniquement du *per os*.

L'amisulpride est prescrit chez 6 patients, sous forme PO, et un patient à la fois sous forme PO et IM (toujours en « si besoin »), ce qui représente 8 prescriptions.

Enfin le zuclopenthixol est prescrit chez 4 patients. Un patient a uniquement la forme PO, un autre patient a à la fois du PO et de l'injectable, sous forme semi-retard (ASP), prescrite en « si besoin », et 2 patients ont à la fois du PO et de l'injectable, sous forme retard, prescrit en systématique.

Pour rappel, les formes injectables, hormis la forme retard du zuclopenthixol (Clopixol AP®) sont toutes prescrites en « si besoin », en cas de refus de la forme *per os* pour la plupart.

Sur les 122 patients pour lesquels sont prescrits des neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération, un seul neuroleptique est prescrit pour 95 patients, 2 neuroleptiques sont prescrits (simultanément ou successivement) chez 21 patients, et 6 patients ont eu 3 neuroleptiques différents au cours de leur hospitalisation dans le service en 2011 (Tableau 5, p. 94).

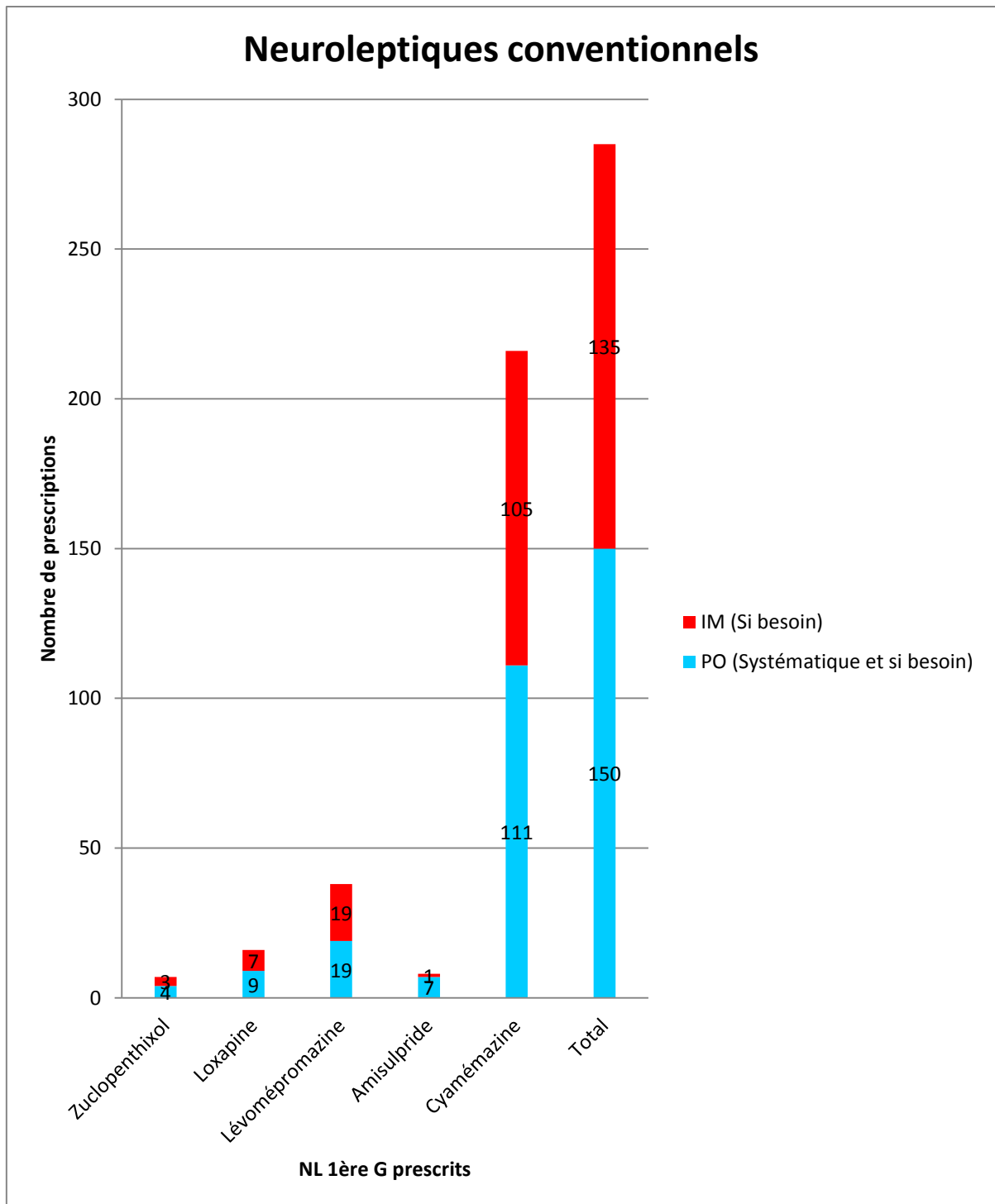


Figure 14 : Nombre de prescriptions de neuroleptiques conventionnels (PO et IM)

- Antipsychotiques atypiques

Le nombre de patients sous antipsychotiques atypiques au CCA en 2011 est de 49, avec 58 prescriptions.

La majorité des prescriptions concerne la rispéridone, avec 41 prescriptions : 39 de rispéridone PO et 2 sous la forme injection retard, la rispéridone à action prolongée (Risperdal Consta<sup>®</sup>), pour un total de 39 patients.

L'aripiprazole est prescrit chez 10 patients, puis l'olanzapine est retrouvée chez 8 patients, et enfin la clozapine est prescrite chez 1 patient (Figure 15).

Un seul antipsychotique est prescrit chez 41 patients, 2 antipsychotiques de seconde génération sont retrouvés chez 7 patients, et un patient s'est vu prescrire successivement 3 antipsychotiques : olanzapine, aripiprazole et clozapine (Tableau 5, p. 94).

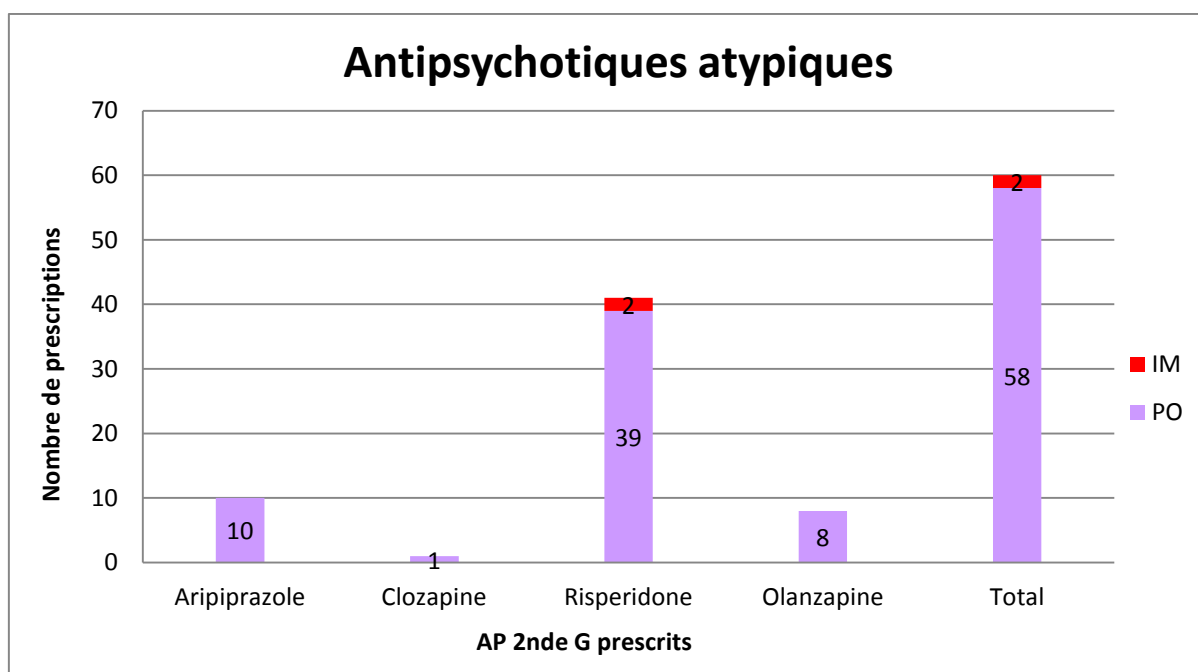


Figure 15 : Nombre de prescriptions d'antipsychotiques atypiques (PO et IM)

- Normothymiques

En ce qui concerne les normothymiques, 48 prescriptions correspondent à 42 patients différents. Pour ces 42 patients, 36 se sont vu prescrire 1 normothymique, alors que 6 patients en ont eu 2 (Tableau 5, p. 94).

Un patient a eu du de l'acide valproïque et du valpromide, 3 ont eu du valproate de sodium et du valpromide et 2 ont eu le valproate de sodium et le lithium.

Le valpromide est prescrit 28 fois, suivi du divalproate de sodium, correspondant à 13 prescriptions. Le lithium n'est prescrit que chez 2 patients.

L'acide valproïque est quant à lui prescrit chez 5 patients, mais on peut se poser la question de l'indication dans le cadre de la pathologie psychiatrique, ou de l'épilepsie (Figure

16). Parmi les 5 patients, le diagnostic d'épilepsie est confirmé pour l'un d'entre eux, 2 ont des antécédents d'épilepsie, mais non confirmé lors de l'hospitalisation, 1 ne présente pas d'épilepsie, et 1 présente une épilepsie factice, en lien avec sa pathologie psychiatrique. La lamotrigine, antiépileptique ayant l'indication dans les troubles bipolaires est prescrit pour un patient dans l'indication de l'épilepsie, donc non pris en compte dans ces résultats.

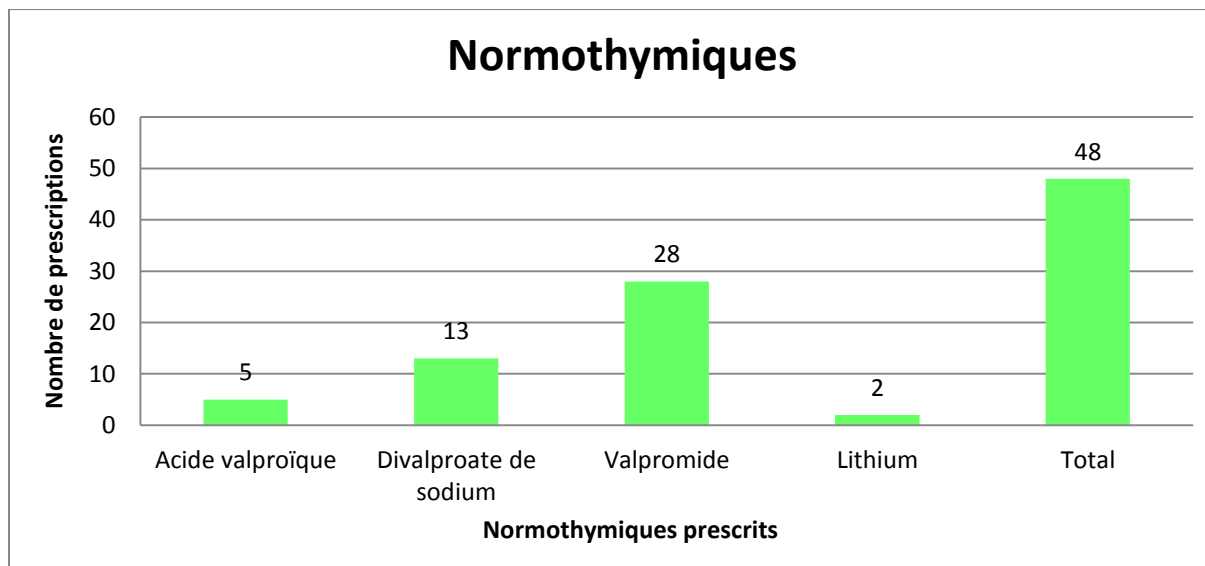


Figure 16 : Nombre de prescriptions de normothymiques (PO)

- Antidépresseurs

Les 20 prescriptions d'antidépresseurs correspondent en réalité à 18 patients différents.

La majorité, à savoir 8 patients, sont sous sertraline, 3 patients sont sous citalopram, 3 sous escitalopram et 2 sous paroxétine.

La fluvoxamine et la mirtazapine sont chacune prescrites chez 1 patient.

La miansérine et la fluoxétine sont prescrites pour le même patient, pour lequel est d'ailleurs également prescrit la paroxétine, les trois étant prescrits successivement (Figure 17).

Ainsi, lors de leur(s) hospitalisation(s) dans l'année, 17 patients ont eu un seul antidépresseur, et un en a eu 3 différents (Tableau 5, p. 94).

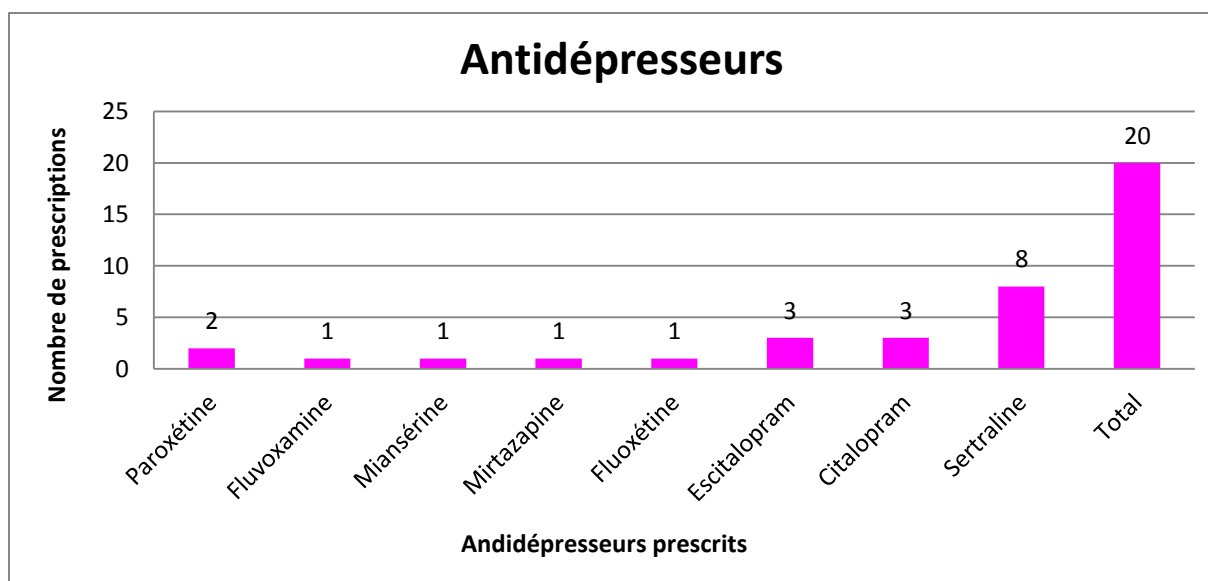


Figure 17 : Nombre de prescriptions d'antidépresseurs (PO)

- Anxiolytiques

Les prescriptions d'anxiolytiques sont au nombre de 92, pour 71 patients. Parmi ces patients, 56 ont eu un anxiolytique, et 15 se sont vu prescrire 2 anxiolytiques différents lors de leur(s) hospitalisation(s) en 2011 au CCA (Tableau 5, p. 94).

Le principal anxiolytique prescrit au CCA est l'hydroxyzine, un anti-histaminique, chez 36 des 71 patients. Les autres anxiolytiques prescrits appartiennent à la famille des benzodiazépines : l'alprazolam est prescrit chez 8 patients, le diazépam et le prazépam sont chacun prescrits chez 3 patients. Le lorazépam, le bromazépam et le clorazépate dipotassique (IM) sont chacun prescrits chez un patient différent.

Une part non négligeable, 33 patients, soit 25,6% des patients sont sous clonazépam (PO et IM), qui n'a pas d'indication en psychiatrie, et n'appartient pas à la classe des anxiolytiques, mais est principalement prescrit en tant qu'anxiolytique chez ces patients (Figure 18). Une faible proportion, non prise en compte ici (noté dans « Traitements associés»), correspond à l'indication de l'AMM, à savoir l'épilepsie.

Ici encore, les formes injectables sont uniquement prescrites en « si besoin », et non en systématique.

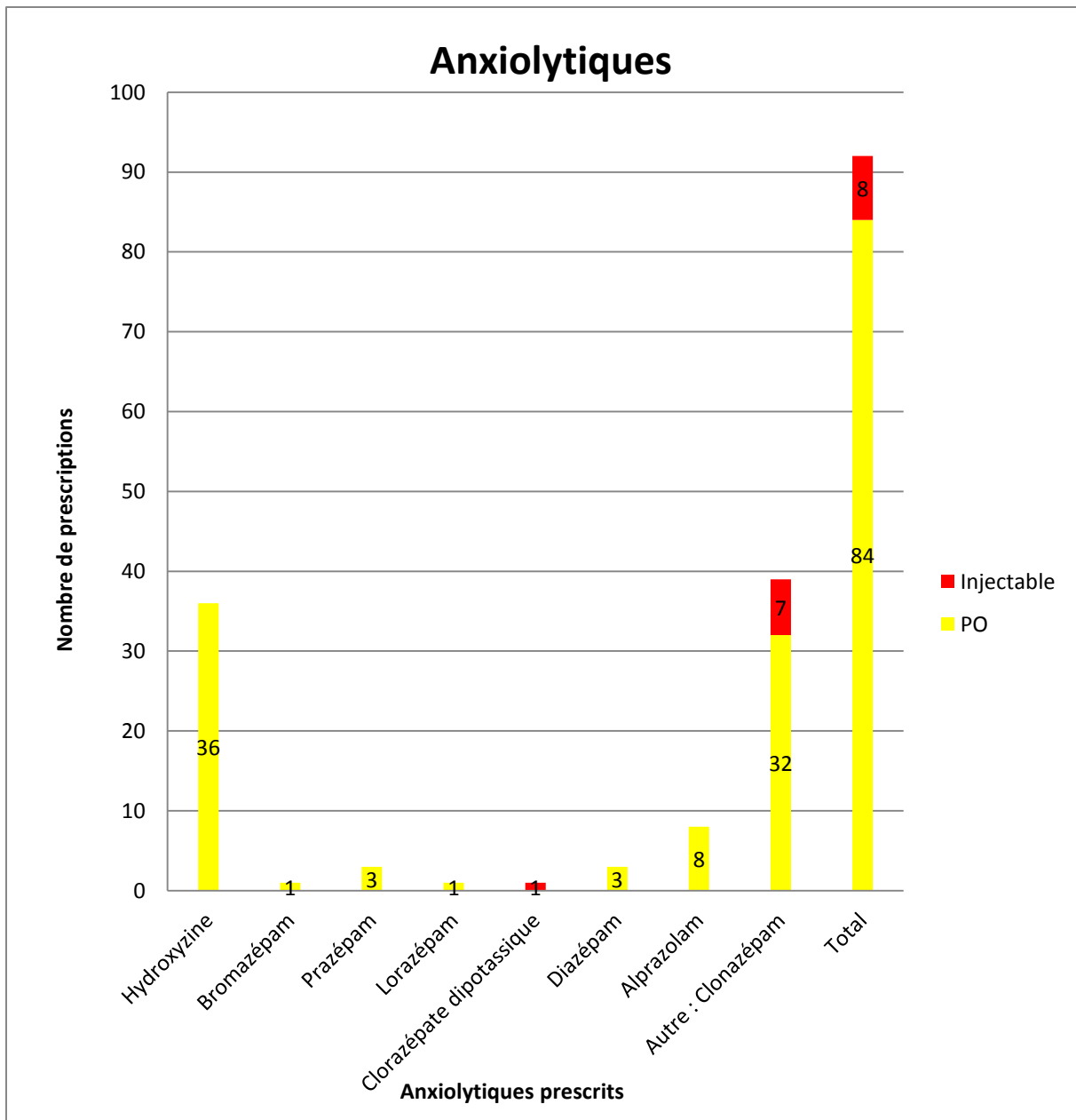


Figure 18 : Nombre de prescriptions d'anxiolytiques (PO et IM)

- Hypnotiques

Le nombre de prescriptions d'hypnotiques, uniquement sous forme PO, correspond au nombre de patients sous hypnotiques, c'est-à-dire 11 patients (Tableau 5, p. 94).

Le zopiclone est prescrit pour 9 des 11 patients, 1 patient est sous zolpidem, et 1 autre sous alimémazine (Figure 19).

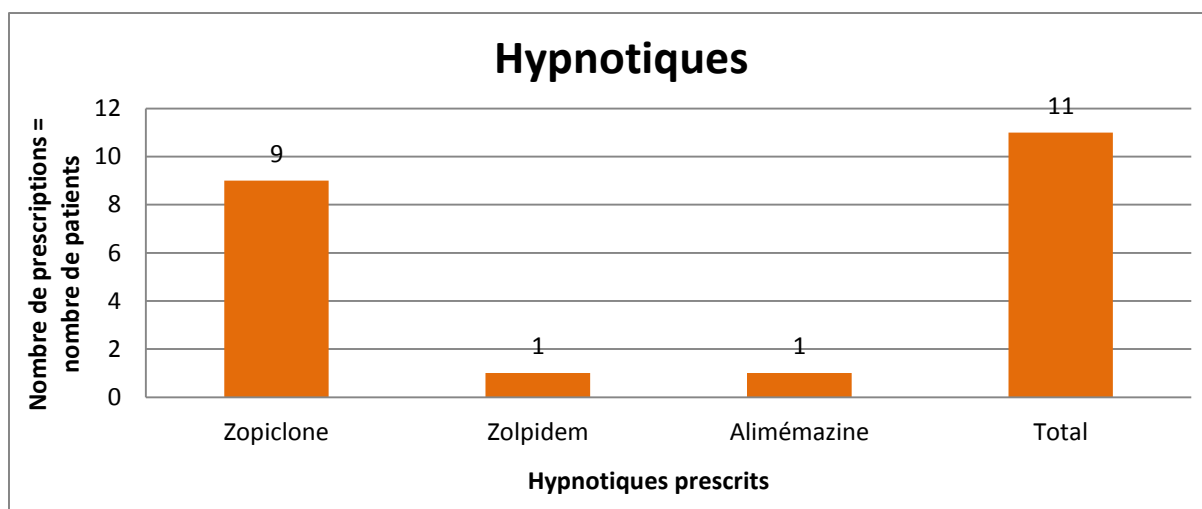


Figure 19 : Nombre de prescriptions d'hypnotiques (PO)

Le tableau ci-dessous (Tableau 5) regroupe, le nombre de patients pour lesquels sont prescrits, simultanément ou successivement, 1, 2 ou 3 psychotropes de la même classe pharmacologique, au cours de leur(s) hospitalisation(s) au CCA en 2011.

Tableau 5 : Nombre de patients ayant eu, simultanément ou successivement 1, 2 ou 3 médicaments de la même classe pharmacologique

| Classe de psychotropes        | Nombre de patients pour lesquels sont prescrits, au sein de la même classe : |               |               | Nombre total de patients |
|-------------------------------|--|---------------|---------------|--------------------------|
|                               | 1 médicament   | 2 médicaments | 3 médicaments |                          |
| Neuroleptiques conventionnels | 95   | 21            | 6             | 122                      |
| Antipsychotiques atypiques    | 41   | 7             | 1             | 49                       |
| Normothymiques                | 36   | 6             |               | 42                       |
| Antidépresseurs               | 17   |               | 1             | 18                       |
| Anxiolytiques                 | 56   | 15            |               | 71                       |
| Hypnotiques                   | 11   |               |               | 11                       |

- Répartition de la prescription des psychotropes par tranche d'âge

Les figures ci-dessous montrent la répartition du nombre de prescriptions des psychotropes (Figure 20) et la proportion de patients pour lesquels sont prescrits des psychotropes (Figure 21), en fonction de la classe et toutes formes confondues (PO et IM non différenciés), par tranche d'âge. La tranche d'âge la plus représentée en 2011 étant les 15-17 ans, il n'est pas étonnant de constater que c'est dans cette catégorie que les psychotropes sont le plus prescrits, avec une prédominance de neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération, suivie des anxiolytiques, des antipsychotiques atypiques, des normothymiques,



antidépresseurs et hypnotiques. La répartition est relativement identique pour la catégorie des 12-14 ans, ainsi que pour les 18 ans. On peut noter que pour l'enfant de 11 ans ont « seulement » été prescrits des antipsychotiques (de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> générations).

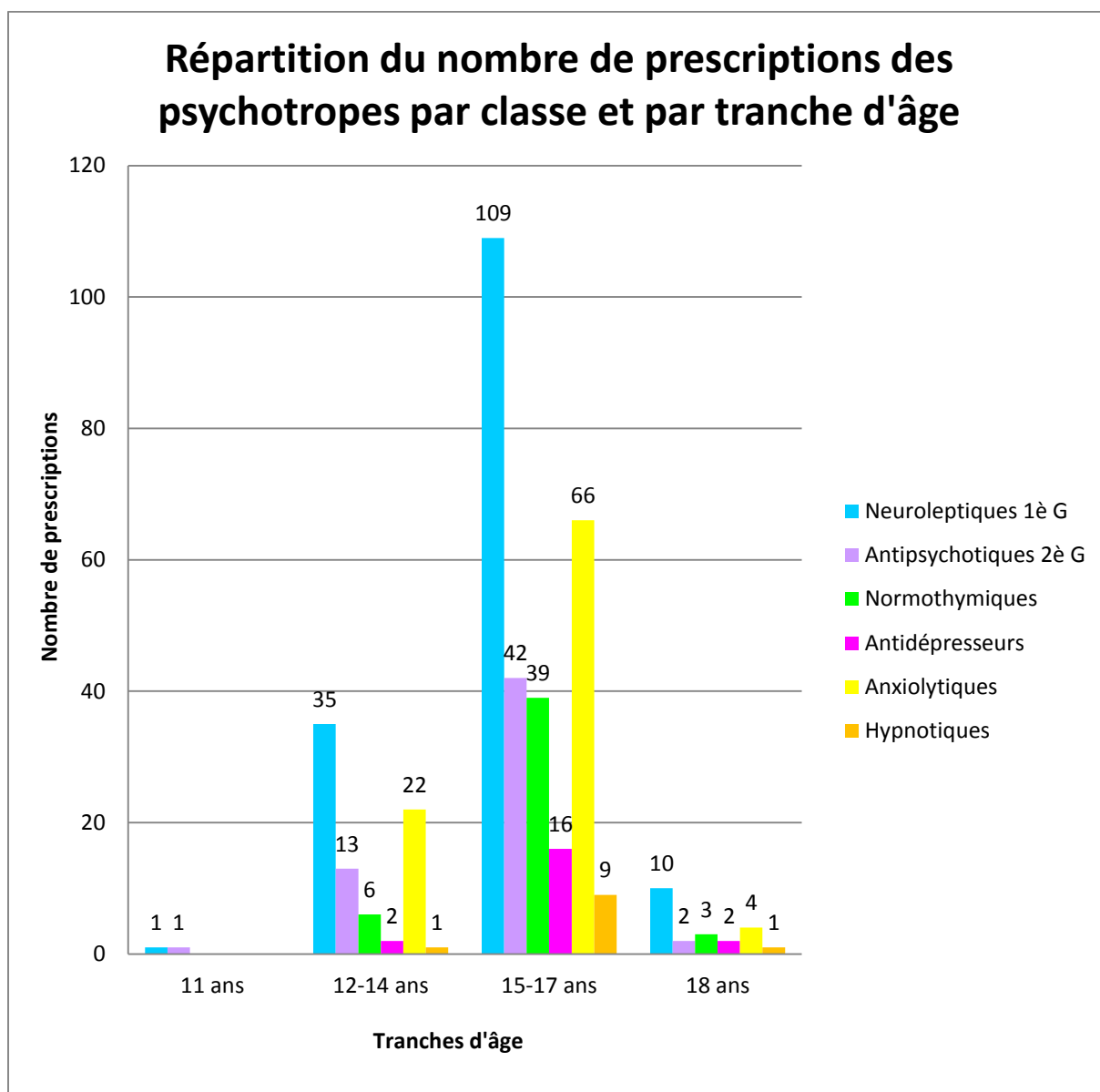


Figure 20 : Répartition des prescriptions des classes de psychotropes (formes PO et IM confondues) par tranche d'âge

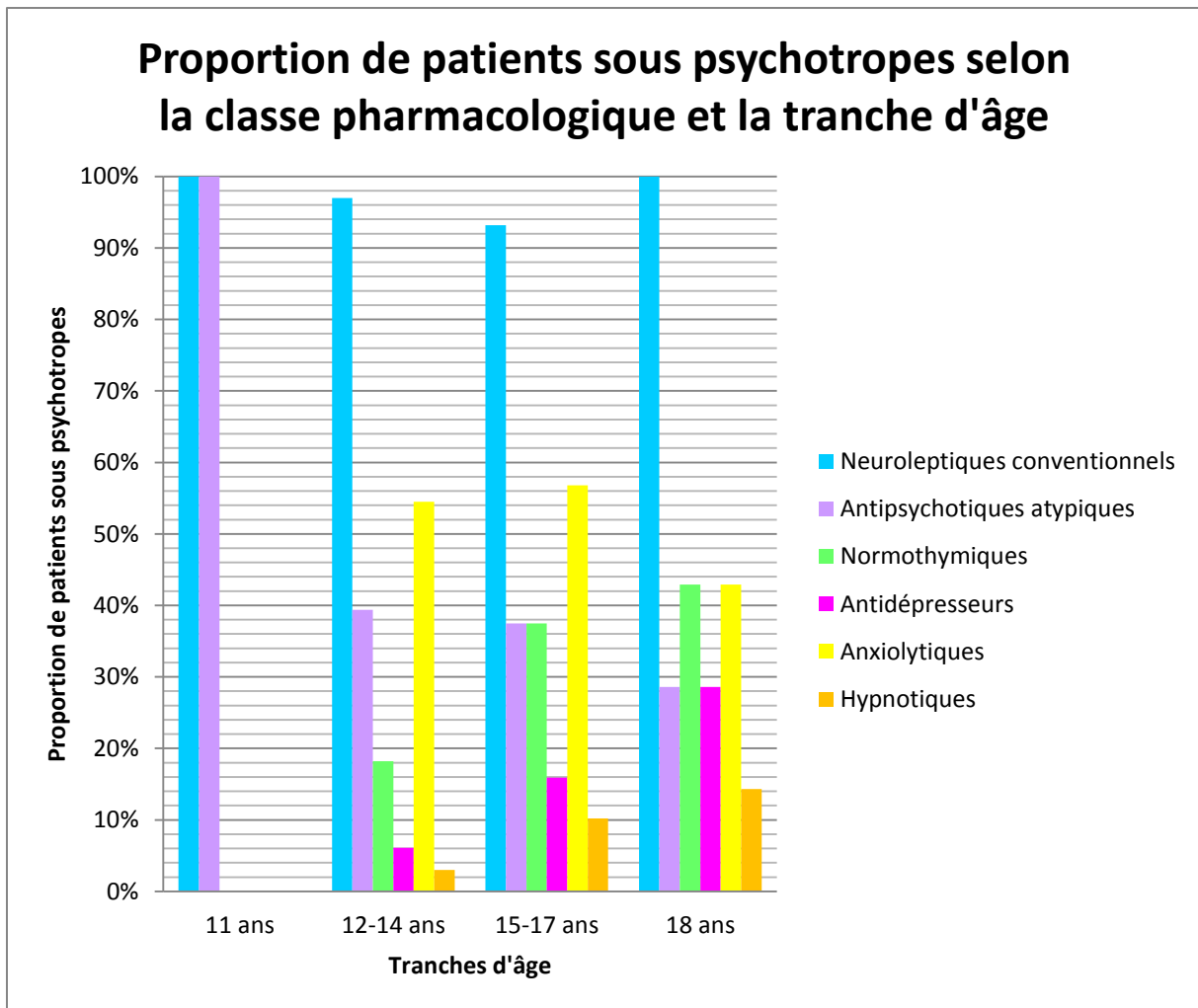


Figure 21 : Proportion de patients sous psychotropes, selon la classe pharmacologique et les tranches d'âge

Les figures suivantes (Figures 22 à 27) montrent plus en détail la proportion de patients, par tranche d'âge, pour lesquels sont prescrits des psychotropes (exemple : nombre de patients de 12 à 14 ans, pour lesquels sont prescrits des neuroleptiques conventionnels, par rapport au nombre de patients de cette même tranche d'âge, qui n'ont pas de neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération).

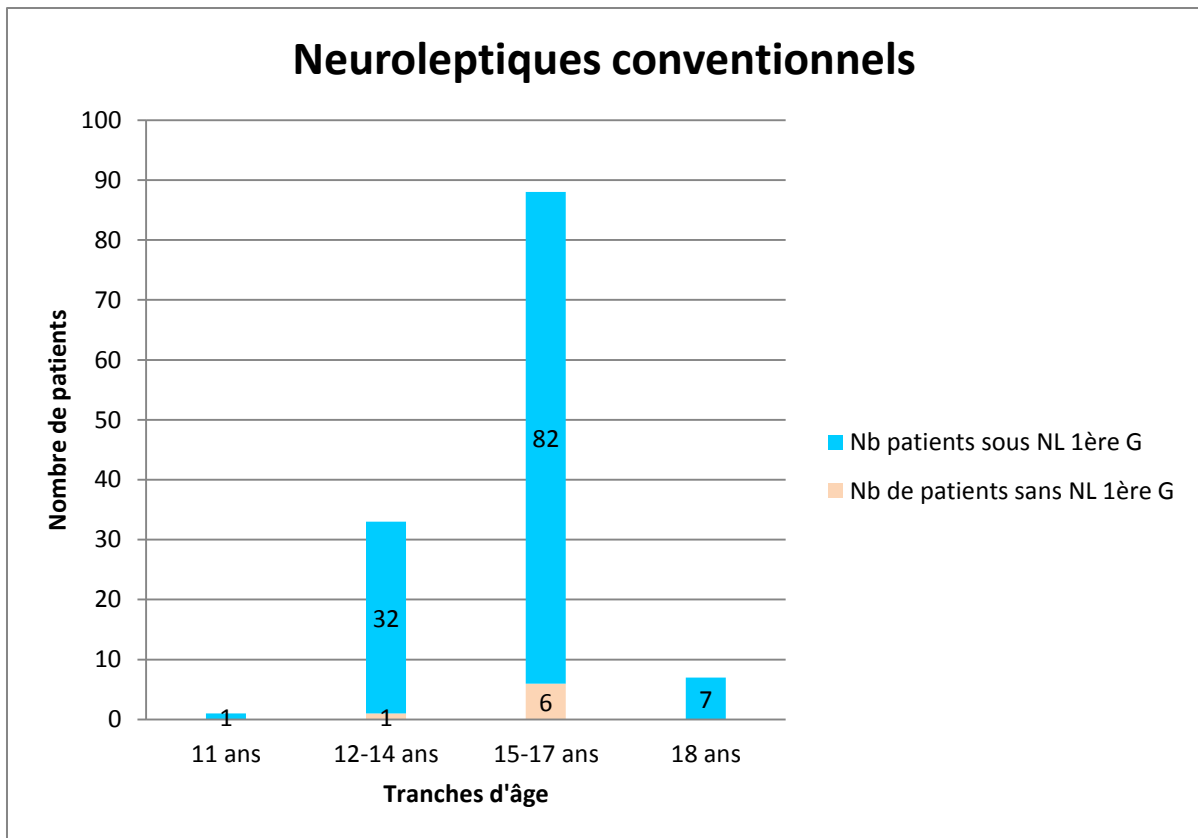


Figure 22 : Proportion de patients sous neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération, selon les tranches d'âge

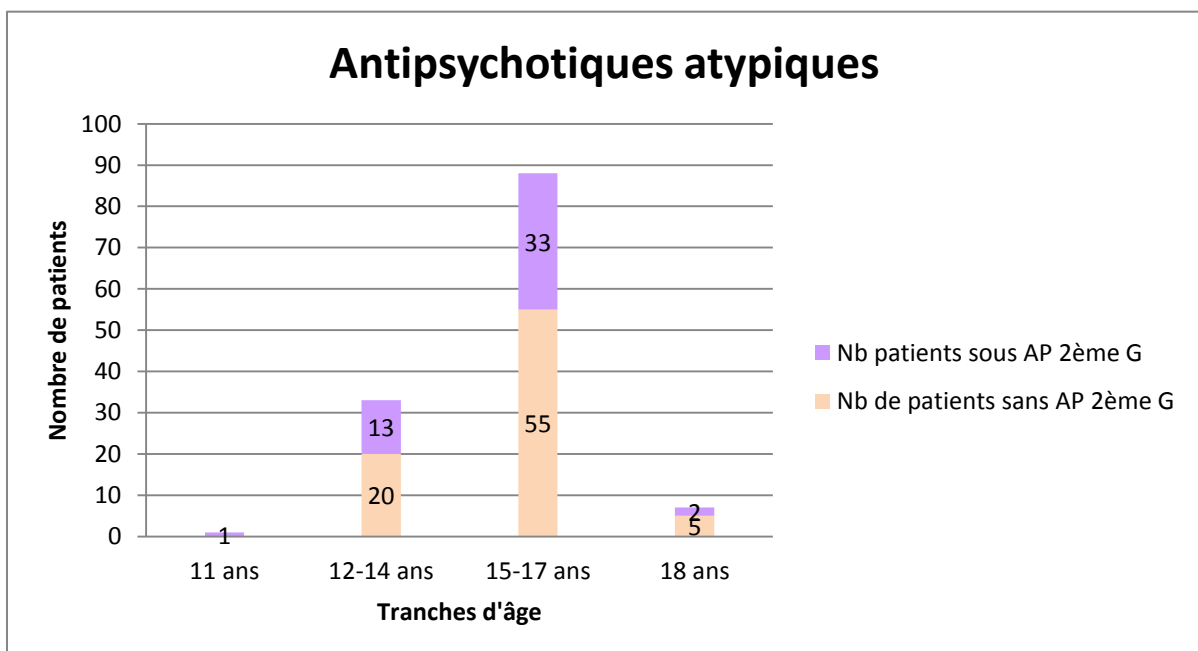


Figure 23 : Proportion de patients sous antipsychotiques de 2<sup>nde</sup> génération, selon les tranches d'âge

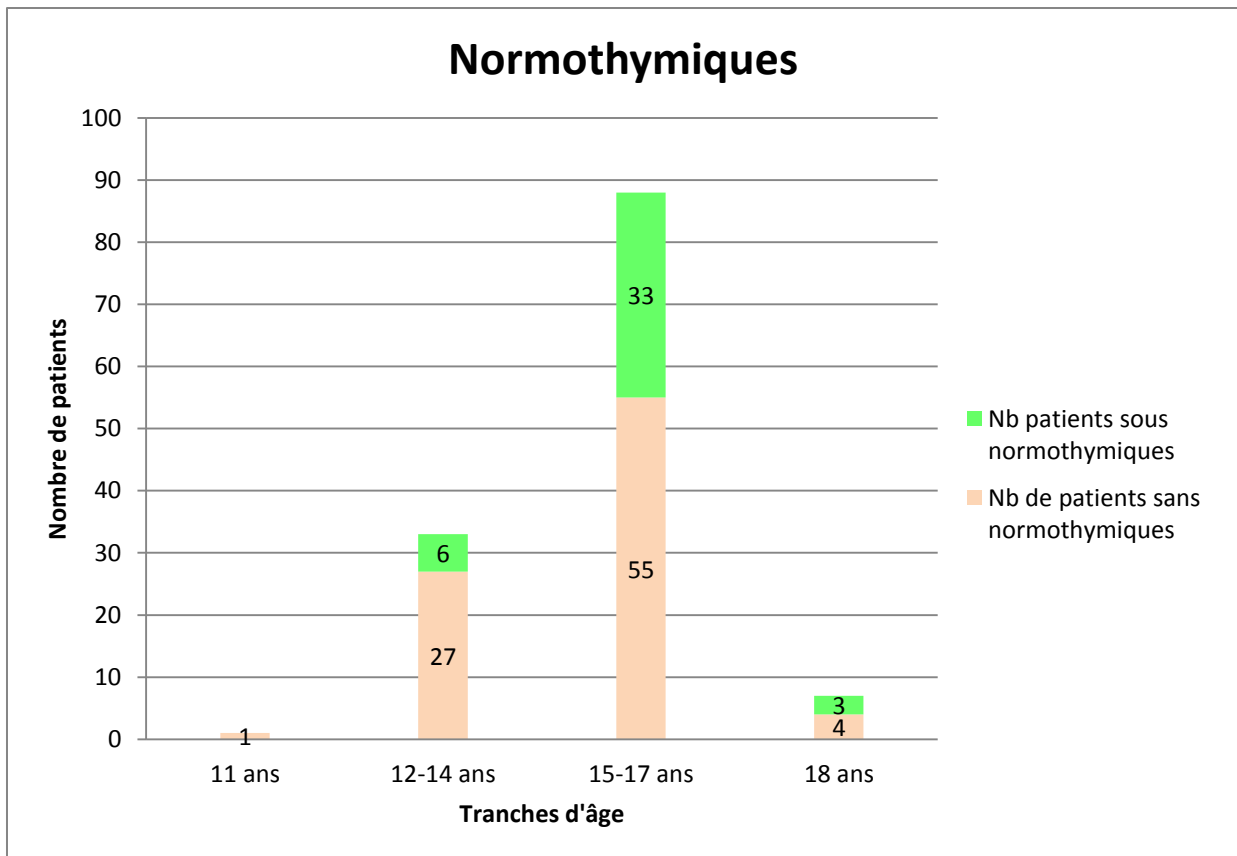


Figure 24 : Proportion de patients sous normothymiques, selon les tranches d'âge

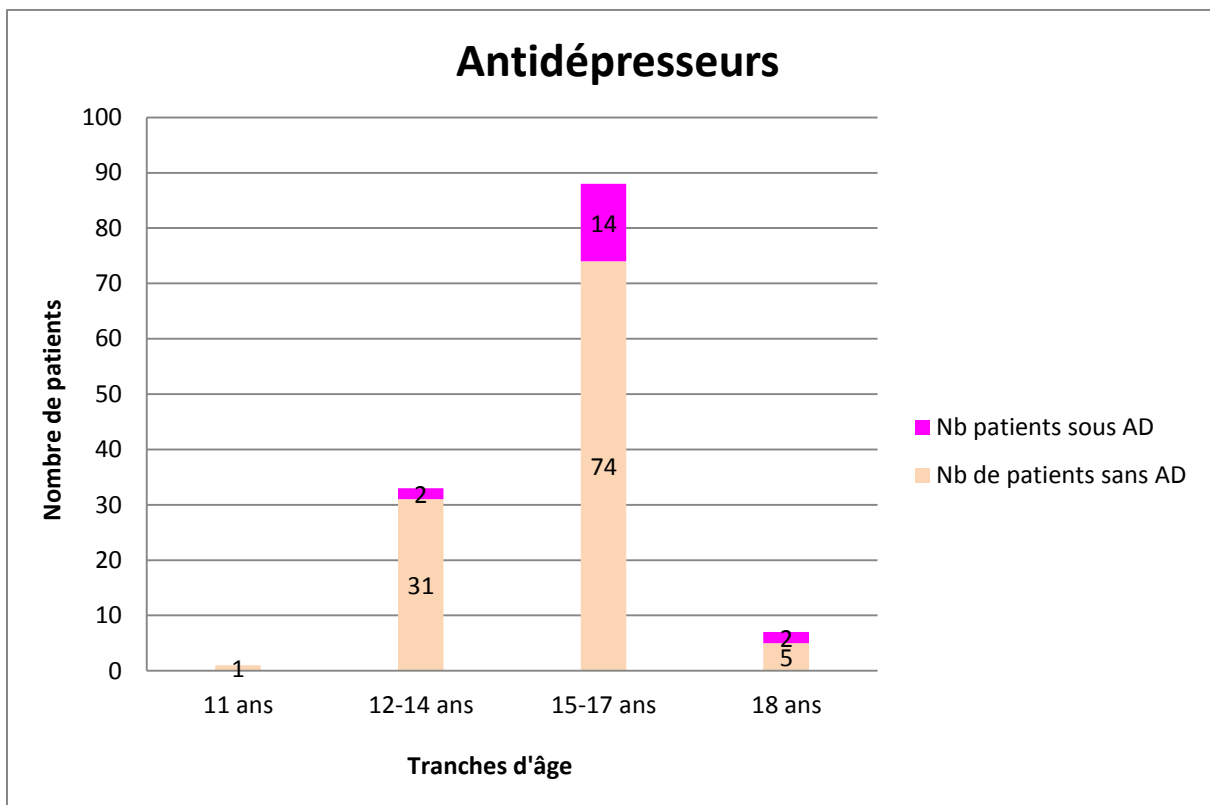


Figure 25 : Proportion de patients sous antidépresseurs, selon les tranches d'âge

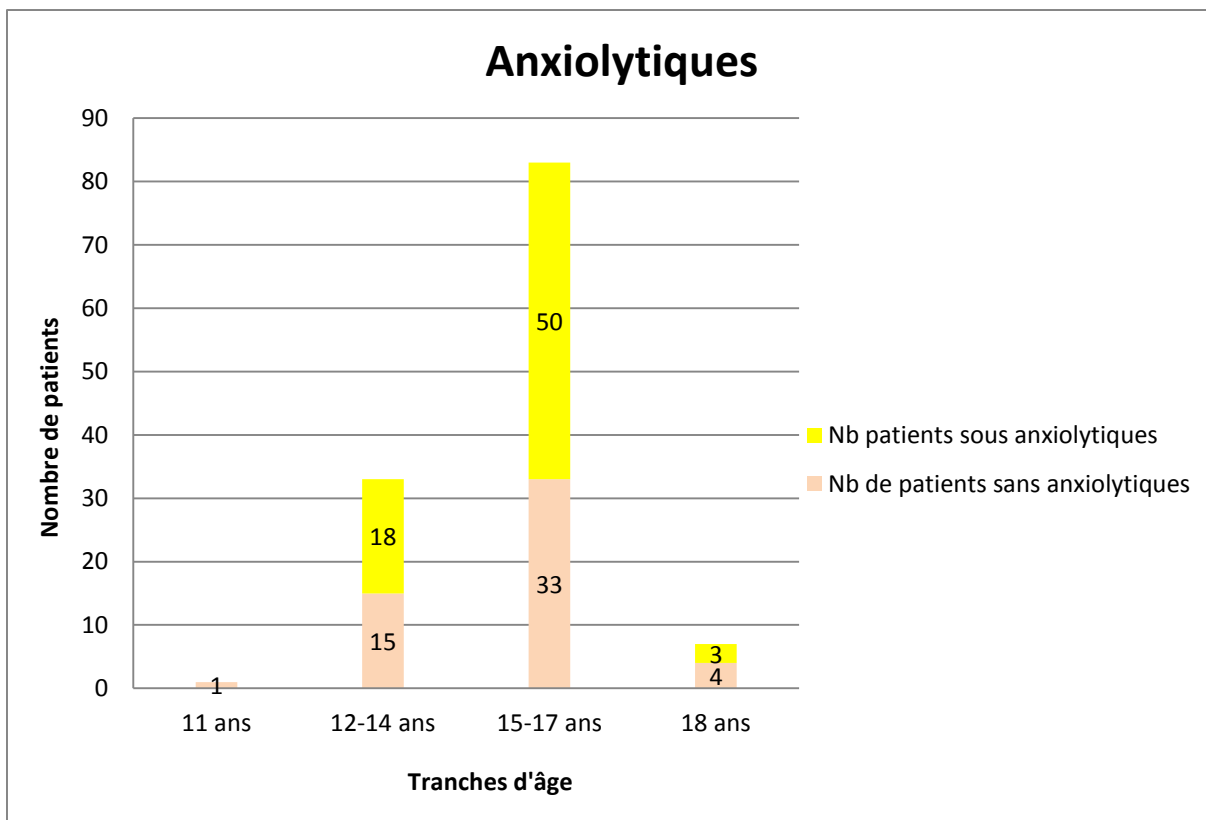


Figure 26 : Proportion de patients sous anxiolytiques, selon les tranches d'âge

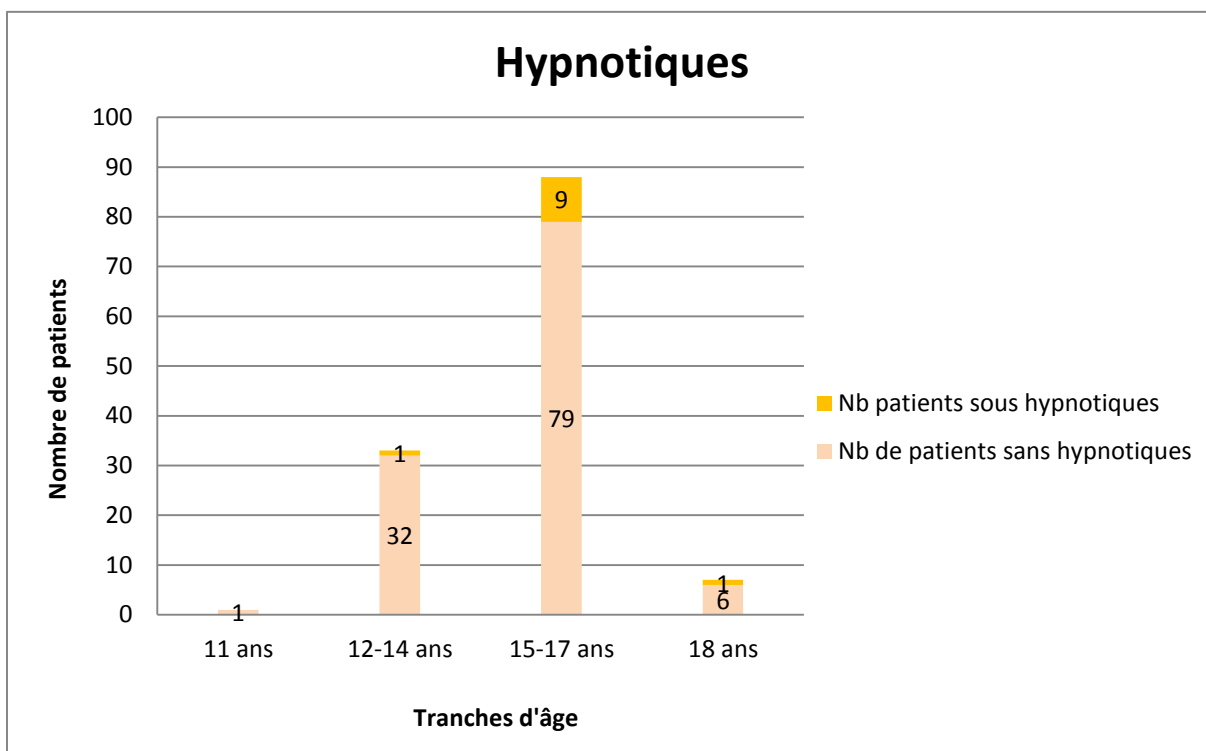


Figure 27 : Proportion de patients sous hypnotiques, selon les tranches d'âge

## 5. Posologies

Le tableau ci-dessous (Tableau 6), indique les posologies (minimales à maximales retrouvées) de psychotropes prescrits au CCA en 2011. La colonne de droite permet de visualiser les posologies usuelles et maximales recommandées dans le RCP de ces médicaments (d'après la version informatique du Vidal® 2012). Nous pouvons constater que les posologies usuelles et maximales sont respectées.

Tableau 6 : Etendue des posologies prescrites par médicament psychotrope

| Classe           | Médicament                                | Posologies prescrites | Posologies selon le RCP                              |             |
|------------------|---|-----------------------|--|-------------|
|                  |   |                       | Usuelles   | Maximales   |
| NL 1ère G        | Zuclopenthixol (PO)                       | 5 à 70mg/jr           | 50 à 100mg/jr  | 200mg/jr    |
|                  | Zuclopenthixol ASP (IM)                   | 50mg/jr SB            | 50 à 150mg/injection, renouvelable 2 à 3 jours après | NP          |
|                  | Zuclopenthixol Retard (IM)                | 100 à 300mg/9 à 15jrs | 200 à 400mg/2 à 4 semaines                           | NP          |
|                  | Loxapine (PO)                             | 25 à 170mg/jr         | 75 à 200mg/jr  | 600mg/jr    |
|                  | Loxapine (IM)                             | 25 à 50mg/jr SB       | 50 à 300mg/jr  | NP          |
|                  | Lévomépromazine (PO)                      | 10 à 200mg/jr         | Ad : 25 à 200mg/jr<br>> 3 ans :<br>0,5 à 2mg/kg/jr   | 400mg/jr    |
|                  | Lévomépromazine (IM)                      | 25 à 50mg/jr SB       | 25 à 200mg/jr  | 200mg/jr    |
|                  | Amisulpride (PO)                          | 50 à 1200mg/jr        | 100 à 800mg/jr                                       | 1200mg/jr   |
|                  | Amisulpride (IM)                          | 200 à 400mg/jr SB     | NP   | 400mg/jr    |
|                  | Cyamémazine (PO)                          | 10 à 150mg/jr         | Ad : 25 à 300mg/jr<br>> 3 ans :<br>1 à 4mg/kg/jr     | 600mg/jr    |
| Cyamémazine (IM) | 25 à 150mg/jr SB                          | 25 à 200mg/jr         | NP   |             |
| AP 2ème G        | Aripiprazole                              | 5 à 15mg/jr           | 10 à 30mg/jr   | 30mg/jr     |
|                  | Clozapine                                 | 25 à 250mg/jr         | 12,5 à 900mg/jr                                      | 900mg/jr    |
|                  | Olanzapine                                | 5 à 20mg/jr           | 10mg/jr  | 20mg/jr     |
|                  | Risperidone PO                            | 0,25 à 8mg/jr         | 0,25 à 6mg/jr  | 16mg/jr     |
|                  | Risperidone injectable à action prolongée | 37,5mg/14 jrs         | 25 à 50mg/14 jrs                                     | 50mg/14 jrs |

| Classe           | Médicament                    | Posologies prescrites | Posologies selon le RCP  |   |
|------------------|-------------------------------|-----------------------|--|---|
|                  |                               |                       | Usuelles   | Maximales                                   |
| Normo-thymiques  | Acide valproïque              | 400 à 1200mg/jr       | Ado et adulte :<br>20 à 30mg/kg/jr                               | NP  |
|                  | Divalproate de sodium         | 250 à 2000mg/jr       | 1000 à 2000mg/jr   | NP  |
|                  | Valpromide                    | 300 à 1800mg/jr       | 1000 à 2000mg/jr   | NP  |
|                  | Lithium                       | 500 à 1250mg/jr       | Fonction de la ccn plasmatique et érythrocytaire                 | LI : 1250mg/jr et<br>LP : 1400mg/jr         |
| Anti-dépresseurs | Paroxétine                    | 20mg/jr               | 40mg/jr  | 60mg/jr                                     |
|                  | Fluvoxamine                   | 25 à 100mg/jr         | Ad : 100 à 300mg/jr<br>Enf : 25 à 200mg/jr                       | 300mg/jr                                    |
|                  | Miansérine                    | 10mg/jr               | 30 à 90mg/jr   | NP  |
|                  | Mirtazapine                   | 15 à 30mg/jr          | 15 à 45mg/jr   | 45mg/jr                                     |
|                  | Fluoxétine                    | 20mg/jr               | Ad : 20 à 60mg/jr<br>> 8 ans et ado :<br>10 à 20mg/jr            | Ad : 80mg/jr<br>> 8 ans et ado :<br>20mg/jr |
|                  | Escitalopram                  | 5 à 20mg/jr           | 10mg/jr  | 20mg/jr                                     |
|                  | Citalopram                    | 8 à 40mg/jr           | 16 à 60mg/jr   | NP  |
|                  | Sertraline                    | 12,5 à 100mg/jr       | 25 à 50mg/jr   | 200mg/jr                                    |
| Anxiolytiques    | Hydroxyzine                   | 12,5 à 300mg/jr       | Ad (> 15 ans) :<br>30 à 120mg/jr<br>> 3 ans : 1mg/kg/jr          | 300mg/jr                                    |
|                  | Bromazépam                    | 1,5 à 3mg/jr          | 6 à 18mg/jr  | 36mg/jr                                     |
|                  | Prazépam                      | 10 à 40mg/jr          | 10 à 60mg/jr   | NP  |
|                  | Lorazépam                     | 0,5 à 1,5mg/jr        | 2 à 7,5mg/jr   | NP  |
|                  | Clorazépate dipotassique (IM) | 25mg SB (1 fois)      | 20 à 200mg/jr  | NP  |
|                  | Diazépam                      | 2 à 30mg/jr           | Ad : 5 à 40mg/jr<br>Enf : 0,5mg/kg/jr                            | NP  |
|                  | Alprazolam                    | 0,125 à 2mg/jr        | 1 à 2mg/jr   | 4mg/jr                                      |
|                  | Clonazépam (PO)               | 1mg 1jr/2 à 8mg/jr    | 0,05 à 0,1mg/kg/jr   | NP  |
|                  | Clonazépam (IM)               | 0,5 à 2mg/jr SB       | 1 à 15 ans :<br>1/4 à 1/2 amp<br>> 15 ans :<br>1 amp 4 à 6 fs/jr | NP  |

| Classe      | Médicament  | Posologies prescrites | Posologies selon le RCP                             |           |
|-------------|-------------|-----------------------|---|-----------|
|             |             |                       | Usuelles  | Maximales |
| Hypnotiques | Zopiclone   | 3,75 à 7,5mg/jr       | 3,75 à 7,5mg/jr                                     | 7,5mg/jr  |
|             | Zolpidem    | 10mg/jr               | 10mg/jr   | 10mg/jr   |
|             | Alimémazine | 15mg/jr               | Ad : 5 à 20mg/jr<br>> 3 ans :<br>0,25 à 0,5mg/kg/jr | NP        |

## 6. Prescriptions hors AMM

Les résultats présentés ci-dessous sont issus du croisement des données de l'enquête des prescriptions au CCA, avec les données des RCP de chaque médicament, recueillies dans le Vidal® (version papier 2011 et informatique 2012). Un tableau récapitulatif exhaustif des psychotropes présents sur le marché français, est présenté en annexe (Annexe 1, p. 137-163). Il regroupe la classe et la famille pharmacologique, le nom de spécialité et la DCI, la pharmacodynamie, les indications (psychiatriques) de l'AMM, l'âge de l'AMM, les différentes présentations galéniques, la posologie usuelle et maximale, ainsi que quelques remarques.

### a) Selon l'âge

Si l'on s'intéresse premièrement aux prescriptions hors AMM en considérant l'âge du patient, on remarque une proportion non négligeable de 36,6%. Il a paru plus judicieux de séparer les formes *per os* et injectables, dans la mesure où un même médicament peut avoir l'AMM chez les moins de 18 ans sous sa forme PO, mais pas sous sa forme injectable (exemple de la cymémazine, très utilisée au CCA).

Le tableau suivant (Tableau 7) montre le détail de ces résultats. Les cases rouges indiquent le nombre de patients pour lesquels la prescription est hors AMM, par rapport à l'âge. Une colonne rappelle l'âge autorisé dans l'AMM (d'après le RCP du Vidal®).



Tableau 7 : Prescriptions des psychotropes : nombre de patients par médicament en fonction de l'âge

| Nombre de patients sous psychotropes en fonction de l'âge |   |          |           |           |           |            |           |           |           |            |                               |
|---|---|----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------------------------|
| Classe  | Médicament                                | 11 ans   | 12 ans    | 13 ans    | 14 ans    | 15 ans     | 16 ans    | 17 ans    | 18 ans    | Total      | Age AMM (RCP)                 |
| NL 1ère G   | Zuclopendixol (PO)                        |          |           |           |           | 1          | 3         |           |           | 4          | NR                            |
|   | Zuclopendixol ASP (IM)                    |          |           |           |           |            | 1         |           |           | 1          | Enfant                        |
|   | Zuclopendixol Retard (IM)                 |          |           |           |           | 1          | 1         |           |           | 2          | NR                            |
|   | Loxapine (PO)                             |          | 1         |           | 1         | 1          | 3         | 3         |           | 9          | 15 ans                        |
|   | Loxapine (IM)                             |          | 1         |           | 1         | 1          | 2         | 2         |           | 7          | 15 ans                        |
|   | Lévomépromazine (PO)                      |          |           |           | 2         | 4          | 5         | 6         | 2         | 19         | 3 ans                         |
|   | Lévomépromazine (IM)                      |          |           |           | 2         | 4          | 5         | 6         | 2         | 19         | Adulte                        |
|   | Amisulpride (PO)                          |          |           |           |           |            | 1         | 4         | 2         | 7          | 15 ans                        |
|   | Amisulpride (IM)                          |          |           |           |           |            |           | 1         |           | 1          | 15 ans                        |
|   | Cyamémazine (PO)                          | 1        | 3         | 7         | 19        | 24         | 25        | 26        | 6         | 111        | 6 ans (cp)<br>3 ans (sol buv) |
|   | Cyamémazine (IM)                          | 1        | 4         | 7         | 20        | 21         | 26        | 20        | 6         | 105        | Adulte                        |
|   | <b>Total</b>                              | <b>2</b> | <b>9</b>  | <b>14</b> | <b>45</b> | <b>57</b>  | <b>72</b> | <b>68</b> | <b>18</b> | <b>285</b> |                               |
|   | <b>Total par tranche d'âge</b>            | <b>2</b> | <b>68</b> |           |           | <b>197</b> |           |           | <b>18</b> | <b>285</b> |                               |
| AP 2ème G   | Aripiprazole                              |          |           |           | 3         | 1          | 5         | 1         |           | 10         | 15 ans                        |
|   | Clozapine                                 |          |           |           |           |            | 1         |           |           | 1          | 16 ans                        |
|   | Olanzapine                                |          |           |           | 1         | 5          | 1         | 1         |           | 8          | Adulte (18 ans)               |
|   | Risperidone PO                            | 1        | 2         | 2         | 5         | 10         | 9         | 8         | 2         | 39         | 5 ans                         |
|   | Risperidone injectable à action prolongée |          |           |           |           | 1          |           | 1         |           | 2          | Adulte (18 ans)               |
|   | <b>Total</b>                              | <b>1</b> | <b>2</b>  | <b>2</b>  | <b>9</b>  | <b>17</b>  | <b>16</b> | <b>11</b> | <b>2</b>  | <b>60</b>  |                               |
|   | <b>Total par tranche d'âge</b>            | <b>1</b> | <b>13</b> |           |           | <b>44</b>  |           |           | <b>2</b>  | <b>60</b>  |                               |

| Nombre de patients sous psychotropes en fonction de l'âge |                                |           |          |        |           |           |        |          |           |           |  |
|---|--------------------------------|-----------|----------|--------|-----------|-----------|--------|----------|-----------|-----------|--|
| Classe  | Médicament                     | 11 ans    | 12 ans   | 13 ans | 14 ans    | 15 ans    | 16 ans | 17 ans   | 18 ans    | Total     | Age AMM (RCP)  |
| Normo-thymiques   | Acide valproïque               |           |          | 1      |           | 3         | 1      |          |           | 5         | Enfant   |
|   | Divalproate de sodium          |           |          |        | 1         |           | 5      | 5        | 2         | 13        | 18 ans   |
|   | Valpromide                     |           |          |        | 4         | 6         | 5      | 12       | 1         | 28        | 18 ans   |
|   | Lithium                        |           |          |        |           |           |        | 2        |           | 2         | NR   |
|   | <b>Total</b>                   |           |          | 1      | 5         | 9         | 11     | 19       | 3         | 48        |  |
|   | <b>Total par tranche d'âge</b> | <b>0</b>  | <b>6</b> |        |           | <b>39</b> |        |          | <b>3</b>  | <b>48</b> |  |
| AD  | Paroxétine                     |           |          |        |           | 1         |        |          | 1         | 2         | 17 ans   |
|   | Fluvoxamine                    |           |          |        |           |           |        | 1        |           | 1         | 18 ans (EDM)<br>8 ans (TOC)                            |
|   | Miansérine                     |           |          |        |           | 1         |        |          |           | 1         | 18 ans   |
|   | Mirtazapine                    |           |          |        |           |           | 1      |          |           | 1         | 18 ans   |
|   | Fluoxétine                     |           |          |        |           | 1         |        |          |           | 1         | 8 ans  |
|   | Escitalopram                   |           |          |        |           |           |        | 2        | 1         | 3         | 18 ans   |
|   | Citalopram                     |           |          |        |           | 1         | 2      |          |           | 3         | 18 ans   |
|   | Sertraline                     |           |          |        | 2         | 2         | 1      | 3        |           | 8         | Adulte<br>6 à 17 ans (TOC)                             |
|   | <b>Total</b>                   |           |          |        | 2         | 6         | 4      | 6        | 2         | 20        |  |
|   | <b>Total par tranche d'âge</b> | <b>0</b>  | <b>2</b> |        |           | <b>16</b> |        |          | <b>2</b>  | <b>20</b> |  |
| Anxio-lytiques  | Hydroxyzine                    |           | 3        | 2      | 7         | 4         | 12     | 8        |           | 36        | 6 ans (cp)<br>3 ans (sol buv)                          |
|   | Bromazépam                     |           |          |        |           |           |        | 1        |           | 1         | NR   |
|   | Prazépam                       |           |          |        |           | 1         |        | 2        |           | 3         | NR   |
|   | Lorazépam                      |           |          |        | 1         |           |        |          |           | 1         | NR   |
|   | Clorzépate dipotassique (IM)   |           |          |        |           |           |        | 1        |           | 1         | Adulte   |
|   | Diazépam                       |           |          |        |           |           | 1      | 2        |           | 3         | Utilisation<br>exceptionnelle<br>chez enf<br>(> 6 ans) |
|   | Alprazolam                     |           |          |        |           | 3         | 3      | 1        | 1         | 8         | NR   |
|   | Clonazépam (PO)                |           | 2        | 1      | 4         | 4         | 13     | 5        | 3         | 32        | Enfant   |
|   | Clonazépam (IM)                |           |          |        | 2         |           | 4      | 1        |           | 7         | Enfant   |
|   | <b>Total</b>                   |           | 5        | 3      | 14        | 12        | 33     | 21       | 4         | 92        |  |
| <b>Total par tranche d'âge</b>                            | <b>0</b>                       | <b>22</b> |          |        | <b>66</b> |           |        | <b>4</b> | <b>92</b> |           |  |

| Nombre de patients sous psychotropes en fonction de l'âge |                                |        |        |        |        |        |        |        |        |       |                               |
|---|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------------------------------|
| Classe  | Médicament                     | 11 ans | 12 ans | 13 ans | 14 ans | 15 ans | 16 ans | 17 ans | 18 ans | Total | Age AMM (RCP)                 |
| Hypnotiques   | Zopiclone                      |        |        |        | 1      | 1      | 5      | 1      | 1      | 9     | Adulte                        |
|   | Zolpidem                       |        |        |        |        |        |        | 1      |        | 1     | 18 ans                        |
|   | Alimémazine                    |        |        |        |        |        | 1      |        |        | 1     | 6 ans (cp)<br>3 ans (sol buv) |
|   | <b>Total</b>                   |        |        |        | 1      | 1      | 6      | 2      | 1      | 11    |                               |
|   | <b>Total par tranche d'âge</b> | 0      | 1      |        | 9      |        |        | 1      | 11     |       |                               |

La figure 28 montre la proportion de prescriptions de psychotropes hors AMM (nombre de prescriptions hors AMM par rapport au nombre de prescriptions en accord avec le RCP du point de vue de l'âge, dites « AMM »).

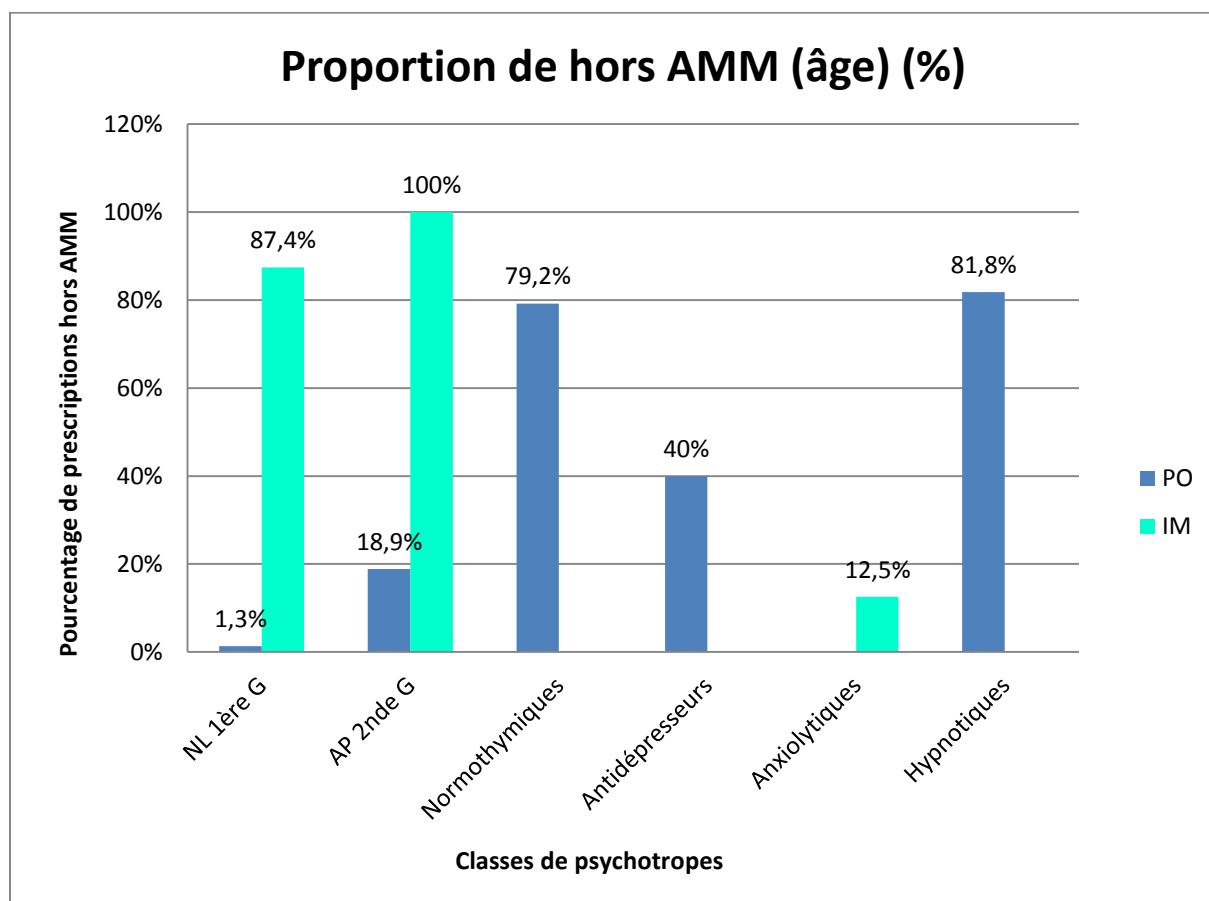


Figure 28 : Pourcentage de prescriptions de psychotropes hors AMM, en fonction de la classe pharmacologique et de l'âge des patients, formes PO et IM différenciées

- Formes *per os* (PO)

La classe de psychotropes PO la plus pourvoyeuse de prescriptions hors AMM, avec un peu plus de 80% est la classe des hypnotiques. En effet, sur les 11 patients pour lesquels ont été prescrits des hypnotiques, 9 n'avaient pas l'âge autorisé dans l'AMM (Figure 29).

Cette dernière précède de peu la classe des normothymiques, avec presque 80% de hors AMM, soit 38 sur 48 prescriptions.

En troisième position se trouvent les antidépresseurs, avec 40% de hors AMM (8 prescriptions sur 20), puis les antipsychotiques atypiques, avec près de 20% (11 sur 58 prescriptions), et enfin, les neuroleptiques conventionnels PO ont un faible pourcentage de prescriptions hors AMM, 1,3%, soit 2 prescriptions sur 150 (un même patient pouvant avoir une prescription de plusieurs neuroleptiques sur la durée de son hospitalisation).

En ce qui concerne les anxiolytiques, mis à part l'hydroxyzine et le clonazépam (considéré ici comme un anxiolytique), qui ont l'AMM chez l'enfant, la notion d'âge n'étant pas clairement définie dans le RCP, ils n'ont pas été considérés comme hors AMM.

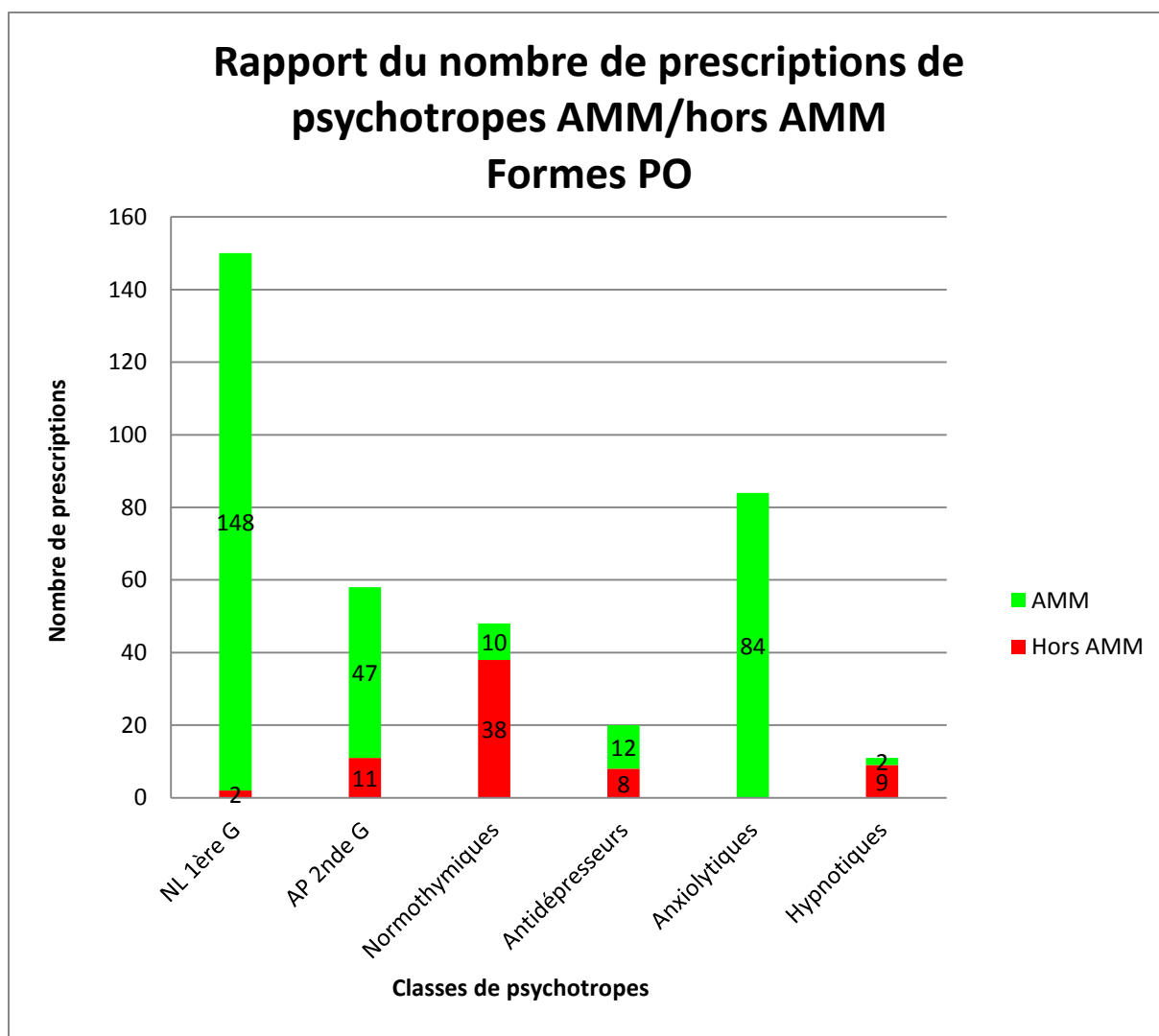


Figure 29 : Rapport du nombre de prescriptions de psychotropes PO « AMM » versus « hors AMM »

- Formes injectables (IM)

Côté injectables, 100% des prescriptions d'antipsychotiques atypiques sont hors AMM, il s'agit des 2 patients sous rispéridone à action prolongée (Risperdal Consta®). Une forte proportion, 87,4% (118 sur 135) des prescriptions de neuroleptiques conventionnels injectables sont hors AMM, ainsi que 12,5% (1 prescription sur 8) des anxiolytiques. Il faut rappeler que ces prescriptions, de neuroleptiques et anxiolytiques sont toutes en « si besoin », et donc n'entraînent pas systématiquement une administration (Figure 30).

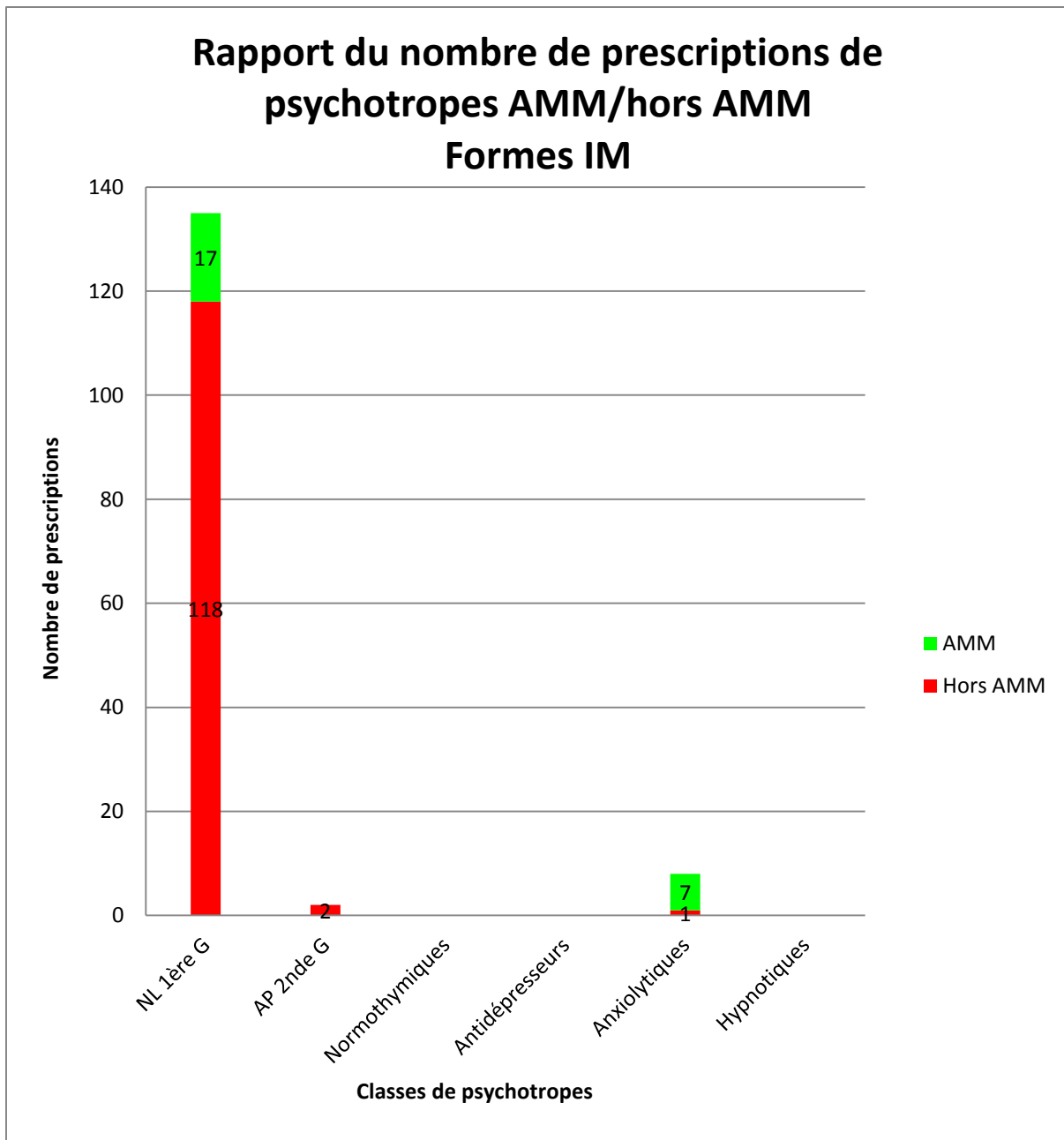


Figure 30 : Rapport du nombre de prescriptions de psychotropes IM « AMM » versus « hors AMM »

#### b) Selon le diagnostic

Si l'on se concentre à présent sur la concordance entre les prescriptions de psychotropes, et les indications de l'AMM, en fonction du diagnostic établi dans HM® (selon la codification de la CIM 10), on peut penser qu'il y a, là encore, une certaine proportion de prescriptions hors AMM.

Cette partie de l'analyse est très complexe, dans la mesure où il est difficile pour le médecin de poser un diagnostic précis de pathologie psychiatrique, d'autant plus qu'il s'agit d'adolescents « en crise », qui ne font que de brefs séjours en hospitalisation (3 semaines en moyenne). Même si le tableau clinique et le motif d'hospitalisation orientent plutôt le médecin vers un diagnostic, ce dernier n'est pas forcément le plus juste au premier abord, et encore moins définitif. C'est pour cette raison qu'il est difficile de quantifier la proportion de hors AMM en fonction du diagnostic médical, mais nous pouvons malgré tout ressortir de cette étude une estimation « qualitative » de la proportion de prescriptions de psychotropes hors AMM en fonction de l'indication.

- Hors AMM en tenant uniquement compte de l'indication.

➤ Neuroleptiques conventionnels

Les neuroleptiques conventionnels sont principalement indiqués dans le cadre de troubles graves du comportement de l'enfant, avec agitation, ainsi que dans les troubles psychotiques, l'agressivité, etc... Il paraît donc difficile d'estimer la proportion de prescriptions hors AMM dans ce contexte.

L'amisulpride (Solian<sup>®</sup>), qui est considéré comme conventionnel par certains auteurs, ou atypique par d'autres, a pour seule indication AMM, chez les plus de 15 ans, la schizophrénie. Or, parmi les 7 patients pour lesquels est prescrit ce médicament, seuls 3 ont un diagnostic relatif à la schizophrénie, 3 autres ont un diagnostic de trouble de l'humeur, et 1 de troubles névrotiques.

➤ Antipsychotiques atypiques

De même que pour les « 1<sup>ère</sup> générations », il est difficile de différencier les prescriptions AMM des hors AMM pour la rispéridone, prescrite chez 39 patients, qui a l'indication dans l'agressivité dans le cadre de troubles des conduites chez l'enfant.

La clozapine, indiquée dans la schizophrénie résistante (« absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate, pendant une durée suffisante », selon le Vidal<sup>®</sup> 2011 [38]) est prescrite chez un seul patient ayant pour diagnostic une schizophrénie paranoïde. Ce patient a eu en première intention (au cours de son hospitalisation) de l'amisulpride, de l'aripiprazole, de l'olanzapine, de la cyamémazine et de la lévomépromazine ! La clozapine aurait été instaurée 2 mois après le début de l'hospitalisation (avec maintien de l'olanzapine).

L'olanzapine, indiquée chez l'adulte, dans la schizophrénie et les troubles bipolaires est bien prescrite dans ces indications pour la moitié des cas (4 patient sur 8). Pour les 4

autres, elle est prescrite dans le cadre d'une anorexie mentale, de troubles mixtes de la personnalité, de trouble mixte des conduites et des émotions, et dans le cas d'antécédents personnels de comportement autodestructeur (Annexe 2, p. 164-175).

L'aripiprazole, ayant les mêmes indications que l'olanzapine : schizophrénie et troubles bipolaires, est prescrit dans le cadre de son AMM pour plus de la moitié des patients (6 sur 10), puis pour un épisode dépressif léger, pour un trouble de l'adaptation, un « autres troubles des conduites », ainsi qu'un trouble des conduites avec dépression.

➤ Normothymiques

Parmi les normothymiques, le lithium, qui n'est prescrit que chez 2 patients, est bien prescrit dans le cadre de troubles affectifs bipolaires (F31.2 et F31.4) (Annexe 2), comme indiqué dans son AMM.

Le divalproate de sodium (Dépakote®) et le valpromide (Dépamide®) ont la même indication, chez l'adulte, à savoir le « traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire, en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement peut être envisagée chez les patients répondeurs lors de la phase aiguë ». Lorsque l'on observe les tableaux de l'annexe 2, on peut remarquer que ces deux médicaments sont principalement prescrits dans le cadre de trouble mentaux et du comportement (selon la CIM-10), mais dans une proportion non négligeable, dans le cas de troubles du comportement autres que les troubles bipolaires, surtout pour le valpromide. Ils sont également prescrits dans le cas de troubles bipolaires, mais en phase plutôt dépressive (selon le diagnostic posé à cette période), et dans quelques cas de troubles schizophréniques.

L'acide valproïque (Dépakine®), qui n'a pas d'indication en psychiatrie, mais dans l'épilepsie, est prescrite chez 5 patients, dont l'épilepsie est avérée pour 1, et non réévaluée pour 2 autres, mais notée dans leurs antécédents. Les prescriptions sont donc hors AMM si l'on considère l'indication.

➤ Antidépresseurs

Les antidépresseurs ISRS ont tous l'indication, chez l'adulte, dans l'épisode dépressif majeur (EDM), c'est-à-dire caractérisé, et le trouble obsessionnel compulsif (TOC). Les autres indications retrouvées sont les troubles ou attaques de panique, avec ou sans agoraphobie, les troubles d'anxiété sociale, les troubles anxieux généralisés (TAG), les états de stress post-traumatique (ESPT) et la boulimie (sertraline, chez l'adulte).

Parmi ces ISRS, seules la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline ont une indication dès 6 ou 8 ans, et ce, uniquement pour le TOC (fluvoxamine et sertraline) et l'EDM



(fluoxétine). Mais la notion de TOC n'est pas retrouvée dans cette étude, et la fluoxétine est prescrite dans le cadre d'une anorexie mentale. Il semble donc difficile de conclure quant à la conformité des prescriptions des antidépresseurs, qui restent, ici, majoritairement prescrits dans un contexte de dépression, de trouble anxieux et de stress.

La miansérine et la mirtazapine, classés dans les « divers », ont uniquement l'indication d'EDM, et sont prescrits dans un contexte d'anorexie mentale (miansérine) et de trouble des conduites avec dépression (mirtazapine).

➤ Anxiolytiques

L'indication principale des anxiolytiques, comme son nom l'indique, est l'anxiété, sous différentes formes, mineure, majeure, invalidante. Au vu du contexte de crise, d'hospitalisation en psychiatrie, de pathologie, la prescription d'anxiolytiques semble justifiée, hormis le clonazépam (Rivotril®), qui est prescrit en systématique ou « si besoin » en cas d'anxiété, mais n'a aucune indication en psychiatrie. Ceci représente 33 patients, soit 25,6% des patients pour lesquels la prescription est alors hors AMM.

➤ Hypnotiques

Les hypnotiques sont indiqués en cas d'insomnies. De même que pour l'anxiété et les anxiolytiques, il est tout à fait compréhensible que les patients aient des difficultés d'endormissement, justifiant une prescription d'hypnotiques (si l'on se concentre uniquement sur l'aspect indication de l'AMM, et non l'âge). On ne peut donc pas conclure à une prescription hors AMM des hypnotiques, du point de vue de l'indication, dans cette étude.

- Hors AMM en tenant compte à la fois de l'âge et de l'indication

➤ Neuroleptiques conventionnels

Les neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération ayant pour la majorité l'indication dans les états d'agitation, d'anxiété, d'agressivité, la proportion de hors AMM en fonction de l'âge et de l'indication ne change pas ici.

Par contre, l'amisulpride, qui a l'AMM dans la schizophrénie à partir de 15 ans, est prescrit chez 7 patients (dont 1 qui a du PO et de l'IM), âgés de 16 à 18 ans. La prescription est conforme à l'AMM pour 3 patients, ayant un diagnostic relatif à la schizophrénie. Les 4 autres patients ont des prescriptions hors AMM, puisque l'amisulpride est prescrit pour des troubles de l'humeur (3 patients, dont celui qui a le PO et l'IM) et un trouble névrotique.

Si l'on considère à la fois l'âge et l'indication, la proportion de prescriptions hors AMM passe de 1,3 à 4% pour les formes PO et de 87,4 à 88,1% pour l'injectable (Figure 31).

➤ Antipsychotiques atypiques

La difficulté est toujours présente lorsqu'il s'agit d'évaluer la part de prescriptions hors AMM des antipsychotiques atypiques, et notamment de la rispéridone, comme expliqué précédemment. Les prescriptions ne sont donc pas considérées comme hors AMM.

Concernant l'olanzapine, aucune prescription n'est conforme à l'AMM du point de vue de l'âge, on reste donc sur du 100% hors AMM.

La clozapine est bien prescrite chez un adolescent de 16 ans, dans le cadre d'une schizophrénie (paranoïde), après échec d'autres traitements, donc conforme à l'AMM.

Le seul antipsychotique atypique qui peut faire augmenter la proportion de hors AMM est l'aripiprazole. Ainsi, parmi les 7 patients, de 15 à 17 ans, pour lesquels est prescrit ce psychotrope, l'indication de schizophrénie est conforme pour 5 patients, mais hors AMM pour 2 patients : troubles des conduites avec dépression et troubles de l'adaptation.

La proportion de hors AMM est donc de 22,4% pour les formes orales et reste à 100% pour l'injectable (Figure 31).

➤ Normothymiques

Comme écrit précédemment, le lithium est bien prescrit dans le cadre de troubles bipolaires, même si l'un des deux patients traverse un épisode de dépression sévère, sans symptômes psychotiques (F31.4), selon la CIM-10. Les prescriptions ne sont donc pas considérées comme hors AMM.

Si l'on considère les prescriptions AMM en fonction de l'âge (Tableau 7), on a :

- 1 patient de 18 ans pour lequel est prescrit du valpromide, mais dont le diagnostic, selon la CIM 10 est « Autres troubles mixtes des conduites et des émotions », donc hors AMM,

- 2 patients de 18 ans, sous divalproate de sodium. L'un a bien l'indication AMM de trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque avec symptômes psychotiques, mais l'autre a un diagnostic de troubles des conduites, sans précision, il est donc considéré comme hors AMM,

- 5 patients sous acide valproïque, dont l'indication n'est pas claire entre l'épilepsie et le trouble psychiatrique. Pour au moins 2 de ces patients, l'indication n'est pas l'épilepsie, les prescriptions sont hors AMM, mais le doute persiste pour les 3 autres, qui ne sont alors pas comptées comme hors AMM.

La proportion de hors AMM passe donc de 79% (fonction de l'âge uniquement) à 88% (âge et indication) (Figure 31).

➤ Antidépresseurs

Parmi les prescriptions conformes à l'AMM en considérant l'âge (Tableau 7), il y a :

- 1 patient de 18 ans sous paroxétine, mais dont le diagnostic correspond à un trouble schizotypique (F21 selon la CIM-10), donc hors AMM pour l'indication,
- 1 patient de 17 ans sous fluvoxamine, avec pour diagnostic principal, selon la CIM 10 : « trouble mixte des conduites et des émotions, sans précision », hors AMM,
- 1 patient de 18 ans sous escitalopram, ayant pour diagnostic « troubles de l'adaptation », hors AMM,
- 1 patient de 16 ans sous fluoxétine, prescrite dans le cadre d'une anorexie mentale, donc hors AMM également,
- 8 patients, âgés de 14 à 17 ans sous sertraline, mais dont la notion de TOC n'est pas évoquée, donc hors AMM.

Ainsi, la conclusion est que toutes les prescriptions d'antidépresseurs, en tenant compte à la fois de l'âge et de l'indication, sont hors AMM (Figure 31).

➤ Anxiolytiques et hypnotiques

Comme expliqué dans le paragraphe précédent, les prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques ne peuvent pas être considérées comme hors AMM, au vu du contexte clinique et d'hospitalisation.

Le pourcentage de prescriptions hors AMM d'hypnotiques reste donc à environ 82%.

Par contre, en ce qui concerne le clonazépam, toutes les prescriptions sont hors AMM du point de vue de l'indication, même si c'est conforme au niveau de l'âge. Une proportion non négligeable de hors AMM s'ajoute alors à celle de 12,5% concernant la prescription de clorazépate dipotassique IM à un adolescent de 17 ans. Si l'on considère à la fois l'âge et l'indication, la proportion de hors AMM est de 38,1% pour les prescriptions d'anxiolytiques PO et 100% pour les formes injectables (Figure 31).

Ainsi, le pourcentage de prescriptions hors AMM, en tenant compte à la fois de l'âge et de l'indication, est de 48,4%.

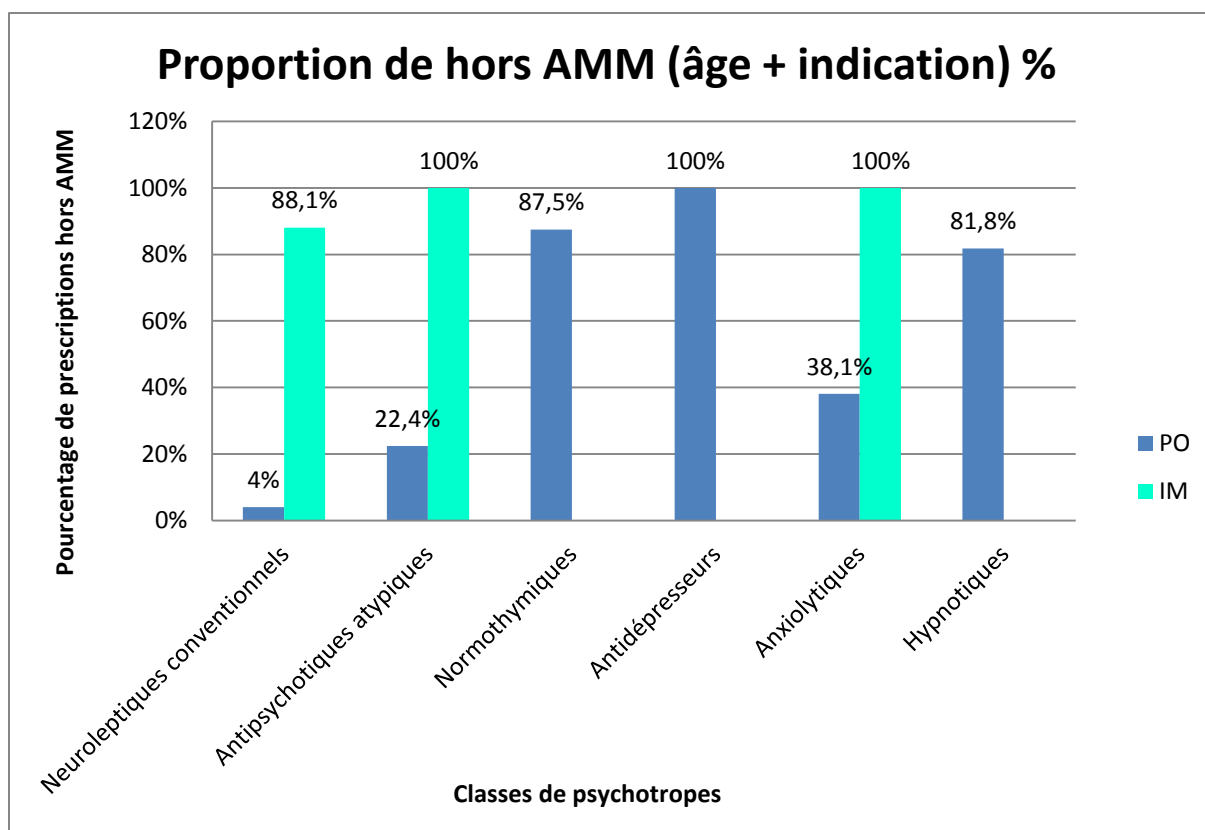


Figure 31 : Pourcentage de prescriptions de psychotropes hors AMM, en fonction de la classe pharmacologique, de l'âge et de l'indication, formes PO et IM différenciées

### C. Documentation du hors AMM

#### 1. Discussion des résultats

##### a) Pathologies rencontrées au CCA en 2011

Parmi les diagnostics posés au CCA, on retrouve des troubles mentaux liés à l'utilisation de substances psychoactives, que l'on peut regrouper avec la notion de conduites addictives (usage de drogues notamment), mais aussi des troubles du comportement alimentaire (un diagnostic d'anorexie mentale), des troubles anxieux, liés au stress, des syndromes dépressifs (avec notions de passage à l'acte), des troubles de l'humeur ou troubles bipolaires, des syndromes schizophréniques, ainsi que d'autres troubles que l'on pourrait classer dans les états limites et comorbidités.

On peut donc dire que la population hospitalisée au CCA au cours de l'année 2011 est un échantillon assez représentatif de la population générale adolescente au niveau des pathologies rencontrées (cf partie I.A.3.b).

Mais il faut noter que d'autres pathologies psychiatriques, présentes chez les adolescents, ne sont pas évoquées dans ce travail.

Il s'agit entre autres de l'autisme (et autres troubles envahissants du développement) et du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Ces deux pathologies sont généralement diagnostiquées plus tôt, dans l'enfance, et de ce fait ne sont pas considérées comme troubles « émergeant » à l'adolescence. Par ailleurs, le service du CCA n'est pas une structure adaptée à la prise en charge et au suivi de ce type de patients, mais il arrive que ces troubles, notamment le TDAH, soient retrouvés en tant que comorbidité chez certains patients.

## **b) Prescriptions hors AMM**

L'enquête effectuée sur les prescriptions de psychotropes au CCA a mis en évidence une part importante de hors AMM : 36,6% de hors AMM vis-à-vis de l'âge et 48,4% si l'on ajoute l'indication.

- Selon l'âge du patient

La proportion de prescriptions hors AMM en fonction de l'âge représente 36,6%.

Les classes les plus pourvoyeuses de prescriptions hors AMM chez les moins de 18 ans sont les hypnotiques et les normothymiques (près de 80% chacune). Les antidépresseurs sont prescrits hors AMM dans 40% des cas, les antipsychotiques atypiques PO représentent environ 20% de hors AMM, mais 100% pour les injectables et 1,3% des neuroleptiques typiques PO sont hors AMM, alors que près de 90% d'injectables le sont. Une faible proportion (12,4%) des anxiolytiques injectables sont prescrits hors AMM.

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait qu'il y a peu de psychotropes ayant l'AMM chez les enfants et adolescents.

En effet, parmi les 12 principes actifs de la classe des hypnotiques, ayant une indication en psychiatrie, seuls 5 ont une AMM chez les moins de 18 ans en 2011 (Tableau 2).

En ce qui concerne les normothymiques, aucun n'a l'AMM chez les moins de 18 ans. La question peut se poser pour les sels de lithium, pour lesquels aucune notion d'âge n'est

indiquée dans le RCP du produit, selon le Vidal® 2011 [38]. Les prescriptions effectuées au CCA pour les deux adolescents de 17 ans n'ont pas été comptabilisées parmi les « hors AMM », du fait justement de l'absence de « contre-indication » ou « non recommandation » dans le RCP, mais ce point de vue reste discutable.

La proportion de hors AMM est importante pour les antidépresseurs également, mais on peut constater que seuls 4 antidépresseurs sur 8 ont une AMM pour les moins de 18 ans, toutes indications confondues. Il s'agit de la paroxétine, la fluvoxamine, la fluoxétine et la sertraline.

Parmi les antipsychotiques atypiques, seuls la rispéridone PO (AMM dès 5 ans), l'aripiprazole (AMM à partir de 15 ans) et la clozapine (à partir de 16 ans) ont une AMM chez les moins de 18 ans. La proportion de hors AMM est surtout liée aux prescriptions d'olanzapine (PO) et de rispéridone injectable à action prolongée (Risperdal Consta®) qui n'ont l'AMM qu'à partir de 18 ans.

La faible proportion de prescriptions hors AMM de neuroleptiques typiques PO est due à la loxapine, qui n'a l'AMM qu'à partir de 15 ans. Cette proportion augmente avec les neuroleptiques injectables, mais ces prescriptions, à l'exception du zuclopenthixol à action prolongée, sont toutes de l'ordre du « si besoin », c'est-à-dire à administrer en cas d'agitation et/ou de refus de la voie *per os* pour la plupart. Ces prescriptions sont toutes hors AMM vis-à-vis de l'âge des patients, mais l'administration ne serait que très limitée.

Il en est de même pour la prescription d'anxiolytiques injectables, qui ne concerne ici que le clorazépate dipotassique.

- Selon l'indication

Comme écrit précédemment, un diagnostic formel et définitif ne peut pas être posé dans un contexte particulier de « crise », lors d'une hospitalisation sur une brève durée, etc. Ainsi, le prescripteur observe plutôt un faisceau de symptômes, associé à un contexte ayant amené le patient à ce stade psychologique, de décompensation psychiatrique. Le choix de la prescription va alors se porter sur le principe actif qui lui semble présenter le « meilleur profil » pour tenter de stabiliser l'état du patient, en faisant courir le moins de risques au niveau des effets indésirables. En cas de rechute, ou de suivi, le psychiatre va choisir le médicament qui lui paraît le plus adapté en fonction de l'efficacité et de la tolérance des psychotropes prescrits auparavant.

Au CCA, les prescriptions hors AMM de neuroleptiques conventionnels concernent l'amisulpride, qui est prescrit, dans le contexte de l'étude, dans le cadre de troubles de

l'humeur et dans un cas de troubles névrotiques, alors que sa seule indication AMM est la schizophrénie.

Les antipsychotiques atypiques sont de plus en plus utilisés, notamment chez l'adolescent, en raison de leur efficacité et de leur meilleur profil de tolérance. En effet, les « seconde génération » présenteraient moins d'effets indésirables que les neuroleptiques de première génération, notamment au niveau des effets extrapyramidaux [61, 62, 63]. Ainsi, l'olanzapine serait l'antipsychotique atypique qui entrainerait le moins de symptômes extrapyramidaux, tout en exerçant un bon contrôle des troubles psychotiques. Elle serait moins sédatrice que la clozapine, par exemple et n'augmenterait que rarement le taux de prolactine. L'inconvénient majeur de ce principe actif est la prise de poids (due à ses propriétés antihistaminiques et antagonistes 5HT<sub>2C</sub>) [64]. L'olanzapine peut être une alternative intéressante dans ce contexte pour le patient et le prescripteur, dans la mesure où un suivi est mis en place. L'aripiprazole est utilisé hors AMM dans un contexte de symptômes « dépressifs » et de troubles de l'adaptation, ou des conduites. Ce médicament présente un profil intéressant dans la mesure où c'est un agoniste partiel (agoniste/antagoniste) et serait le moins pourvoyeur d'effets indésirables des antipsychotiques.

Parmi les normothymiques, le valpromide et le divalproate de sodium sont prescrits hors AMM pour quelques patients. Les diagnostics renseignés sont de l'ordre des troubles du comportement ou troubles schizophréniques, or les symptômes exprimés dans ces circonstances sont difficilement discernables des symptômes de la phase maniaque des troubles bipolaires (indication AMM). L'acide valproïque, indiqué uniquement dans l'épilepsie, est malgré tout utilisé en psychiatrie. Ceci s'explique par le fait qu'il existe une forme solution buvable de l'acide valproïque, qui n'existe pas avec le divalproate de sodium ou le valpromide. Cette forme galénique est parfois préférée aux formes « comprimés », du fait de sa praticité au moment de l'administration.

Concernant les antidépresseurs, les principaux principes actifs prescrits sont de la famille des ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine). Bien qu'ils ne soient pas prescrits dans le cadre de leurs AMM respectives, les ISRS restent les antidépresseurs les plus cités dans les recommandations de prise en charge chez l'adolescent (cf point suivant).

Les anxiolytiques et hypnotiques n'ont pas été considérés comme hors AMM, du point de vue de l'indication. Cependant, un médicament, le clonazépam, reste prescrit en dehors de son indication AMM qui est l'épilepsie, et ce, pour 25,6% des patients du CCA en

2011. L'utilisation fréquente de cet antiépileptique en tant qu'anxiolytique, a amené les autorités françaises à renforcer sa réglementation depuis mars 2012.

Il y a ainsi une forte proportion de prescriptions hors AMM (48,4%) dans le service du CCA, mais qu'en est-il au niveau national ?

- Le hors AMM en pédiatrie en France

Un article du journal en ligne « Le Monde » indique que les prescriptions hors AMM en pédiatrie (générale) concernent, selon les études, 11 % à 80 % des prescriptions en France [65]. Un écart si important peut s'expliquer par la différence de méthodologie utilisée pour mener l'étude : s'agit-il du hors AMM en fonction de l'âge, de l'indication, de la posologie ? S'agit-il d'un service de pédiatrie générale, de pédopsychiatrie, etc. ? Quelles sont les tranches d'âge des populations étudiées, de quelle année datent les études, etc. ? Une étude prospective en médecine générale ambulatoire, visant à évaluer l'incidence des effets indésirables chez l'enfant de moins de 16 ans selon le respect ou non de l'AMM, a montré que lors des 2313 consultations étudiées de mars à juillet 2011, 37,6% des enfants ont été exposés à au moins une prescription hors AMM [66].

Une étude réalisée en France sur les prescriptions hors AMM en pédopsychiatrie à l'hôpital Robert Debré à Paris, publiée en 2009, a montré que plus de la moitié (66%) des 472 jeunes enfants se sont vus prescrire un psychotrope en dehors des indications de l'AMM. Ceci représente 68% de prescription hors AMM. Les fréquences de prescription hors AMM par classe médicamenteuse étaient : antiparkinsoniens 100 % ; hypnotiques 100 % ; antidépresseurs 92 % ; antipsychotiques 69 % ; anxiolytiques 65 % ; antiépileptiques 51 % et psychostimulants 30 %. Les 5 médicaments les plus communément prescrits hors AMM étaient la rispéridone (12 %), le clobazam (12 %), l'amitriptyline (11 %), l'hydroxyzine (10 %) et le diazépam (7 %). Près de la moitié (47 %) des prescriptions hors AMM concernaient 3 indications : symptômes d'anxiété (24 %), troubles du comportement avec agressivité (12 %) et douleurs (11 %) [67].

Il est difficile de comparer cette étude avec celle menée sur les prescriptions du CCA en 2011, pour plusieurs raisons. Premièrement, l'étude de Robert Debré a été menée sur une période de 6 mois, de mars à septembre 2006, celle du CCA concerne l'année 2011. Ensuite, la population n'est pas identique, du point de vue de l'âge : il n'y a que des adolescents au CCA (âgés de 11 à 18 ans lors de l'étude), alors que pour la population étudiée dans le service de pédopsychiatrie de Robert Debré, l'âge est compris entre 1 jour et 18 ans (avec une proportion de 43% d'adolescents), de la taille de l'échantillon (129 patients au CCA *versus* 472) et surtout du type de patients hospitalisés (service de « crise » au CCA). Par ailleurs, les prescriptions n'ont pas été « interprétées » de la même façon (notions



de diagnostic et d'indication pouvant être subjectives, interprétation des RCP, etc.). Un autre facteur à prendre en compte, enfin, concerne les habitudes de prescriptions des médecins. En fonction des services, et même d'un prescripteur à l'autre, certains psychotropes peuvent être plus ou moins utilisés. Malgré des populations et méthodologies quelque peu différentes, ces deux études montrent bien qu'il y a une proportion non négligeable de prescriptions hors AMM chez les moins de 18 ans, en psychiatrie.

La prescription des psychotropes chez l'adolescent est un acte délicat, pour le patient comme pour le prescripteur. Même si les RCP des produits ne sont pas toujours d'une aide précieuse dans le cadre de la prescription chez l'adolescent, il existe néanmoins, comme le présente le point suivant, des documents nationaux, et internationaux sur lesquels le prescripteur peut s'appuyer.

## **2. Recommandations de prescription des psychotropes chez l'adolescent en France**

### **a) Résumé des caractéristiques du produit (RCP)**

Le premier document, qui est le document de référence à consulter, est le Résumé des Caractéristiques du Produit ou RCP, disponible dans le dictionnaire Vidal<sup>®</sup>, la base de données Thériaque<sup>®</sup> ou la banque Claude Bernard<sup>®</sup>, par exemple. Il indique, à travers différentes rubriques, les modalités de prescription et d'utilisation des médicaments issues du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Seulement, ces données concernant les indications, la posologie, la population cible, etc... ne sont pas toujours exhaustives, ni très claires quand il s'agit des enfants ou adolescents. Les mentions retrouvées sont en général de l'ordre de « ne doit pas être utilisé chez l'enfant ou l'adolescent suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité ».

Voici un exemple du contenu du RCP de l'alprazolam : « Non recommandé chez l'enfant, forme comprimé non adaptée pour les moins de 6 ans (...) Chez l'enfant, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée de traitement aussi brève que possible. Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec l'alprazolam ». Le RCP est semblable aux autres benzodiazépines, avec des recommandations chez l'adulte, mais pas de notion d'adolescent, ni d'âge (hormis 6 ans pour la forme comprimé). La plupart du temps, même si c'est « non recommandé chez l'enfant », il y a une indication concernant le dosage du comprimé à administrer à l'enfant, avec la mention « diminuer la posologie de moitié, par exemple » (cf RCP du lorazépam, du bromazépam, du prazépam, etc.) [38].

Ce manque de données, d'études cliniques réalisées dans la population cible, ou pour une indication précise, incite le prescripteur à rechercher plus d'informations auprès d'autres sources.

## **b) Recommandations des autorités compétentes**

Les institutions françaises, telles que l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) et l'HAS (Haute Autorité de Santé) ont élaboré, en collaboration avec des groupes d'experts, des guides de bon usage, de recommandations de prescriptions destinés notamment aux médecins prescripteurs.

Pour citer un exemple, l'ANSM (anciennement AFSSAPS) a publié en janvier 2008 une mise au point concernant le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Il est rappelé que dans « l'Union européenne, les ISRS et apparentés, à l'exception de la fluoxétine, sont déconseillés dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Cette recommandation, datant d'avril 2005, fait suite à la mise en évidence d'un risque de comportement suicidaire et/ou hostile associé à leur utilisation chez l'enfant ou l'adolescent. Les données disponibles pour les antidépresseurs tricycliques (effets indésirables cardio-vasculaires graves) justifient qu'ils soient également déconseillés chez l'enfant et l'adolescent dans cette même indication. Suite à la mise en évidence d'effets délétères de la fluoxétine sur la croissance et la maturation sexuelle chez le rat juvénile », la France se positionne en mettant en place un dispositif national de surveillance. « Un groupe d'experts (pédiatres, pédopsychiatres, endocrinologues, toxicologues) a été chargé de proposer des recommandations de prescription précisant que le traitement de première intention doit être psychothérapique, et que la prescription d'antidépresseurs pourra par ailleurs s'envisager en deuxième intention en cas d'efficacité insuffisante de la prise en charge psychothérapique ou en cas d'aggravation. Le recours à un antidépresseur pourra se justifier en première intention, chez l'adolescent, dans les épisodes dépressifs « caractérisés » d'intensité sévère » [39].

Le document élaboré par l'HAS en juin 2007, intitulé « schizophrénies » est un autre exemple de guide destiné aux médecins. Il présente des recommandations de prise en charge thérapeutique et de suivi des patients schizophrènes. Il est d'ailleurs précisé, entre autre, que les « antipsychotiques de deuxième génération sont recommandés en première intention notamment chez l'adolescent, en raison d'un profil efficacité-tolérance neurologique plus favorable, etc. » [68].

### **c) Différentes tendances pour la prise en charge psychiatrique**

En France, la psychiatrie peut s'appréhender selon trois approches différentes : la psychanalyse, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et la prescription médicamenteuse impliquant une action pharmacologique sur les neurotransmetteurs. Cette dernière peut s'intégrer au sein d'une approche globale et est influencée par les pratiques de chacun.

Ces différentes approches peuvent poser problème lorsqu'il s'agit de se mettre d'accord pour formuler un consensus de prise en charge psychiatrique.

Ainsi, dans le cadre de la mesure 9 du Plan Autisme 2008-2010, la HAS a publié un guide sur les interventions éducatives et thérapeutiques à mettre en place pour les enfants et adolescents atteints de troubles envahissants du développement (autisme). Ce document serait, selon la revue *Prescrire*, un bon exemple de désaccord entre les différentes tendances de la pédopsychiatrie française. En effet, le guide élaboré selon la méthode dite du « consensus formalisé » n'aurait pas abouti à un véritable consensus. Les recommandations émises reflèteraient essentiellement l'opinion de certains professionnels, les propositions différentes d'autres professionnels n'apparaissant pas. En conclusion, ce guide privilégierait les méthodes cognitivo-comportementales, et écarterait les autres approches sans argument solide, n'aidant pas les soignants de premier recours ni les familles à faire des choix éclairés [69].

Malgré la volonté d'amélioration et les propositions de recommandations, de guides de prescription, les tentatives de consensus, etc., le système français reste encore quelque peu « frileux » quant à l'utilisation des psychotropes chez les enfants et adolescents. Alors que la France est connue pour avoir un très haut niveau de prescription de psychotropes chez l'adulte, une étude menée par Sevilla-Dedieu *et al.* en 2008 montre une toute autre habitude concernant les enfants et adolescents, en imputant probablement ce résultat à l'ancrage psychanalytique encore très fort en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent [70].

Mais qu'en est-il des recommandations et pratiques à l'étranger ?

### **3. Recommandations et pratiques à l'étranger**

#### **a) Comparaison internationale de la prévalence des psychotropes**

L'utilisation des psychotropes chez les jeunes patients a augmenté de façon considérable au cours des dernières années.

Une recherche publiée en 2002 avait tenté de quantifier l'importance de la prescription, chez l'enfant et l'adolescent, des différentes catégories de médicaments psychotropes et l'évolution de ces pratiques entre 1987 et 1996 aux États-Unis. Déjà à cette époque, le pourcentage total d'enfants ayant bénéficié d'un traitement psychotrope était passé de 1,4% en 1987 à 3,9% en 1996 [71].

Une étude française plus récente, publiée en 2012, fait l'observation d'une augmentation de la prévalence de prescription des psychotropes chez les enfants et adolescents dans des proportions très variables selon les pays et les molécules, pouvant aller de 1,5 à 5 fois dans les 15 dernières années dans de nombreux pays européens et les États-Unis. Ainsi, la prévalence des psychotropes en France serait de 2,2 à 3,3% selon les études. Elle serait à peu près du même ordre en Allemagne (2%), en Hollande (2,9%) et en Grande-Bretagne (2%), mais elle serait plus importante, avec 6,7% aux États-Unis. La prévalence globale serait la plus élevée aux États-Unis, comparativement aux pays cités précédemment, pour le méthylphénidate (4,2% vs 1,18% en Hollande et moins de 1% dans les autres pays), pour les antidépresseurs (2,7% vs moins de 1%) et pour les antipsychotiques (0,76% vs moins de 0,5%). Par contre, la prévalence serait la plus élevée en France pour les hypnotiques et anxiolytiques (2% vs moins de 1% pour les autres pays) [72].

#### **b) « Guidelines » : références anglo-saxonnes**

Les pédopsychiatres français sont amenés à rechercher et s'inspirer des pratiques étrangères pour prescrire des psychotropes aux adolescents.

Selon le pédopsychiatre islandais B. Lauth, « ce sont les agréments officiels donnés par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine qui font loi, et qui définissent très précisément quelles sont les molécules dont l'usage est recommandé chez l'enfant et l'adolescent, dans quelles limites d'âge et pour quelles indications très précises. Ces

traitements sont dits « standards » lorsqu'ils ont reçu l'agrément, ce qui signifie que le médicament a fait la preuve indiscutable de son efficacité clinique et aussi de sa sécurité d'emploi. De nombreuses autres utilisations *off label* (hors AMM) sont aussi largement admises lorsqu'elles ont été sérieusement documentées (...) » [19].

Dans un article publié en 2013, Silvio Caccia présente les antipsychotiques atypiques autorisés par la FDA chez les moins de 18 ans, selon leur indication :

- l'aripiprazole est autorisé à partir de 13 ans dans l'indication de schizophrénie, à partir de 10 ans dans le trouble bipolaire de type I et à partir de 6 ans dans les comportements agressifs de l'autisme, alors qu'il n'a l'AMM qu'à partir de 15 ans en France,

- la clozapine est autorisée par la FDA chez les patients schizophrènes non répondeurs ou intolérants aux autres antipsychotiques, alors qu'il n'est indiqué qu'en troisième ligne en Europe,

- l'olanzapine est autorisée à partir de 13 ans dans la schizophrénie et le trouble bipolaire de type I,

- la rispéridone est indiquée dans la schizophrénie à partir de 13 ans, dans le trouble bipolaire de type I à partir de 10 ans, et dans les comportements agressifs de l'autisme et troubles des conduites à partir de 5 ans (5 ans en France, uniquement dans la dernière indication) [62].

Des recommandations sont émises de la part d'institutions ou organisations telles que le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) au Royaume-Uni, le CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) au Canada, l'APA (*American Psychiatric Association*) aux États-Unis, etc.

Une publication du Professeur Verdoux, sur les pratiques de prescriptions d'antipsychotiques, montre également que la prescription d'antipsychotiques, et notamment d'antipsychotiques de seconde génération, a beaucoup augmenté au cours des dernières années, et que cette tendance serait due, en premier lieu, aux « guidelines » internationaux qui recommandent l'utilisation des antipsychotiques atypiques en première intention pour les psychoses. Elle évoque également le phénomène de « *overdiagnosis* » de troubles bipolaires possible dans la population pédiatrique [73].

Les études étrangères concernant l'utilisation des psychotropes, leur efficacité et sécurité chez l'enfant et l'adolescent sont assez nombreuses. Des publications, françaises et internationales, proposent des mises à jour des données de la littérature concernant l'utilisation des psychotropes et des « guidelines » ou recommandations quant aux règles de prescription des psychotropes.

Ainsi, des articles proposent une mise au point sur les indications et modalités de prescription des psychotropes les plus utilisés chez l'enfant et l'adolescent [74], des recommandations quant aux règles de prescriptions des antidépresseurs [70], l'utilisation des thymorégulateurs [75, 76], ou encore, par exemple, des guidelines concernant la prise en charge pharmacologique de l'agression chez les enfants et adolescents [77].

La prescription de psychotropes chez les moins de 18 ans paraît moins problématique à l'étranger qu'en France. Les études publiées sont plus nombreuses et les recommandations concernent les adolescents bien avant l'âge de la majorité française. Ceci peut s'expliquer par une vision différente de la prise en charge psychiatrique dans les pays anglo-saxons, qui sont plus dans une démarche de « performance » (notamment concernant l'hyperactivité), nécessitant une prise en charge précoce, dès l'apparition des premiers symptômes. Il semble donc intéressant de pouvoir bénéficier de l'apport des études anglo-saxonnes, tout en gardant un esprit critique.

#### **4. Apport des pratiques étrangères**

Ces *guidelines* issus des pratiques étrangères, surtout anglo-saxonnes, présentent en effet un intérêt pour la prise en charge thérapeutique des adolescents en France.

Les recommandations américaines peuvent apporter aux psychiatres français des solutions vis-à-vis de la prescription des psychotropes. Ils peuvent ainsi prescrire hors AMM, en se fondant sur des études menées sur une population cible, dans une indication particulière, présentant des résultats concrets et un certain recul.

Par exemple, l'efficacité des « valproates » est reconnue chez les enfants et adolescents dans le cadre de troubles bipolaires et son utilisation est recommandée aux États-Unis. En effet, selon Azorin, les *guidelines* pour le traitement du trouble bipolaire de type I chez les jeunes patients, associés ou non à une psychose, recommandent l'utilisation d'un valproate (acide valproïque, divalproate de sodium, valpromide), seul ou en association avec un antipsychotique atypique, en première intention. Des algorithmes de traitement ont même été proposés par Kowatch *et al.*, et sont repris dans la publication d'Azorin [76].

Par ailleurs, la volonté de prise en charge précoce peut présenter des avantages pour certains patients. Ainsi, par exemple, les antipsychotiques à action prolongée présenteraient une efficacité et une bonne tolérance dans des populations particulières telles que les jeunes adultes [78, 79] mais également chez les adolescents : le palmitate de palipéridone serait autorisé aux États-Unis chez les 12-17 ans [80, 81]. Le mode de vie de

certaines (itinérance, sorties, fugues), l'environnement instable (population du CCA), la difficulté à accepter la maladie (faible *insight*) pourraient être des facteurs de rupture thérapeutique et de ce fait, les antipsychotiques à action prolongée présenterait un intérêt notable pour cette population du point de vue de l'observance. La notion de rechute est également discutée et les recommandations vont dans le sens d'une prise en charge dès le premier épisode de décompensation schizophrénique, dans l'objectif d'éviter une rechute [82]. Chaque rechute aurait, en effet des conséquences néfastes et irréparables sur le cerveau, mais cela justifie-t-il une prise en charge au long cours si précoce ?

## **5. Critique du modèle américain**

### **a) Remise en question des classifications des maladies mentales**

Dans un rapport d'information du Sénat, enregistré en décembre 2012, le sénateur Milon aborde le sujet de la psychiatrie. Selon lui, « les États-Unis concentrent 49% des publications en matière de recherche en psychiatrie et les contestations les plus radicales de la prise en charge psychiatrique sont également formulées dans ce pays ». La prévalence actuelle des maladies mentales serait surestimée, à cause des modalités de définition de ces pathologies. Selon le sénateur, « la maladie mentale, aux États-Unis, est en effet, diagnostiquée sur la base de symptômes, c'est-à-dire de manifestations subjectives de la maladie, comme la douleur, et de comportements et non de signes, qui sont des manifestations objectives, comme une inflammation. La psychiatrie se distingue ainsi des autres disciplines médicales en ce que la plupart des maladies traitées par les autres spécialités produisent des signes physiques et des résultats biologiques ou radiologiques anormaux, en plus de symptômes » [83].

La pose d'un diagnostic repose sur les critères proposés dans les systèmes de classification tels que le DSM-IV et la CIM-10. Or certaines pathologies sont difficiles à définir. Par exemple, « l'existence du troubles bipolaire de type I chez l'adolescent est clairement établie », selon Gramond. « En revanche, la réalité nosographique des formes pré pubères reste objet de controverses », ce point aurait fait partie des débats lors de l'élaboration du DSM-5 [75].

Une récente publication présente une synthèse des critiques anglo-saxonnes concernant les classifications des maladies mentales [84]. Selon l'auteur, François Gonon, la troisième version du DSM s'est démarquée des deux premières suite à une volonté de l'APA,

qui a décidé que le DSM-III serait athéorique, et que chaque maladie ne serait définie que par des symptômes caractéristiques. Ceci dans l'espoir de découverte de marqueurs biologiques spécifiques à chaque pathologie, facilitant la recherche de nouveaux médicaments psychotropes. Seulement, à ce jour, aucun marqueur biologique n'aurait été validé pour aider au diagnostic des troubles mentaux et selon Allen Frances, la mise au point de biomarqueurs en psychiatrie prendra plusieurs décennies et ne seront, de toute façon, applicables qu'à un petit nombre de patients souffrant des pathologies les plus sévères. Allen Frances explique « si les neurosciences ont fait progresser notre connaissance du fonctionnement cérébral, plus nous en apprenons sur le cerveau, plus celui-ci apparaît d'une inéluctable complexité ».

De plus, l'auteur critique la fiabilité inter-juges ainsi que la validité du DSM. Selon lui, la fiabilité inter-juges des DSM-III et DSM-IV a été largement surestimée, et le diagnostic posé par des chercheurs expérimentés, utilisant des protocoles standardisés recommandés par le DSM, différerait souvent de celui des psychiatres en pratique clinique quotidienne pour le même patient. Par ailleurs, pour que la définition d'une maladie soit valide, elle doit permettre de la distinguer des autres maladies et de la normalité. Or en l'absence de biomarqueurs et d'étiologie connue, seule la description permettrait cette distinction. D'après l'auteur, les études publiées vont toutes dans le sens d'une absence de validité, pour quatre raisons principales : premièrement, la plupart des patients souffrent d'une combinaison variable de plusieurs troubles, la comorbidité, qui aurait dû rester rare si la validité du DSM avait été satisfaisante, mais qui est en réalité très fréquente. Deuxièmement, le DSM-IV et la CIM-10 sont organisés en différentes classes de pathologies qui sont divisées en entités très spécifiques, mais prévoient pour chaque classe une catégorie non spécifiée, qui aurait dû rester une exception, mais qui sont très souvent utilisées. La troisième raison concerne la frontière entre les pathologies et la normalité, qui est nette pour les pathologies sévères, mais franchement imprécise pour des troubles plus bénins comme la dépression, par exemple. Enfin, une même cause peut entraîner des pathologies différentes. Ce manque de validité explique, selon l'auteur, que la définition même de ce qu'est un trouble mental fait toujours débat.

Malgré tout, le DSM reste utile dans la mesure où il est difficilement envisageable de se passer de classification en psychiatrie clinique, et il aurait permis un réel progrès au niveau des connaissances en psychopharmacologie clinique.

Seulement son utilité peut également être critiquée. Le DSM aurait été un « obstacle pour la recherche » selon l'ancien directeur du NIMH, et quant à l'épidémiologie des troubles mentaux, l'usage du DSM aurait entraîné de larges divergences dans l'estimation de leur



prévalence, en raison de l'importante comorbidité et de l'imprécision des limites entre normal et pathologique.

Le DSM permettrait de guider les choix thérapeutiques dans certains cas, mais ce qui importe pour le thérapeute, c'est de choisir un traitement et le diagnostic qui est posé n'est bien souvent qu'une justification *a posteriori* de ce choix initial.

Du point de vue de l'enseignement, l'apprentissage du DSM, aussi fastidieux que discutable, selon l'auteur, se fait au détriment de connaissances plus utiles comme la psychopharmacologie dans ses deux versants thérapeutiques et iatrogènes. Le fait que le DSM soit présenté comme un manuel de psychiatrie est perçu comme un « handicap conceptuel », et il ne faut pas perdre de vue la notion d'humanisme et de patient à part entière.

Le dernier point critiquable concernant l'utilité du DSM est en rapport avec les différents systèmes d'assurance maladie. L'utilité d'une classification dépendrait, selon Gonon, du contexte social et politique du pays concerné (assurances maladies publiques ou privées).

En conséquence, l'auteur propose une optimisation de l'utilité clinique des classifications, avec une limitation du rôle des experts, qui ne sont pas toujours « en phase » avec la réalité clinique. Certains recommandent, comme en Hollande, des soins hors diagnostic pour limiter l'inflation diagnostique liée à l'utilisation du DSM. En France, la majorité des pédopsychiatres préféreraient la Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA), à la classification internationale construite dans le contexte d'un système d'assurance maladie très différent du système français. En tous cas, la majorité des psychiatres souhaiteraient une classification réduite à un petit nombre de pathologies distinctes (entre 10 et 100), qui serait beaucoup plus simple d'utilisation que le DSM-IV avec ses 410 pathologies définies par les listes de critères. Le DSM-5 n'apporterait que peu de changements par rapport au DSM-IV, mais la 11<sup>ème</sup> version de la CIM, dont la parution est annoncée pour 2015, pourrait bien être très différente de la CIM-10, au plus près des souhaits exprimés par les psychiatres (moins d'une centaine de pathologies définies par des descriptions type) [84].

Ainsi, selon Lafortune, trois nouvelles tendances peuvent être repérées en matière de pharmacoprescription dans les pays anglo-saxons : le rajeunissement des enfants à qui l'on prescrit, une concentration sur les symptômes plus que sur les diagnostics et l'utilisation de plus en plus courante de la polyprescription, souvent motivée par la notion de comorbidité [85].

La critique du modèle américain, avec ses pratiques et notamment son système de classification qui s'avère finalement très contestable, peut s'accompagner de critiques concernant les conséquences de l'utilisation des psychotropes chez les adolescents.

### **b) Impact de l'utilisation des psychotropes chez les adolescents**

L'adolescence est une période de croissance et de développement neurocognitif continu. Les psychotropes, associés à la pathologie, peuvent avoir un impact considérable sur la puberté, la maturation sexuelle, le développement hormonal, la croissance, etc.

Bon nombre de publications concernent les effets indésirables des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent. Ainsi, nous pouvons en citer quelques exemples.

La prescription de benzodiazépines, en tant qu'anxiolytiques ou hypnotiques, peut induire une sensation de fatigue, d'ébriété, des troubles de la vigilance, une somnolence diurne, pouvant conduire à une baisse des performances scolaires. Des réactions paradoxales à type de désinhibition, troubles du caractère, agitation, impulsivité ou agressivité peuvent survenir, avec parfois même, des manifestations confusionnelles ou hallucinatoires. Une amnésie antérograde peut également se manifester après la prise du produit. Mais le risque majeur reste celui de l'accoutumance et l'apparition d'une pharmacodépendance lors de traitements prolongés, avec risque de réaction de sevrage et de phénomènes rebonds à l'arrêt [86, 87].

Les antidépresseurs peuvent avoir un effet au niveau du poids, de la taille ou encore de l'appétit (anorexie). D'après la mise au point de l'ANSM concernant le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent, « une étude préclinique effectuée sur le rat juvénile a montré des effets délétères de la fluoxétine sur la croissance, sur la maturation sexuelle, sur la fonction sexuelle, et sur les organes sexuels, en particulier des atteintes testiculaires irréversibles (...). Quelques cas de retard de croissance chez des enfants ont également été rapportés dans la littérature ». La prise en charge comprenant un suivi de la croissance et de la maturation sexuelle est ainsi recommandée non seulement pour la fluoxétine, mais pour l'ensemble des ISRS et apparentés. De plus les antidépresseurs tricycliques, qui n'auraient pas démontré leur efficacité dans le traitement des troubles dépressifs de l'enfant et de l'adolescent, présenteraient un profil d'effets indésirables graves, avec des effets cardio-vasculaires dans cette population [39].

La tolérance des normothymiques a été davantage explorée pour les antiépileptiques, comparativement aux sels de lithium, du fait de leur utilisation en neurologie dans le

traitement de l'épilepsie. Ainsi, selon Gramond, certains auteurs suggèrent qu'un traitement curatif ou prophylactique par sels de lithium peut être administré chez les adolescents et les enfants avec les mêmes précautions médicales que chez l'adulte. Seulement la prise de poids et l'acné sont des effets indésirables particulièrement gênants à l'adolescence, et le lithium étant tératogène, il est recommandé d'être particulièrement vigilant, notamment lorsqu'une désinhibition sexuelle est présente. Le valproate de sodium chez les sujets jeunes entraîne des nausées, vomissements, ataxie, tremblement, alopecie, augmentation de l'appétit avec prise de poids et une toxicité hépatique potentiellement létale. Un syndrome métabolique associant obésité, hyperinsulinisme, ovaires polykystiques et hyperandrogénisme a été décrit. Par ailleurs, les associations médicamenteuses antipsychotiques atypiques et thymorégulateurs favoriseraient une prise de poids encore plus importante [75].

Pour finir, les études sur les effets indésirables des antipsychotiques, et notamment de seconde génération, ont donné lieu à plusieurs publications récentes [61 - 63, 88 - 93]. Les adolescents semblent être plus sensibles à la survenue d'effets indésirables que les adultes, et l'on observe principalement des effets métaboliques et neurologiques. Ainsi, le risque d'effets neurologiques (sédation, effets extrapyramidaux) serait plus élevé à l'utilisation notamment de rispéridone et d'olanzapine [94], mais tout de même moins marqués avec les atypiques qu'avec les antipsychotiques conventionnels. Les effets indésirables métaboliques : prise de poids, diabète, perturbations lipidiques et les conséquences cardiovasculaires associées sont plus souvent retrouvés avec l'olanzapine, la clozapine, la rispéridone et la quétiapine. Les antipsychotiques, induisent également une hyperprolactinémie, entraînant gynécomastie, galactorrhée, menstruations irrégulières, dysfonctions sexuelles [95]. D'autres effets, tels que des dysfonctions thyroïdiennes ont été observés, notamment avec la quétiapine [88].

La survenue de ces effets indésirables chez l'adolescent peut avoir des conséquences néfastes pour son développement physique et psychique. Elle nécessite la mise en place d'un suivi adapté à la thérapeutique médicamenteuse de chaque patient.

### **c) Nécessité de mise en place d'un suivi**

La mise en place d'un traitement incluant des psychotropes chez un adolescent nécessite un suivi particulier. Mais avant toute instauration, un bilan initial s'impose.

Lors d'une consultation, le prescripteur se doit de poser quelques questions au patient ainsi qu'à ses parents, concernant les antécédents médicaux et thérapeutiques, l'existence

d'autres prise médicamenteuses, la faisabilité d'administration (forme galénique, nombre de prises, horaires, etc.), afin d'assurer les meilleures chances d'adhésion au traitement.

Le prescripteur est tenu également d'informer les parents et le patient d'une éventuelle prescription hors AMM, et dans ce cas, de recueillir leur consentement, à l'aide d'un document approprié. Il doit leur fournir les informations concernant le (ou les) médicament(s) prescrit(s), l'effet attendu, les effets indésirables potentiels, les interactions possibles, mais il peut également les conseiller sur l'alimentation, l'exercice physique, la consommation de tabac, alcool ou autres toxiques, la contraception, etc.

Un examen somatique complet, portant sur le poids, la taille, l'IMC (indice de masse corporelle), le pouls, la tension artérielle, l'observation éventuelle de tics ou mouvements anormaux, etc., doit être pratiqué avant toute instauration de psychotropes. Selon la prescription envisagée, des examens complémentaires sont à ajouter tels qu'un bilan sanguin avec numération formule sanguine, bilan lipidique, glycémie, ionogramme, mais également une évaluation de la fonction cardiaque, avec un électrocardiogramme, etc.

Deux exemples de documents, élaborés pour permettre la réalisation de ce bilan d'instauration, sont présentés ci-dessous et en annexe (Annexes 4 et 5, p. 180 et 182). Il s'agit du bilan issu du travail d'un groupe EPP (Evaluation des Pratiques Professionnelles) du CH Sainte Marie du Puy en Velay (feuille de demande de consentement annexe 4 et « Bilan avant introduction d'un psychotrope chez l'enfant », annexe 5) et du protocole d'entrée à réaliser pour toute première admission de patient au CCA du CH Charles Perrens. Ce dernier est présenté comme suit :

**Protocole d'entrée à réaliser par l'équipe infirmière au CCA**

**pour toute première admission :**

- 1) Poids et taille (calculer IMC = Indice de Masse Corporelle) + périmètre abdominal
- 2) Tension artérielle (TA), pouls
- 3) ECG (ElectroCardioGramme)
- 4) Bilan sanguin d'entrée + triglycérides et cholestérol (total, HDL, LDL)
- 5) Dosage sanguin du 25OHD3 (vitamine D)

Une fois le traitement prescrit, il est de rigueur de surveiller la survenue d'éventuels effets indésirables. Des *guidelines* permettant le suivi des enfants et adolescents sous psychotropes ont été publiées dans la littérature. On peut citer par exemple les recommandations émises par un groupe de travail canadien, concernant le suivi des jeunes patients sous antipsychotiques de seconde génération [94]. Un document intitulé « Surveillance d'adolescents sous antipsychotiques » est disponible au CCA. Il propose un suivi à un mois, à trois mois, à six mois puis à un an :

- à un mois (M1) : IMC et TA
- à trois mois (M3) : IMC, TA, consultation nutritionniste, périmètre abdominal, dosages sanguins de cholestérol, triglycérides et glucose
- à six mois (M6) : ECG
- à un an (M12) : idem M3 + dosage du 25OHD3
- en cas de gynécomastie, galactorrhée et/ou aménorrhée : dosage sanguin de prolactine

Ce type de document est essentiel pour évaluer la tolérance du patient au traitement, mais en pratique, une fois que le patient est sorti d'hospitalisation, le suivi n'est pas toujours effectué à l'extérieur. Il serait donc intéressant de mettre en place un « réseau » entre la ville et l'hôpital, permettant une prise en charge complète, avec un suivi adapté à chaque adolescent.

## **6. Conduite à tenir**

A partir de ces aspects juridiques, économiques et éthiques, on peut énoncer un certain nombre de précautions à prendre pour prescrire hors AMM : avant, pendant et après.

En premier lieu et avant toute prescription, il faut bien sûr s'assurer qu'il n'existe pas d'alternative équivalente en termes de sécurité et d'efficacité parmi les médicaments disposant d'une AMM chez l'adolescent. Le point important est qu'il faut être en mesure de justifier son choix en se fondant sur une argumentation scientifique solide : efficacité démontrée par plusieurs études contrôlées, conférences de consensus, avis d'experts... Donc on ne prescrira pas un médicament si aucune preuve sérieuse d'efficacité n'a été rapportée dans l'indication ou la classe d'âge donnée.

Il faut également écarter les produits contre-indiqués pour un motif de tolérance. En fait, de nombreux psychotropes utilisés chez l'adulte sont contre-indiqués chez l'enfant ou

l'adolescent car le laboratoire n'a pas réalisé d'essais cliniques dans cette classe d'âge, et il ne s'agit que très rarement d'un problème de tolérance avérée.

Avant de prescrire hors AMM, il faut aussi prendre le temps nécessaire pour informer soigneusement les parents et l'adolescent de ce choix. Il faut expliquer pourquoi on propose d'utiliser un produit *a priori* réservé à l'adulte ou prévu pour une autre indication. Les bénéfices attendus seront exposés, de même que les risques potentiels encourus. Les familles doivent souvent être rassurées, en leur précisant qu'il ne s'agit pas d'une expérimentation, que cette option est légale, mais qu'il faut prendre des précautions.

Lors de la prescription, il est essentiel de faire systématiquement mention dans le dossier de l'argumentation clinique qui conduit à choisir ce traitement, des données scientifiques qui ont servi de référence, et, enfin, de l'accord parental qui est incontournable. A cette étape, le prescripteur se doit d'être particulièrement vigilant quant au stade de développement pubertaire de l'adolescent. Tous les adolescents du même âge n'en sont pas au même niveau et la posologie doit être adaptée en fonction de l'état physique et physiologique, de l'âge, du poids, etc.

Après la prescription, le suivi devra être particulièrement rigoureux. Si le traitement a été instauré en ambulatoire, les consultations seront bien entendu fréquentes, avec des rendez-vous téléphoniques intercalés, le but étant d'évaluer la tolérance et de définir la posologie optimale.

Enfin, la prescription sera limitée dans le temps à ce qui est strictement nécessaire sur le plan clinique et pharmacologique [42].

Les risques juridiques théoriques liés à la prescription hors AMM ne doivent pas paralyser le médecin dans son exercice. Le meilleur moyen de prévenir les risques juridiques en la matière est de prescrire en son âme et conscience en ne tenant compte que de l'intérêt du patient et de lui prescrire les médicaments les plus adaptés à son état au regard des dernières données de la science médicale.

Il va sans dire que le médecin doit se tenir informé des évolutions de la science médicale et notamment de l'évolution des indications thérapeutiques des médicaments [52].

## **7. Limites, biais et perspectives du travail effectué**

### **a) Limites et biais de l'étude**

L'étude des prescriptions du CCA en 2011, a permis l'analyse de différents aspects, jugés intéressants et pertinents pour le sujet des prescriptions de psychotropes hors AMM chez l'adolescent.

Mais elle présente un certain nombre de limites ou de biais dans l'exploitation des résultats.

Premièrement, de nombreuses autres données recueillies restent à exploiter, telles que les associations de psychotropes entre eux ou avec les médicaments dits somatiques, les posologies (plus en détails), les switches (passage d'un médicament à un autre, espérant une plus grande efficacité), la durée de prescription etc...

Ensuite, la période étudiée de un an ne permet pas de comparaison possible avec les pratiques de prescriptions antérieures, ou postérieures, ni l'étude du suivi, des éventuelles modifications de prescriptions ou d'évolution (tolérance, diagnostic, etc.) des patients ré hospitalisés ou suivis au CCA. Il aurait été intéressant, avec plus de temps, de connaître plus en détail l'histoire de chaque patient.

Par ailleurs, l'analyse du hors AMM (surtout selon l'indication) s'est faite de façon subjective, en fonction de l'interprétation des données parfois « imprécise » du RCP et du « diagnostic » posé selon la CIM-10. En effet, au vu du contexte d'hospitalisation des adolescents au CCA, il est difficile, dans la plupart des cas, de poser un diagnostic psychiatrique, ce qui est déjà le cas pour beaucoup de patients adultes suivis à plus ou moins long terme.

Ce travail a tout de même permis de faire un état des lieux des prescriptions de psychotropes chez les adolescents au sein du CCA, et de proposer des axes d'amélioration sur différents points.

### **b) Perspectives**

- Pour la pharmacie

Ce travail a permis la mise à disposition de l'équipe pharmaceutique de tableaux récapitulatifs des psychotropes ayant une AMM chez les moins de 18 ans en France

(Tableau 2, p. 61-63), et plus en détail des psychotropes prescrits au CCA en 2011, ayant une indication chez les enfants, chez les 15-18 ans ou ceux pour lesquels cette information n'est pas renseignée dans le RCP (Annexe 3, p. 176-179).

Un tableau (Tableau 6, p. 100-102), issu du recueil des prescriptions effectuées en 2011, permet également la visualisation des pratiques de prescription au CCA, avec l'étendue des posologies prescrites.

Une étude des prescriptions réalisées en 2013, sur une période plus courte (un mois), va permettre la visualisation d'une éventuelle évolution des pratiques de prescriptions au CCA. Il est intéressant de voir, par exemple, ce qui a remplacé le clonazépam en tant qu'anxiolytique, suite aux restrictions de prescriptions de 2012.

- Pour le service et les patients du CCA

L'intérêt porté à cette problématique de prescriptions hors AMM a permis de faire le point sur ce qui est fait en pratique et ce qui reste à améliorer au CCA.

Ainsi, un travail est à faire concernant la documentation et la traçabilité du hors AMM. Il serait intéressant, en effet, de pouvoir tracer ce type de prescriptions, mais également l'information apportée aux parents et à l'adolescent vis-à-vis de la prescription hors AMM au niveau du logiciel HM®.

A ce sujet, la pharmacie, en collaboration avec le service du CCA, projette de travailler sur la création d'une fiche de consentement des parents, ainsi que sur la mise en place d'ateliers du médicament, qui permettraient une meilleure compréhension du traitement pour les adolescents et éventuellement une meilleure adhésion aux soins.

La pharmacie et le CCA ont également pour objectif la mise en place d'une collaboration plus étroite entre services : CCA/autres services, CCA/médecin référent, etc. Celle-ci permettrait une meilleure compréhension du traitement de la part des autres praticiens, avec une argumentation des choix de prescriptions (notamment hors AMM), et un suivi plus rigoureux de l'adolescent, de l'efficacité, mais également de la tolérance de son traitement.



## Conclusion

La problématique de la prescription des psychotropes chez l'adolescent est un sujet d'actualité controversé.

En effet, la définition de cette période de la vie fait intervenir de nombreux auteurs, de divers horizons. Les spécificités physiologiques, mais également pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, (insuffisamment) décrites dans la littérature, laissent penser que cette population nécessite une attention particulière au moment de la prescription des psychotropes. Ces derniers peuvent être prescrits dans le cadre de troubles psychiatriques émergeant à l'adolescence, tels que les conduites addictives, les troubles des conduites alimentaires, les troubles anxieux, les syndromes dépressifs, les troubles bipolaires, les syndromes schizophréniques ou encore ce qui se cache sous le terme d' « états limites ». La prescription des psychotropes, qui trouve sa place au sein d'une prise en charge globale de l'adolescent, peut répondre à la demande de différentes personnes (les parents, l'équipe soignante ou plus rarement, l'adolescent lui-même). Mais concrètement, peu de psychotropes sont autorisés en France chez les moins de 18 ans. Le manque de données, issues des essais cliniques, insuffisamment menés chez ce type de patients, pousse les médecins à prescrire hors AMM. Or est-ce légal ? La réponse est oui, la prescription hors AMM est autorisée, sous certaines conditions juridiques, économiques et éthiques : absence d'alternative médicamenteuse appropriée (possédant une AMM), justification et documentation scientifique, évaluation rigoureuse de la balance bénéfice/risque, information aux parents et adolescents et indication sur l'ordonnance « Prescription hors AMM » pour signaler son caractère non remboursable.

L'enquête sur les prescriptions de psychotropes, réalisée sur l'année 2011 au CCA a permis de faire le point sur les pratiques au sein de ce service. Ainsi, 129 patients, âgés de 11 à 18 ans, ont été hospitalisés sur une durée moyenne d'un mois au CCA. Le recueil des prescriptions montre que 32 psychotropes (DCI) ont été prescrits, appartenant aux classes suivantes : neuroleptiques conventionnels, antipsychotiques atypiques, antidépresseurs, normothymiques, anxiolytiques et hypnotiques. Le taux de prescriptions hors AMM retrouvé est de 36,6%, si l'on considère uniquement l'âge des patients, et de 48,4% si l'on y ajoute un non-respect de l'AMM vis-à-vis de l'indication. Ces prescriptions hors AMM ont concerné, par ordre d'importance : les antidépresseurs (100% de hors AMM), les normothymiques (87,5%), les hypnotiques (81,8%), les anxiolytiques (38,1% PO et 100% IM), les antipsychotiques atypiques (22,4% PO et 100% IM) puis les neuroleptiques conventionnels (4% PO et 88,1% IM).

La comparaison aux quelques rares études du même type est difficile à faire, mais la conclusion reste identique : les médicaments autorisés chez les moins de 18 ans sont trop peu nombreux, mais surtout, les psychiatres français sont confrontés à un cruel manque de données concernant ces médicaments et leur utilisation dans cette population. En effet, les RCP ne livrent que peu d'informations concernant de rares essais cliniques, et malgré le souci d'amélioration du système français, avec la publication de recommandations par les autorités compétentes, la proposition de consensus, sur lesquels les différentes « tendances » de la pédopsychiatrie française sont d'accord, reste difficile. C'est pourquoi les psychiatres français sont amenés à se référer aux recommandations anglo-saxonnes (pour la plupart), qui permettent de combler les lacunes et besoins de la psychiatrie française, mais restent toutefois critiquables. Les systèmes de classifications des pathologies psychiatriques étant remis en cause par certains auteurs, est-ce vraiment nécessaire et judicieux de prescrire précocement et « largement » des psychotropes, aux effets indésirables parfois graves, pouvant entraîner des séquelles chez les adolescents ? La question se pose.

Les résultats de cette étude sont donc à interpréter en fonction de ses limites, elle présente néanmoins des points positifs. C'est avant tout une évaluation des pratiques professionnelles qui a permis de faire un état des lieux de la prise en charge psychiatrique au CCA, et notamment des prescriptions hors AMM. Ce travail a permis la réalisation de documents d'aide à l'analyse pharmaceutique, et la discussion de projets à mettre en place pour améliorer les conditions de prise en charge des adolescents au CCA, et la nécessité d'un suivi clinique et biologique en ville, après l'hospitalisation.

L'importante utilisation hors AMM des psychotropes chez l'adolescent met en exergue la nécessité d'études prospectives évaluant l'efficacité et la sécurité des médicaments en pédopsychiatrie.

## Annexes

### Annexe 1 :

Tableau récapitulatif des psychotropes existant sur le marché français, réalisé à partir des données du RCP du Vidal®

#### Légende :

- Psychotropes ayant une AMM chez les moins de 18 ans : **en rouge**
- Indications autres que psychiatriques : **en rose**
- Arrêt de commercialisation du médicament concerné : **en vert ou italique**
- Symboles :
  - Effet marqué : +++
  - Effet modéré : ++
  - Effet faible : +
  - « Inférieur à » ou « moins de » : <
  - « Supérieur à » ou « plus de » : >

| Classe                | NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels   |   |   |   |   |   |   |
|-----------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Famille               | Phénothiazines aliphatiques et pipéridinées   |   |   |   |   |   |   |
| Spécialité            | TERCIAN®  |   |   | NOZINAN®  |   |   |   |
| DCI                   | Cyamémazine   |   |   | Lévomépromazine   |   |   |   |
| Pharmacodynamie       | Antidopaminergique + (faible activité antipsychotique, effets extrapyramidaux modérés), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +++, anticholinergique +++   |   |   | Antidopaminergique + (faible activité antipsychotique, effets extrapyramidaux modérés), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +++, anticholinergique +++ |   |   |   |
| Indications AMM       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus, chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> <li>▪ Épisode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur)</li> </ul> | Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques | Anxiété                                 | Troubles graves comportement avec agitation et agressivité  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ États psychotiques aigus, chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> <li>▪ Épisode dépressif majeur (en association avec un antidépresseur)</li> </ul> | Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques | Troubles graves comportement avec agitation et agressivité  |
| Age AMM               | Adulte  | Adulte  | Adulte                                  | > 6 ans (cp)<br>> 3 ans (sol buv)   | Adulte  | Adulte  | > 3 ans (sol buv)<br>L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans est réservée à des situations exceptionnelles en milieu spécialisé |
| Galénique             | Cp : 25mg et 100mg<br>Sol buv : 40mg/mL   | Sol inj IM : 50mg/5mL   | Cp : 25mg et 100mg<br>Sol buv : 40mg/mL | Cp : 25mg et 100mg<br>Sol buv : 40mg/mL   | Cp : 25mg et 100mg<br>Sol buv : 4%  | Sol inj IM : 25mg/mL  | Sol buv : 4%  |
| Posologie usuelle/max | 50 à 300mg/jr<br>Max = 600mg/jr   | 25 à 200mg/jr   | 25 à 100mg/jr                           | 1 à 4mg/kg/jr   | 25 à 200mg/jr<br>Max : 400mg/jr   | 25 à 200mg/jr (max)   | 0,5 à 2 mg/kg/jr  |
| Remarques             |   | 100mg/jr en moy pdt 3 à 4 jrs, relais per os en doublant les doses  | Durée limitée à 4 semaines              |   |   |   |   |

| Classe                | NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels   |   |   |                                 |   |   |                              |
|-----------------------|---|---|---|---------------------------------|---|---|------------------------------|
| Famille               | Phénothiazines aliphatiques et pipéridinées   |   |   |                                 | Phénothiazines pipérazinées   |   |                              |
| Spécialité            | LARGACTIL®  |   | NEULEPTIL®  |                                 | MODECATE®   | PIPORTIL®   |                              |
| DCI                   | Chlorpromazine  |   | Propéciazine  |                                 | Fluphénazine  | Pipotiazine   |                              |
| Pharmacodynamie       | Antidopaminergique ++ (activité antipsychotique nette, effets extrapyramidaux nets mais modérés), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +++ |   | Antidopaminergique + (faible activité antipsychotique, effets extrapyramidaux modérés), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +++ |                                 | Antidopaminergique +++ (effets antipsychotiques et extrapyramidaux marqués), antihistaminique + (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +            | Antidopaminergique ++ (activité antipsychotique nette, effets extrapyramidaux marqués), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +, anticholinergique +++ |                              |
| Indications AMM       | Etats psychotiques aigus, chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)               | Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques | Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité   |                                 | Etats psychotiques aigus, chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) | Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité   |                              |
| Age AMM               | Adulte  | Adulte  | > 6 ans (cp)<br>> 3 ans (sol buv)   | Adulte                          | > 3 ans (sol buv)   | Adulte  | Adulte                       |
| Galénique             | Cp : 25mg et 100mg<br>Sol buv : 4%  | Sol inj IM ou perf IV : 25mg/5mL  | Cp : 25mg et 100mg<br>Sol buv : 4%  | Gél : 10mg<br>Cp : 25mg         | Sol buv : 1% et 4%  | Sol inj IM : 25mg/mL et 125mg/5mL   | Cp : 10mg<br>Sol buv : 4%    |
| Posologie usuelle/max | 25 à 300mg/jr<br>Max = 600mg/jr   | 25 à 50mg/jr<br>Max = 150mg/jr  | 1 à 5mg/kg/jr   | 30 à 100mg/jr<br>Max = 200mg/jr | 0,1 à 0,5 mg/kg/jour  | 25 à 150mg (max) ttes 3 à 4 semaines  | 5 à 20mg/jr<br>Max = 30mg/jr |
| Remarques             |   | Autre indication : Préparation à l'anesthésie, anesthésie potentialisée   |   |                                 |   |   |                              |

| Classe                | NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels   |   |  |  |   |  |
|-----------------------|---|---|--|--|---|--|
| Famille               | Phénothiazines pipérazinées   | Thioxanthènes   |  |  |   |  |
| Spécialité            | PIPORTIL® L4  | CLOPIXOL®   |  |  | FLUANXOL®   |  |
| DCI                   | Pipotiazine   | Zuclopenthixol  |  |  | Flupentixol   |  |
| Pharmacodynamie       | Antidopaminergique ++ (activité antipsychotique nette, effets extrapyramidaux marqués), antihistaminique +++ (sédation), adrénolytique +++, anticholinergique +++                 | Anti-D1, D2 (antipsychotique, antihallucinoire), sédatif, sympatholitique alpha, atropinique  |  |  | Puissant inhibiteur de la stimulation de l'activité adénylcyclasique par la dopamine au niveau du corps strié (antipsychotique, antihallucinoire, action sur l'inhibition), sédatif (à doses élevées), anticholinergique  |  |
| Indications AMM       | Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) | <ul style="list-style-type: none"> <li>États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> <li>Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> <li><b>• Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité</b></li> </ul> | Traitement initial des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) | <ul style="list-style-type: none"> <li>États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> <li>Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques</li> </ul> | Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).   |
| Age AMM               | Adulte  | NR  | Enfant?  | NR   | Adulte  | Adulte   |
| Galénique             | Sol inj IM : 25mg/mL et 100mg/4mL   | Cp : 10 et 25mg<br>Sol buv : 2%   | Sol inj IM LP : 200mg/mL   | Sol inj ASP : 50mg/mL  | Sol buv : 4%  | Sol inj IM LP : 20 et 100mg/mL   |
| Posologie usuelle/max | 25 à 200mg ttes 2 à 4 semaines  | 50 à 100mg/jr<br>Max = 200mg/jr   | 200 à 400mg ttes 2 à 4 semaines  | 50 à 150mg en 1 injection, peut être répétée 2 à 3 jrs après   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Effet antipsychotique associé à un effet stimulant et désinhibiteur sans effet anxiogène : 20 à 80mg/jr</li> <li>Effet antidélicant et antihallucinoire associé à un effet sédatif : 80 à 200mg/jr<br/>Max = 400mg/jr</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Effet antipsychotique associé à un effet stimulant et désinhibiteur sans effet anxiogène : 20 à 80mg ttes 2 semaines</li> <li>Effet antidélicant et antihallucinoire associé à un effet sédatif : 80 à 300mg ttes 2 à 3 semaines</li> </ul> |
| Remarques             |   |   |  | Max 6 jours  |   |  |

|                              |  |  |  |                    |   |  |
|------------------------------|--|--|--|--------------------|---|--|
| <b>Classe</b>                | NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels  |  |  |                    |   |  |
| <b>Famille</b>               | Butyrophénones   |  |  |                    |   |  |
| <b>Spécialité</b>            | HALDOL®  |  |  |                    |   |  |
| <b>DCI</b>                   | Halopéridol  |  |  |                    |   |  |
| <b>Pharmacodynamie</b>       | Antidopaminergique +++ (antipsychotique et effets extrapyramidaux +++), adrénolytique ++ (hypotension orthostatique) |  |  |                    |   |  |
| <b>Indications AMM</b>       | Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles      | <ul style="list-style-type: none"> <li>États psychotiques aigus</li> <li>États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> </ul> | Chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette |                    | Troubles graves du comportement (agitation, automutilation, stéréotypie), notamment dans le cadre des syndromes autistiques | Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) |
| <b>Age AMM</b>               | Adulte   | Adulte   | Adulte   | > 3 ans (sol buv)  | Enfant  | Adulte   |
| <b>Galénique</b>             | Cp : 1mg<br>Sol buv : 2mg/mL   | Cp : 5mg<br>Sol buv : 2mg/mL   | Sol buv : 2mg/mL   |                    | Sol buv : 2mg/mL  | Sol inj IM : 5mg/mL  |
| <b>Posologie usuelle/max</b> | 1mg/jr   | 1 à 20mg/jr<br>Max = 40mg/jr   | 6 à 15mg/jr  | 0,02 à 0,2mg/kg/jr | 0,02 à 0,2mg/kg/jr  | 1 à 4 amp/jr   |
| <b>Remarques</b>             | Max 4 semaines<br>Sol buv :<br>10 gttes = 1mg  | Autre indication : Vomissements lors de traitements antimitotiques post-radiothérapeutiques  |  |                    | Dose initiale < ou = 2 à 5 gttes/jr, puis augmentation progressive  |  |

| Classe                | NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels   |   |   |  |  |   |   |
|-----------------------|---|---|---|--|--|---|---|
| Famille               | Butyrophénones  |   |   |  | Benzamides substitués  |   |   |
| Spécialité            | HALDOL<br>DECANOAS®   | DIPIPERON®  | SEMAP®  | DROLEPTAN®   | DOGMATIL®, SYNEDIL®  |   |   |
| DCI                   | Halopéridol   | Pipampérone   | Penfluridol   | Dropéridol   | Sulpiride  |   |   |
| Pharmacodynamie       | Antidopaminergique +++ (antipsychotique et effets extrapyramidaux +++), adréno-lytique ++ (hypotension orthostatique)   | NL sédatif non anticholinergique  | Action antiautistique et antidélirante puissante, effet désinhibiteur marqué dans les états d'apragmatisme et d'athymhormie, effet hypnosédatif et hypotenseur peu marqué | Antidopaminergique et faible action alpha1-adréno-lytique  | Faibles poso : dopaminomimétique<br>Poso plus élevées : action antidopaminergique (antiproductive)   |   |   |
| Indications AMM       | Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) | Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies ; délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques) | États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)                      | Etats d'agitation au cours des psychoses aiguës et chroniques et dans les états d'agressivité, chez l'adulte | <ul style="list-style-type: none"> <li>Etats psychotiques aigus</li> <li>Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> </ul> | Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles | Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) chez l'enfant (de plus de 6 ans pour la gélule), notamment dans le cadre des syndromes autistiques |
| Age AMM               | Adulte  | Adulte (cp)<br>Enf > 5 ans (sol buv)  | Adulte  | Adulte<br>Adolescent (âge?)  | Adulte   | Adulte  | Enfant (âge?)   |
| Galénique             | Sol inj IM : 50mg/mL  | Cp : 40mg<br>Sol buv : 40mg/mL  | Cp : 20mg   | Sol inj IM : 5mg/2mL   | Cp : 200mg   | Gél : 50mg<br>Sol buv : 0,5g/100mL  | Gél : 50mg (> 6 ans)<br>Sol buv : 0,5g/100mL  |
| Posologie usuelle/max | 1 à 6 amp ttes les 4 semaines   | Ad : 1 à 3 cp/jr ou 20 à 60 gttes/jr<br>Enf : 5 gttes/année d'âge   | 1 à 3 cp/semaine  | 1 amp, réinjection possible 15 à 30 min après, puis ttes 4 à 6h<br>Diminution de dose chez l'adolescent      | 200 à 1000mg/jr  | 50 à 150mg/jr   | 5 à 10mg/kg/jr  |
| Remarques             |   | 1 mL = 20 gttes   | Arrêt de commercialisation en 2012  | Forme IV utilisée pour nausées et vomissements post-opératoires (adulte et enfant > 2 ans)                   |  | Max 4 semaines  |   |



| Classe                | NEUROLEPTIQUES = ANTIPSYCHOTIQUES 1ère génération ou conventionnels  |  |  |   |   |  |   |
|-----------------------|--|--|--|---|---|--|---|
| Famille               | Benzamides substitués  |  |  |   |   | Dibenzo-oxazépines   |   |
| Spécialité            | DOGMATIL®, SYNEDIL®  | SOLIAN®  | TIAPRIDAL®   |   |   | LOXAPAC®   |   |
| DCI                   | Sulpiride  | Amisulpride  | Tiapride   |   |   | Loxapine   |   |
| Pharmacodynamie       | <p><i>Faibles posologies : dopaminomimétique</i><br/> <i>Posologies plus élevées : action antidopaminergique (antiproductive)</i></p>  | <p>Anti-D2, D3 (pas d'affinité pr R sérotoninergiques, histaminiques, cholinergiques, adrénergiques)<br/>           Fortes posologies : blocage neurones dopaminergiques mésolimbique &gt; striatal → effets antipsychotiques &gt; extrapyramidaux<br/>           Faibles posologies : blocage R dopaminergiques présynaptiques D2 et D3 → action sur symptômes négatifs</p> | Antipsychotique  |   |   | Antipsychotique : réduction des délires et hallucinations, améliorant la cohérence de la pensée  |   |
| Indications AMM       | <p><i>Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</i></p> | Traitement de la schizophrénie   | Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment au cours de l'éthylisme chronique, ou chez le sujet âgé | Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette                  | Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité | <ul style="list-style-type: none"> <li>États psychotiques aigus</li> <li>États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> </ul> | États d'agitation, d'agressivité, et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité |
| Age AMM               | Adulte   | Adulte (non recommandé de la puberté à 18 ans, CI < 15 ans)  | Adulte   | Adulte<br>Enfant > 6 ans (Cp) > 3 ans (sol buv)                     | Enfant > 6 ans (Cp) > 3 ans (sol buv)                         | Adulte<br>Enfant > 15 ans  | Adulte<br>Enfant > 15 ans   |
| Galénique             | Sol inj IM : 100mg/2mL   | Cp : 100; 200 et 400mg<br>Sol buv : 100mg/mL<br>Sol inj IM : 200mg/4mL   | Cp : 100mg<br>Sol buv : 5mg/gtte<br>Sol inj IM : 100mg/2mL   | Cp : 100mg<br>Sol buv : 5mg/gtte                                    | Cp : 100mg<br>Sol buv : 5mg/gtte                              | Cp : 25; 50 et 100mg<br>Sol buv : 25mg/mL  | Sol inj IM : 50mg/2mL   |
| Posologie usuelle/max | 400 à 800mg/jr   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Episodes psychotiques aigus : 400 à 800mg/jr<br/>Max = 1200mg/jr (PO) et 400mg/jr (IM)</li> <li>Episodes négatifs prédominants : 100 à 300mg/jr</li> </ul>  | 200 à 300mg/jr (max)<br>Delirium et prédelirium : 400 à 1200mg/jr ttes 4 à 6h (max = 1800mg/jr)                                      | Ad : 300 à 800mg/jr<br>Enf > 3 ans : 3 à 6mg/kg/jr (max = 300mg/jr) | 100 à 150mg/jr  | 75 à 200mg/jr<br>Max = 600mg/jr  | 50 à 300mg/jr (en 2 à 3 prises)   |
| Remarques             | Durée du ttt : 2 semaines  |  | Durée du ttt : 1 à 2 mois<br>Autre AMM : algies intenses et rebelles   |   |   |  |   |

| Classe                | NL = AP 1ère génération ou conventionnels   |   | ANTIPSYCHOTIQUES 2ème génération ou atypiques   |   |  |  |
|-----------------------|---|---|---|---|--|--|
| Famille               | Pimozide  |   | Dibenzodiazépines   |   |  |  |
| Spécialité            | ORAP®   |   | ZYPREXA®, ARKOLAMYL®  | ZYPADHERA®  | LEPONEX®   |  |
| DCI                   | Pimozide  |   | Olanzapine  |   | Clozapine  |  |
| Pharmacodynamie       | Action sur les symptômes psychotiques productifs (délires, hallucinations), sur les éléments déficitaires (retrait autistique, inhibition), peu d'effets neurologiques et hypnosédatifs   |   | Anti-5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6, anti-D1, 2, 3, 4, 5, anti-5HT2 > anti-D2   |   | Anti-D4, anti-alpha-adrénergique, anticholinergique, antihistaminique, inhibiteur de la réaction d'éveil +++, anti-5HT ++, anti-D1, 2, 3, 5 +              |  |
| Indications AMM       | <ul style="list-style-type: none"> <li>États psychotiques chroniques (schizophrénies ; délires chroniques non schizophréniques ; délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)</li> <li>Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette</li> <li>Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Schizophrénie</li> <li>Episodes maniaques modérés à sévères</li> <li>Prévention des récives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque</li> </ul> | Agitation et troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté | Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients schizophrènes résistant au traitement et patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante</li> <li>Traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle</li> </ul> |
| Age AMM               | Adulte  | > 6 ans   | Adulte<br>Non recommandé chez < 18 ans (manque de données et prise de poids, anomalies lipidiques et taux prolactine +++)   |   | > 16 ans<br>(non recommandé chez enfants et adolescents < 16 ans en l'absence de données sur la sécurité et l'efficacité. Attente données supplémentaires) |  |
| Galénique             | Cp : 1 et 4mg   |   | Cp : 5; 7,5 et 10mg<br>Velotab : 5; 10; 15 et 20mg  | Poudre pour sol inj IM : 10mg   | Poudre pour sol inj IM LP : 210; 300 et 405mg  | Cp : 25 et 100mg   |
| Posologie usuelle/max | 6 à 10mg/jr<br>Max = 16mg/jr  | 0,02 à 0,2mg/kg/jr  | 10mg/jr<br>Max = 20mg/jr  | 10mg, renouvelable 2h après<br>Max = 20mg/jr et 3 inj/jr  | 150mg/2 semaines ou 300 à 405mg/4 semaines (fonction de posologie orale)   | J1 : 12,5mg, J2 : 25mg puis augmentation par 25 à 50mg/jr jusqu'à 300mg/jr en 2 à 3 semaines<br>Augmentation possible par 50 à 100mg/jr<br>Max = 900mg/jr  |
| Remarques             | 1 prise, le soir, au coucher  |   |   | Max 3 jours consécutifs   | Injection dans le muscle fessier   | Suivi NFS (agranulocytose) et cardiologique (myocardite, cardiomyopathie)  |

|                        |   |   |  |   |   |   |
|------------------------|---|---|--|---|---|---|
| <b>Classe</b>          | ANTIPSYCHOTIQUES 2ème génération ou atypiques   |   |  |   |   |   |
| <b>Famille</b>         | Benzisoxazoles  |   |  |   |   | Dérivés de la quinolinone   |
| <b>Spécialité</b>      | RISPERDAL®  |   |  | RISPERDAL CONSTA®   | ABILIFY®  |   |
| <b>DCI</b>             | Risperidone   |   |  |   |   | Aripiprazole  |
| <b>Pharmacodynamie</b> | Antagoniste 5HT <sub>2</sub> , D <sub>2</sub> +++, antagoniste alpha <sub>1</sub> -adrénergique ++, antagoniste H <sub>1</sub> , alpha <sub>2</sub> -adrénergique + |   |  |   |   | Agoniste partiel D <sub>2</sub> et 5HT <sub>1A</sub> , antagoniste 5HT <sub>2A</sub> , affinité +++ pr D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , 5HT <sub>1A</sub> , 5HT <sub>2A</sub> , affinité ++ pr D <sub>4</sub> , 5HT <sub>2C</sub> , 5HT <sub>7</sub> , alpha <sub>1</sub> -adrénergique, H <sub>1</sub> et site de recapture de 5HT, pas d'affinité pour R muscariniques |
| <b>Indications AMM</b> | Schizophrénie   | Episodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires | Traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres | Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique (+ mesures psychosociales et éducatives)<br><br>Prescription par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent | Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux | Schizophrénie   |
| <b>Age AMM</b>         | Adulte<br>Non recommandé chez < 18 ans en l'absence de données d'efficacité   |   | Adulte   | 5 à 18 ans  | Adulte<br>Non recommandé chez < 18 ans en l'absence de données sur la sécurité d'emploi et d'efficacité             | Adulte et > 15 ans (non recommandé chez < 15 ans pour insuffisance de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité)  |
| <b>Galénique</b>       | Cp : 1; 2 et 4mg<br>Cp orodispersible : 0,5; 1; 2; 3 et 4mg<br>Sol buv : 1mg/mL   |   |  | Sol inj IM LP : 25; 37,5 et 50mg/2mL  |   | Cp : 5; 10 et 15mg<br>Cp orodispersible : 10 et 15mg  |

| Classe                | ANTIPSYCHOTIQUES 2ème génération ou atypiques        |   |  |  |  |   |
|-----------------------|--|---|--|--|--|---|
| Famille               | Benzisoxazoles                                       |   |  |  |  | Dérivés de la quinolinone   |
| Spécialité            | RISPERDAL® (suite)                                   |   |  | RISPERDAL CONSTA® (suite)  | ABILIFY® (suite)   |   |
| DCI                   | Risperidone  |   |  |  |  | Aripiprazole  |
| Indications AMM       | Schizophrénie  | Episodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires | Traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres | Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique (+ mesures psychosociales et éducatives).<br><br>Prescription par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent | Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux  | Schizophrénie   |
| Posologie usuelle/max | J1 : 2mg,<br>J2 : 4mg<br>4 à 6mg/jr<br>Max = 16mg/jr | 1 à 6mg<br>Max = 6mg/jr   | 0,5 à 1mg 2x/jr  | > 50kg : 0,5 à 1,5mg/jr<br>< 50kg : 0,25 à 0,75mg/jr   | Si poso PO < 4mg :<br>25mg/2 semaines<br>Si poso PO > 4mg :<br>37,5 voire<br>50mg/2semaines<br>Max = 50mg/2 semaines | 10 à 30mg/jr<br>Max = 30mg/jr   |
| Remarques             |  | Augmentation par paliers de 1mg                                       | Max 6 semaines<br>Augmentation par paliers de 0,25mg   | Augmentation par paliers de 0,25 à 0,5mg selon le poids  | Couverture PO pdt 3 semaines après le début des injections IM  | Adolescent > 15 ans :<br>dose initiale de 2mg/jr,<br>pdt 2 jrs, titrée à 5mg pdt<br>2 jrs supplémentaires pr<br>atteindre 10mg/jr |

| Classe                | ANTIPSYCHOTIQUES 2ème génération ou atypiques  |   |   |  |   |  |
|-----------------------|--|---|---|--|---|--|
| Famille               | Dérivés de la quinolinone  |   | Dibenzothiazépines  |  |   |  |
| Spécialité            | ABILIFY®   |   | XEROQUEL®   |  |   | SYCREST®   |
| DCI                   | Aripiprazole   |   | Quétiapine  |  |   | Asénapine  |
| Pharmacodynamie       | Agoniste partiel D2 et 5HT1A, antagoniste 5HT2A, affinité +++ pr D2, D3, 5HT1A, 5HT2A, affinité ++ pr D4, 5HT2C, 5HT7, alpha1-adrénérique, H1 et site de recapture de 5HT, pas d'affinité pour R muscariniques   |   | Anti-5HT2 > anti-D1, D2 (antipsychotique > effets extrapyramidaux), anti-H1, anti-alpha1-adrénérique > alpha2 et 5HT1A<br>Affinité pour transporteur NA (norquétiapine)<br>Affinité négligeable pour R muscariniques ou des benzodiazépines |  |   | Anti-D2, anti-5HT2A, activité aussi sur 5HT1A, 5HT1B, 5HT2C, 5HT6, 5HT7, D3 et alpha2-adrénérique                |
| Indications AMM       | Episodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole | Agitation et troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté | <ul style="list-style-type: none"> <li>Schizophrénie</li> <li>Episodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Episodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires</li> <li>Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif</li> </ul> | Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur, et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (cf Pharmacodynamie) | Episodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte                    |
| Age AMM               | Adulte   | Adulte (pas d'expérience chez < 18 ans)   | Adulte (non recommandé chez < 18 ans pour manque de données)  |  |   | Adulte (la sécurité et l'efficacité de Sycrest® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies) |
| Galénique             | Cp : 5; 10 et 15mg<br>Cp orodispersible : 10 et 15mg   | Sol inj IM : 7,5mg/mL   | Cp LP : 50; 300 et 400mg  |  |   | Cp : 5 et 10mg   |
| Posologie usuelle/max | 15mg/jr (monothérapie ou association)<br>Max = 30mg/jr   | 5,25 à 15mg/injection, renouvelable 2h après (max 3 inj/jr)<br>Max = 30mg/jr  | J1 : 300mg<br>J2 : 600mg<br>400 à 800mg/jr<br>Max = 800mg/jr  | J1 : 50mg<br>J2 : 100mg<br>J3 : 200mg<br>J4 : 300mg<br>300 à 800mg/jr  | J1 et 2 : 50mg/jr<br>J3 et 4 : 150mg/jr<br>150 à 300mg/jr   | 5 à 10mg 2x/jr   |

| Classe          | ANTIPSYCHOTIQUES 2ème génération ou atypiques  |   |  |  |   |   |
|-----------------|--|---|--|--|---|---|
| Famille         | Dérivés de la quinolinone  |   | Dibenzothiazépines   |  |   |   |
| Spécialité      | ABILIFY® (suite)   |   | XEROQUEL® (suite)  |  |   | SYCREST® (suite)  |
| DCI             | Aripiprazole   |   | Quétiapine   |  |   | Asénapine   |
| Indications AMM | Episodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole | Agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schizophrénie</li> <li>▪ Episodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Episodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires</li> <li>▪ Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif</li> </ul> | Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur, et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (cf Pharmacodynamie) | Episodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte   |
| Remarques       |  |   | A prendre > 1h avant le repas<br>Cf mise en garde et précautions d'emploi pr enfants de 10 à 17 ans  | A prendre au coucher   | A prendre au coucher<br>Association avec l'amitriptyline, le bupropion, le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine, ou en monothérapie       | cf rubrique PK (données limitées de sécurité sur Sycrest® chez les patients adolescents disponibles)<br>L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'asénapine dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les troubles bipolaires de type I |

| Classe                | PSYCHOSTIMULANTS ou NOO-ANALEPTIQUES  |  |   |  |
|-----------------------|---|--|---|--|
| Famille               | Amphétamines  |  |   |  |
| Spécialité            | MODIODAL®   | RITALINE®, QUASYM® LM  | CONCERTA® LP  |  |
| DCI                   | Modafinil   | Méthylphénidate  |   |  |
| Pharmacodynamie       | Sympathomimétique d'action centrale<br>Agoniste dopaminergique indirecte?<br>Liaison au transporteur de la dopamine, et inhibition de sa recapture, idem pour NA (plus faible)  | Blocage de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau des neurones présynaptiques<br>Augmenterait la libération de ces monoamines dans l'espace extraneuronal  |   |  |
| Indications AMM       | Somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie  | Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de 6 ans et plus   | Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans | Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus  |
| Age AMM               | Adulte  | > 6 ans<br>(attention : pas autorisée chez l'adulte atteint de TDAH, la sécurité d'emploi et l'efficacité du méthylphénidate n'ont pas été établies dans cette classe d'âge)   | Adulte<br>> 6 ans   | > 6 ans<br>Chez les adolescents dont les symptômes persistent à l'âge adulte et qui ont montré un bénéfice évident du traitement, il peut être approprié de poursuivre ce traitement à l'âge adulte. Cependant, l'initiation d'un traitement par CONCERTA® LP chez l'adulte n'est pas appropriée |
| Galénique             | Cp : 100mg  | Cp : 10mg<br>Cp RITALINE® LP : 20; 30 et 40mg<br>Cp QUASYM® LM : 10; 20 et 30mg  |   | Cp LP : 18; 36 et 54mg   |
| Posologie usuelle/max | 200 à 400mg/jr  | 0,3 à 1mg/kg/jr<br>(en 2 ou 3 prises)<br>Max = 60mg/jr et 1 mois   | 20 à 30mg/jr<br>Max = 60mg/jr   | 18 à 54mg/jr<br>Max = 54mg/jr  |
| Remarques             | Modafinil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 18 ans en raison du risque d'effets indésirables graves et de l'absence de démonstration d'efficacité au cours d'études contrôlées dans cette population | Eviter l'après-midi ou le soir (nervosité, insomnie)<br>Suivi de la croissance (taille, poids, appétit ts les 6 mois), état psychiatrique, cardiovasculaire (pression artérielle et pouls à chaque adaptation posologique et ts les 6 mois), surveiller le risque d'usage détourné, mésusage et abus<br>Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie, et pédiatrie, et aux centres du sommeil |   |  |

| Classe                | NORMOTHYMIQUES ou THYMOREGULATEURS  |  |  |   |  |   |   |
|-----------------------|---|--|--|---|--|---|---|
| Famille               | Antiépileptiques  |  |  |   |  |   |   |
| Spécialité            | TERALITHE®  | DEPAKOTE®  | DEPAKINE®, DEPAKINE CHRONO®  |   | DEPAMIDE®  | TEGRETOL®   |   |
| DCI                   | Lithium   | Divalproate de sodium  | Acide valproïque   |   | Valpromide   | Carbamazépine   |   |
| Pharmacodynamie       | Normothymique   | Renforcement de la voie GABAergique  |  |   |  | Action sur les canaux sodiques voltage-dépendants, effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline  |   |
| Indications AMM       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents</li> <li>Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque</li> </ul> | Traitements des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu | <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonicocloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut</li> <li>Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire</li> </ul> | Prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines | Traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la forme orale lorsque celle-ci est temporairement inutilisable    | Traitements des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au valpromide lors de l'épisode aigu | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium</li> <li>Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque</li> </ul> |
| Age AMM               | NR  | Adulte (tolérance et efficacité non évaluées chez < 18 ans)  | Adulte et enfant (âge?)  | Enfant (âge?)   | Adulte et enfant (âge?)  | Adulte (tolérance et efficacité non évaluées chez < 18 ans)   | Adulte et enfant? (NR pour psychiatrie)   |
| Galénique             | Cp : 250 et LP 400mg  | Cp : 250 et 500mg  | Cp : 200 et 500mg (> 6 ans)<br>Cp LP : 500mg (> 6 ans et > 17kg)<br>Sol buv : 200mg/mL<br>Sirop : 57,64mg/mL   | Cp : 200 et 500mg (> 6 ans)<br>Sol buv : 200mg/mL<br>Sirop : 57,64mg/mL   | Sol inj IV : 400mg/4mL   | Cp : 300mg  | Cp : 200mg, LP 200 et 400mg<br>Sol buv : 200mg/mL   |
| Posologie usuelle/max | Posologie fonction de la concentration plasmatique et intraérythrocytaire<br>Max = 1250 mg (5 cp à 250mg) ou 1400 mg (3 ½ cp LP 400mg)  | 1000 à 2000mg/jr (posologie initiale : 750mg/jr)   | Nourrisson et enfant : 30 mg/kg/jr<br>Adolescent et adulte : 20 à 30 mg/kg/jr  |   | 20 à 30 mg/kg/jr en perfusion sur 24h ou 4 perfusions d'1h/jr ou bolus (5min) de 15mg/kg puis 1mg/kg/h pour atteindre la concentration de 75mg/L | 1000 à 2000mg/jr (posologie initiale : 750mg/jr)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires : 400 à 800mg/jr</li> <li>Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque : 600 à 1200 mg/jr</li> </ul>   |
| Remarques             | Ajustement de posologie pour atteindre 0,5 à 0,8 mEq/L (cp à 250mg) ou 0,8 à 1,2 mEq/L (cp LP 400mg)  | Inhibiteur puissant du CYP 450 2C9, substrat des 2C9 et 2C19   | Prescription en mg pour les formes sirop et sol buv<br>Attention : pas d'AMM en psychiatrie!   |   | Inhibiteur puissant du CYP 450 2C9, substrat des 2C9 et 2C19   | Inducteur puissant des CYP 2C9 et 3A4<br>Autres AMM : épilepsie et douleurs (névralgies, neuropathies)  |   |



|                              |   |   |
|------------------------------|---|---|
| <b>Classe</b>                | NORMOTHYMIQUES ou THYMOREGULATEURS  |   |
| <b>Famille</b>               | Antiépileptiques  |   |
| <b>Spécialité</b>            | TRILEPTAL®  | LAMICTAL®   |
| <b>DCI</b>                   | Oxcarbazépine   | Lamotrigine   |
| <b>Pharmacodynamie</b>       | Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants  |   |
| <b>Indications AMM</b>       | <p>Traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.</p> <p>En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans</p> | <p>Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.</p> <p>Lamictal n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs</p> |
| <b>Age AMM</b>               | > 6 ans   | > 18 ans  |
| <b>Galénique</b>             | Cp : 150; 300 et 600mg<br>Sol buv : 60mg/mL   | Cp : 2; 5; 25; 50; 100 et 200mg   |
| <b>Posologie usuelle/max</b> | Ad : 600 à 2400mg/jr<br>Enf : 30mg/kg/jr<br>(max = 46mg/kg/jr)  | S1+2 : 25mg/jr,<br>S3+4 : 50mg/jr,<br>S5 : 100mg/jr,<br>puis 200mg/jr<br>Max = 400mg/jr<br>Si + valproate : doses/2,<br>si + inducteur glucuronisation : posologie x2   |
| <b>Remarques</b>             | Pas d'AMM en psychiatrie!   | Surveillance cutanée +++<br>Autre AMM : épilepsie   |

| Classe                | ANTIDEPRESSEURS  |   |  |  |  |   |  |
|-----------------------|--|---|--|--|--|---|--|
| Famille               | Imipraminiques d'activité intermédiaire ou médians   |   |  | Imipraminiques sédatifs et anxiolytiques                         |  |   |  |
| Spécialité            | ANAFRANIL®   | PROTHIADEN®   | TOFRANIL®  | LAROXYL®   | QUITAXON®  | DEFANYL®  | SURMONTIL®   |
| DCI                   | Clomipramine   | Dosulépine  | Imipramine   | Amitriptyline  | Doxépine   | Amoxapine   | Trimipramine   |
| Pharmacodynamie       | Diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée, antihistaminergique (sédatif), anticholinergique, adrénolytique (hypotension orthostatique = HTO)   |   |  |  |  | Diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée, anti-5HT2 puissant, antihistaminique (sédatif), anticholinergique modéré, adrénolytique (HTO), faible affinité pr D2 | Diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée, antihistaminergique (sédatif), anticholinergique, adrénolytique (HTO) |
| Indications AMM       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>▪ <b>Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC)</b></li> <li>▪ Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie</li> <li>▪ Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique</li> </ul> | Episodes dépressifs majeurs (EDM) (c'est-à-dire caractérisés) |  |  |  |   |  |
| Age AMM               | Adulte<br>> 10 ans (TOC)   | NR  | Adulte<br>(déconseillé chez enfant et adolescent, pas suffisamment de preuves d'efficacité et de tolérance dans EDM) | « Psychiatrie infantile » (âge?)                                 | NR<br>sauf sol inj (adulte)                                      | NR  | NR   |
| Galénique             | Cp : 10; 25 et 75mg<br>Sol inj IM/IV : 25mg/2mL  | Cp : 25 et 75mg   | Cp : 10 et 25mg  | Cp : 25 et 50mg<br>Sol buv : 40mg/mL<br>Sol inj IV/IM : 50mg/2mL | Cp : 10 et 50mg<br>Sol buv : 10mg/mL<br>Sol inj IM/IV : 25mg/2mL | Cp : 50 et 100mg  | Cp : 25 et 100mg<br>Sol buv : 4%   |
| Posologie usuelle/max | 75 à 150mg/jr<br>Max = 250mg/jr<br>(3 mg/kg/jr pr enfants)   | 25 à 150mg/jr   | 75 à 100mg/jr  | 75 à 150mg/jr<br>Enf : 1 mg/kg                                   | 10 à 300mg/jr<br>(sol inj : 100 à 150mg/jr)                      | 100 à 400mg/jr  | 75 à 150mg/jr  |

| Classe          | ANTIDEPRESSEURS  |   |   |   |                   |  |   |
|-----------------|--|---|---|---|-------------------|--|---|
| Famille         | Imipraminiques d'activité intermédiaire ou médians   |   |   | Imipraminiques sédatifs et anxiolytiques  |                   |  |   |
| Spécialité      | ANAFRANIL® (suite)   | PROTHIADEN® (suite)   | TOFRANIL® (suite)   | LAROXYL® (suite)  | QUITAXON® (suite) | DEFANYL® (suite)   | SURMONTIL® (suite)  |
| DCI             | Clomipramine   | Dosulépine  | Imipramine  | Amitriptyline   | Doxépine          | Amoxapine  | Trimipramine  |
| Pharmacodynamie | Diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée, antihistaminergique (sédatif), anticholinergique, adrénolytique (hypotension orthostatique = HTO) |   |   |   |                   | Diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée, anti-5HT2 puissant, anti-histaminique (sédatif), anticholinergique modéré, adrénolytique (HTO), faible affinité pr D2 | Diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la transmission synaptique est facilitée, anti-histaminergique (sédatif), anticholinergique, adrénolytique (HTO) |
| Remarques       | Autres indications : douleurs neuropathiques (adulte) et énurésie (> 6ans)   | Ttt sur plusieurs mois (6 mois en moyenne) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif | Autres indications : algies rebelles et douleurs neuropathiques (adulte) et énurésie (> 6ans) | Autres indications : douleurs neuropathiques périphériques (adulte) et énurésie nocturne (> 6ans) |                   |  |   |

| Classe                | ANTIDEPRESSEURS   |  |                               |  |  |  |  |
|-----------------------|---|--|-------------------------------|--|--|--|--|
| Famille               | Imipraminiques<br>sédatifs et<br>anxiolytiques  | ISRS (Inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine)      |                               |  |  |  |  |
| Spécialité            | LUDIOMIL®   | PROZAC®  |                               | FLOXYFRAL®                                 |  | DEROXAT®                                   |  |
| DCI                   | Maprotiline   | Fluoxétine   |                               | Fluvoxamine                                |  | Paroxétine                                 |  |
| Pharmacodynamie       | Diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline dont la transmission synaptique est facilitée, anti-histaminergique (sédatif), anticholinergique, adrénolytique (HTO) | ISRS (Inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine)      |                               |  | ISRS (Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux), peu d'interférence avec les processus noradrénergiques, peu d'affinité pour les récepteurs alpha-adrénergiques, β-adrénergiques, histaminergiques, muscariniques, cholinergiques, dopaminergiques ou sérotoninergiques |  | ISRS, faible activité anticholinergique, peu d'affinité pour R adrénergiques, D2, 5HT1, 5HT2 et H1                                   |
| Indications AMM       | EDM   | ▪ EDM<br>▪ TOC   | EDM                           | Boulimie                                   | EDM  | TOC  | ▪ EDM<br>▪ Trouble anxiété sociale/phobie sociale<br>▪ Trouble anxiété généralisée (TAG)<br>▪ État de stress post-traumatique (ESPT) |
| Age AMM               | > 18 ans  | Adulte   | > 8ans                        | Adulte                                     | > 18 ans   | Adulte<br>> 8 ans                          | > 17 ans<br>(risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité, efficacité insuffisante, non étudié chez < 7 ans)               |
| Galénique             | Cp : 25 et 75mg   | Cp orodispersible : 20mg<br>Gél : 20mg<br>Sol buv : 20mg/5mL |                               |  | Cp : 50 et 100mg   |  | Cp : 20mg<br>Sol buv : 20mg/10mL   |
| Posologie usuelle/max | 75 à 150mg/jr<br>Max = 150mg/jr   | 20mg/jr<br>Max = 60mg/jr                                     | 10 à 20mg/jr<br>Max = 20mg/jr | 60mg/jr<br>Max = 80mg/jr?                  | 100 à 300mg/jr (max)   | Ad : 100 à 300mg/jr<br>Enf : 25 à 200mg/jr | 20mg/jr<br>Max = 50mg/jr   |
| Remarques             |   | Au moins 6 mois de ttt                                       | Sol buv : 20mg = 5mL          | Efficacité non démontrée pour ttt > 3 mois |  |  | Augmentation par paliers de 10mg   |

| Classe                | ANTIDEPRESSEURS   |  |   |   |  |  |   |
|-----------------------|---|--|---|---|--|--|---|
| Famille               | ISRS  |  |   |   | IRSNA (Inhibiteurs de recapture de sérotonine et de noradrénaline)   |  |   |
| Spécialité            | DEROXAT®  | ZOLOFT®  | SEROPRAM®   | SEROPLEX®   | EFFEXOR®   | IXEL®  |   |
| DCI                   | Paroxétine  | Sertraline   | Citalopram  | Escitalopram  | Venlafaxine  | Milnacipran  |   |
| Pharmacodynamie       | ISRS, faible activité anticholinergique, peu d'affinité pour R adrénergiques, D2, 5HT1, 5HT2 et H1                  | ISRS, effets très faibles sur recapture neuronale de NA et dopamine, aucune affinité pour les récepteurs muscariniques (cholinergiques), sérotoninergiques, dopaminergiques, adrénergiques, histaminergiques, du GABA ou des benzodiazépines   | ISRS, pratiquement dépourvu d'effet sur la recapture de NA, D et GABA, pratiquement pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT2, adrénergiques, H1, cholinergiques, 5HT1A, D1, D2, BDZ et opioïdes | ISRS, pas ou peu d'affinité pour R D1, D2, 5-HT1A, 5HT2, adrénergiques, H1, cholinergiques, BDZ et opioïdes   | IRSNA, inhibiteur faible de recapture de dopamine, pas d'activité IMAO, pas d'affinité pour R BZD et opiacés |  | IRSNA, pas d'affinité pr R alpha1-adrénergiques, H1, muscariniques, D1, D2, opioïdes, BDZ |
| Indications AMM       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TOC</li> <li>• Trouble panique, avec ou sans agoraphobie</li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EDM</li> <li>• Prévention des récurrences d'EDM</li> <li>• Trouble panique, avec ou sans agoraphobie</li> <li>• TOC chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans</li> <li>• Trouble anxiété sociale</li> <li>• État de stress post-traumatique (ESPT)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EDM</li> <li>• Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EDM</li> <li>• Trouble panique avec ou sans agoraphobie</li> <li>• Trouble panique avec ou sans agoraphobie</li> <li>• TAG</li> <li>• TOC</li> </ul> | EDM et prévention des récurrences d'EDM  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TAG</li> <li>• Trouble anxiété sociale (phobie sociale)</li> <li>• Trouble panique, avec ou sans agoraphobie</li> </ul> | EDM   |
| Age AMM               | > 17 ans (risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité, efficacité insuffisante, non étudié chez < 7 ans) | Adulte<br>6 à 17ans pour TOC   | > 18 ans  | > 18 ans  | > 18 ans   | Adulte   |   |
| Galénique             | Cp : 20mg<br>Sol buv : 20mg/10mL  | Gél : 25 et 50mg   | Cp : 20mg<br>Sol buv : 40mg/mL<br>Sol inj perf (EDM) : 20mg/0,5mL et 40mg/mL  | Cp : 5; 10; 15 et 20mg<br>Sol buv : 20mg/mL   | Gél LP : 37,5 et 75mg  |  | Gél : 25 et 50mg/jr   |
| Posologie usuelle/max | 40mg/jr<br>Max = 60mg/jr  | 25 à 50mg/jr<br>Max = 200mg/jr   | 20 à 60mg/jr (cp)<br>ou 16 à 48mg/jr (sol buv)  | 10mg/jr<br>Max = 20mg/jr  | 75mg/jr<br>Max = 375mg/jr  | 75mg/jr<br>(débuter à 37,5mg/jr pdt 7jrs pour trouble panique)<br>Max = 225mg/jr   | 100mg/jr  |

| Classe          | ANTIDEPRESSEURS  |  |  |   |   |  |  |
|-----------------|--|--|--|---|---|--|--|
| Famille         | ISRS   |  |  |   | IRSNA<br>(Inhibiteurs de recapture de sérotonine et de noradrénaline) |  |  |
| Spécialité      | DEROXAT® (suite)   | ZOLOFT® (suite)  | SEROPRAM® (suite)  | SEROPLEX® (suite)   | EFFEXOR® (suite)  |  | IXEL® (suite)                                |
| DCI             | Paroxétine   | Sertraline   | Citalopram   | Escitalopram  | Venlafaxine   |  | Milnacipran                                  |
| Indications AMM | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TOC</li> <li>▪ Trouble panique, avec ou sans agoraphobie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EDM</li> <li>▪ Prévention des récurrences d'EDM</li> <li>▪ Trouble panique, avec ou sans agoraphobie</li> <li>▪ TOC chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans</li> <li>▪ Trouble anxiété sociale</li> <li>▪ État de stress post-traumatique (ESPT)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EDM</li> <li>▪ Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EDM</li> <li>▪ Trouble panique avec ou sans agoraphobie</li> <li>▪ Trouble "anxiété sociale" (phobie sociale)</li> <li>▪ TAG</li> <li>▪ TOC</li> </ul> | EDM et prévention des récurrences d'EDM                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TAG</li> <li>▪ Trouble anxiété sociale (phobie sociale)</li> <li>▪ Trouble panique, avec ou sans agoraphobie</li> </ul> | EDM  |
| Remarques       | Augmentation par paliers de 10mg   | A prendre en 1fois/jr, pdt le repas, changements de posologie max 1fois/semaine (t1/2 = 24h)   |  |   | Augmentation de poso par paliers de 2 semaines ou +                   |  | En 2 prises (1 matin, 1 soir), pdt les repas |

| Classe                | ANTIDEPRESSEURS  |  |   |  |   |  |  |
|-----------------------|--|--|---|--|---|--|--|
| Famille               | IRSNA<br>(Inhibiteurs de recapture de sérotonine et de noradrénaline)  | IMAO sélectifs A   | IMAO non sélectifs  | Divers   |   |  |  |
| Spécialité            | CYMBALTA®  | MOCLAMINE®   | MARSILID®   | STABLON®   | (ATHYMIL®)  | NORSET®  | VALDOXAN®  |
| DCI                   | Duloxétine   | Moclobémide  | lproniazide   | Tianeptine   | Miansérine  | Mirtazapine  | Agomélatine  |
| Pharmacodynamie       | IRSNA, inhibition faible de recapture de dopamine, pas d'affinité significative pour R dopaminergiques, histaminiques, cholinergiques, adrénergiques | IMAO sélectif A (diminution catabolisme NA, sérotonine, et à moindre degré dopamine) | IMAO non sélectif : inhibition de dégradation de tryptamine, sérotonine, dopamine, NA et adrénaline | Augmente l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle, augmente la vitesse de recapture de la sérotonine par les neurones du cortex et de l'hippocampe, pas d'effet anticholinergique, ni sur le sommeil et la vigilance | AD, anxiolytique, sédatif, effet régulateur du sommeil, pas d'effet anticholinergique ni cardiovasculaires aux doses thérapeutiques | Antagoniste alpha2-présynaptique : augmentation de neurotransmission NA et sérotoninergique centrale, stimulation transmission sérotoninergique par 5HT1, blocage de 5HT2 et alpha2 (S+) et 5HT3 (R-), anti-H1, très peu d'effet anticholinergique ou cardiovasculaire | Agoniste mélatoninergique (récepteurs MT1 et MT2) et un antagoniste des récepteurs 5HT2C, aucun effet sur la capture des monoamines ni aucune affinité pour les récepteurs alpha, β adrénergiques, histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques et les récepteurs aux benzodiazépines |
| Indications AMM       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trouble dépressif majeur</li> <li>▪ TAG</li> </ul>  | EDM  | EDM (pas en 1ère intention)   | EDM  |   |  |  |
| Age AMM               | Adulte   | > 15 ans<br>(CI absolue = < 15 ans)  | NR  | NR   | > 18 ans  | > 18 ans   | Adulte   |
| Galénique             | Gél : 30 et 60mg   | Cp : 150mg   | Cp : 50mg   | Cp : 12,5mg  | Cp : 10; 30 et 60mg   | Cp : 15mg<br>Sol buv : 15mg/mL   | Cp : 25mg  |
| Posologie usuelle/max | 60 à 120mg/jr (max)  | 300 à 600mg/jr   | Attaque : 1 à 3 cp/jr<br>Entretien : ½ à 1 cp/jr ou ts 2 jrs  | 1 cp 3x/jr   | 30 à 90mg/jr  | 15 à 45mg/jr (max)   | 25 à 50mg/jr   |
| Remarques             | Autre indication : douleur neuropathique diabétique périphérique   | En 2 ou 3 prises, à la fin des repas   | Arrêt de commercialisation en 2012  | Prescription sur ordonnance sécurisée  |   | cf Pharmacodynamie (étude sur 7-18 ans)  | Contrôle de la fonction hépatique  |

| Classe                | ANXIOLYTIQUES   |  |  |   |  |
|-----------------------|---|--|--|---|--|
| Famille               | Benzoxazines  | Dérivé pipéraziné  |  | Azaspiro-décanediones   | Divers   |
| Spécialité            | STRESAM®  | ATARAX®  |  | (BUSPAR®)   | COVATINE®  |
| DCI                   | Etifoxine   | Hydroxyzine  |  | Buspirone   | Captodiamine   |
| Pharmacodynamie       | Anxiolytique, action régulatrice neurovégétative  | Anti-H1 (central et périphérique), propriétés anticholinergiques                                       |  | Agoniste des récepteurs 5HT1A présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5HT1A post-synaptiques, anti-D2 présynaptiques, pas d'affinité pour R BDZ ni GABA, pas d'effet sédatif, myorelaxant ni anticonvulsivant   | Psychotrope à visée anxiolytique, action niveau du système limbique : régulation du comportement et de l'émotion |
| Indications AMM       | Manifestations psychosomatiques de l'anxiété telles que dystonies neurovégétatives, notamment à expression cardiovasculaire | Manifestations mineures de l'anxiété   | Ttt 2ème intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules | Anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et l'anxiété post-traumatique, ttt d'appoint de l'anxiété au cours des névroses (notamment hystérie, hypocondrie, phobie), anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse, anxiété généralisée | Anxiété  |
| Age AMM               | NR  | Adulte (> 15 ans)  | > 3 ans  | > 18 ans  | NR   |
| Galénique             | Gél : 50mg  | Cp : 25 et 100mg<br>Sirop  | Cp : 25mg (> 6 ans)<br>Sirop (> 3 ans)   | Cp : 10mg   | Cp : 50mg  |
| Posologie usuelle/max | 3 à 4 gél/jr (en 2 ou 3 prises)   | 50 à 100mg/jr<br>Max = 300mg/jr<br>Sirop : 30 à 120mg/jr   | 1mg/kg/jr  | 15 à 20mg/jr<br>Max = 60mg/jr   | 3 cp/jr (3 prises)   |
| Remarques             | Durée du ttt : qq jrs à qq semaines   | Autres indications :<br>prémédication<br>anesthésie générale et ttt<br>symptomatique de<br>l'urticaire | Durée du ttt :<br>2 semaines max   |   |  |



| Classe                | ANXIOLYTIQUES   |  |   |   |  |  |   |
|-----------------------|---|--|---|---|--|--|---|
| Famille               | Benzodiazépines à « demi-vie courte » (< 20h)   |  |   |   | Benzodiazépines à « demi-vie longue » (> 20h)  |  |   |
| Spécialité            | VERATRAN®   | SERESTA®   | TEMESTA®  | XANAX®  | LEXOMIL®   | URBANYL®   | RIVOTRIL®   |
| DCI                   | Clotiazépam   | Oxazépam   | Lorazépam   | Alprazolam  | Bromazépam   | Clobazam   | Clonazépam  |
| Demi-vie (h)          | 4   | 8  | 10 à 20   | 10 à 20   | 20 (50 pr métabolite actif principal)  | 20 (50 pr métabolite actif principal)  | 32 à 38   |
| Pharmacodynamie       | Action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore<br>Effets myorelaxant, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique et amnésiant |  |   |   |  |  | Antiépileptique<br>Classe des 1-4 benzodiazépines<br>Myorelaxant, anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, amnésiant<br>Action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore |
| Indications AMM       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ttt symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes</li> <li>Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique</li> </ul>  |  |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ttt symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes</li> <li>Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique</li> </ul> |  | Epilepsie   |
| Age AMM               | Adulte<br>(non recommandé chez l'enfant, forme cp non adaptée pr < 6 ans)   |  |   |   | Adulte<br>(non recommandé chez l'enfant, forme cp non adaptée pr < 6 ans)  | Adulte   | Adulte<br>Enfant  |
| Galénique             | Cp : 5 et 10mg  | Cp : 10 et 50mg  | Cp : 1 et 2,5mg   | Cp : 0,25; 0,5 et 1mg   | Cp : 6mg   | Gél : 5mg (ad)<br>Cp : 10 et 20mg<br>(non adapté à < 6 ans)  | Cp : 2mg<br>Sol buv : 2,5mg/mL<br>Sol inj : 1mg/mL  |
| Posologie usuelle/max | 10 à 30mg/jr  | 25 à 150mg/jr  | 2 à 7,5mg/jr  | 1 à 2mg/jr<br>Max = 4mg/jr  | 6 à 18mg/jr<br>Max = 36mg/jr   | 5 à 120mg/jr   | 0,05 à 0,1mg/kg/jr  |
| Remarques             | Enf : cp à 5mg, et diminuer la posologie de moitié, par exemple   | Rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible<br>Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec l'oxazépam | Enf : cp à 1mg, et diminuer la posologie de moitié, par exemple | Enf : cp à 0,25mg<br>Rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible<br>Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec l'alprazolam | Enf : diminuer la poso de moitié, par exemple<br>Rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible<br>Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec le bromazépam           | Autre indication : épilepsie (ad et enf)<br>Enf : rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible | Pas d'indication en psychiatrie!  |

| Classe                | ANXIOLYTIQUES   |   |  |  |  |  |   |
|-----------------------|---|---|--|--|--|--|---|
| Famille               | Benzodiazépines à « demi-vie longue » (> 20h)   |   |  |  |  |  |   |
| Spécialité            | VALIUM®   | VICTAN®   | LYSANXIA®  | NORDAZ®  | TRANXENE®  |  |   |
| DCI                   | Diazépam  | Lorazépate d'éthyle   | Prazépam   | Nordazépam   | Clorazépate dipotassique   |  |   |
| Demi-vie (h)          | 32 à 47 (30 à 150 pr métabolite actif principal)  | 77  | 30 à 150   | 30 à 150   | 30 à 150   |  |   |
| Pharmacodynamie       | Action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore<br>Effets myorelaxant, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique et amnésiant                       |   |  |  |  |  |   |
| Indications AMM       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ttt symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes</li> <li>Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique</li> </ul>  | Urgences neuropsychiatriques : crise d'angoisse paroxystique, crise d'agitation, delirium tremens   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ttt symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes</li> <li>Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique</li> </ul> |  |  | Urgences neuropsychiatriques : crise d'angoisse paroxystique, crise d'agitation, delirium tremens                |   |
| Age AMM               | Adulte<br>Utilisation chez l'enfant exceptionnelle et forme cp non adaptée pr < 6 ans   | Adulte  | Adulte   | Adulte (non recommandé chez l'enfant et forme cp non adaptée pr < 6 ans)   | Adulte (non recommandé chez l'enfant en l'absence d'études et forme cp non adaptée pr < 6 ans)   | Adulte<br>Utilisation chez l'enfant (> 6 ans) exceptionnelle   | Adulte  |
| Galénique             | Cp : 2; 5 et 10mg<br>Sol buv : 1%   | Sol inj IM ou IV : 10mg/2mL   | Cp : 2mg   | Cp : 10 et 40mg (ad)<br>Sol buv : 15mg/mL  | Cp : 7,5 et 15mg (ad)  | Gél : 5 (> 6 ans), 10 et 20mg (ad)   | Sol inj IM ou IV : 20mg/2mL et 50mg/2,5mL   |
| Posologie usuelle/max | Ad : 5 à 40mg/jr<br>Enf : 0,5mg/kg/jr   | Ad : 0,1 à 0,2mg/kg/inj, jusqu'à 4x/jr  | 0,5 à 1,5 cp/jr (peut être augmenté)   | 10 à 60mg/jr   | 7,5 à 15mg/jr (posologies plus élevées possibles en psychiatrie)   | Ad : 5 à 90mg/jr (max)<br>Enf > 6 ans : 0,5mg/kg/jr  | 20 à 200mg/jr   |
| Remarques             | Autre indication : chez l'enfant, prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre lorsque la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteurs de risque de récurrence (sol buv)<br>Enf : rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible | Autres indications : ttt d'urgence de l'état de mal épileptique (ad et enf), ttt d'urgence par voie rectale des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant, prémédication à l'endoscopie, induction et potentialisation de l'anesthésie et tétanos<br>Enf : rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible |  | Enf : diminuer la posologie de moitié, par exemple Rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible<br>Utilisation du prazépam non recommandée chez l'enfant | Enf : diminuer la posologie de moitié, par exemple Rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible<br>Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec le nordazépam | Enf : (gél à 5mg) Rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible | Autres indications : prémédication à certaines explorations fonctionnelles et tétanos |

| Classe                | HYPNOTIQUES  |                                    |                                      |   |   |  |
|-----------------------|--|------------------------------------|--------------------------------------|---|---|--|
| Famille               | Phénothiazines (NL)  |                                    | Ethanolamines                        | Cyclopyrrolones   | Imidazopyridines  |  |
| Spécialité            | THERALENE®   | NOPRON                             | DONORMYL®                            | IMOVANE®  | STILNOX®  | CIRCADIN®  |
| DCI                   | Alimémazine  | Niaprazine                         | Doxylamine                           | Zopiclone   | Zolpidem  | Mélatonine   |
| Demi-vie (h)          |  | 24                                 | 10                                   | 5 à 6   | 2,4   | 3,5 à 4  |
| Pharmacodynamie       | Anti-H1 (sédatif), adréno-lytique (HTO) et anticholinergique | Autres hypnotiques et sédatifs     | Anti-H1 (sédatif) et atropinique     | Action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore<br>Effets myorelaxant, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique et amnésiant<br>Profil électro-encéphalographique caractéristique (différent de celui des benzo) : diminue le stade I, prolonge le stade II, respecte ou prolonge les stades de sommeil profond (III et IV) et respecte le sommeil paradoxal | Action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 (+++) et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore<br>Effets myorelaxant, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique et amnésiant<br>Profil électro-encéphalographique caractéristique (différent de celui des benzo) : raccourcit le délai d'endormissement, réduit le nombre de réveils nocturnes, augmente la durée totale du sommeil et en améliore la qualité, prolonge le stade II aussi bien que les stades de sommeil profond (III et IV)<br>A la posologie recommandée, le zolpidem n'a pas d'influence sur la durée totale du sommeil paradoxal | Activité sur R MT1, MT2 et MT3 (régulation des rythmes circadiens et du sommeil)   |
| Indications AMM       | Insomnies occasionnelles et transitoires                     | Insomnie occasionnelle de l'enfant | Insomnie occasionnelle chez l'adulte | Insomnies occasionnelles et transitoires  |   | Ttt à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus |
| Age AMM               | Cp : > 6ans<br>Sirop et sol buv : > 3 ans                    | > 3 ans                            | Adulte                               | Adulte (non recommandé chez l'enfant en l'absence de données)   | > 18 ans  | > 55 ans   |
| Galénique             | Cp : 5mg<br>Sirop : 0,05%<br>Sol buv : 4%                    | Sirop : 15mg/5mL                   | Cp : 15mg                            | Cp : 3,75 et 7,5mg  | Cp : 10mg   | Cp LP : 2mg  |
| Posologie usuelle/max | Ad : 5 à 20mg/jr<br>> 3 ans : 0,25 à 0,5mg/kg/jr             | 1mg/kg/jr                          | 7,5 à 15mg/jr<br>Max = 30mg/jr       | 3,75 à 7,5mg/jr (max)   | 10mg/jr (max)   | 1 cp/jr  |

| Classe          | HYPNOTIQUES   |   |                                      |  |   |  |
|-----------------|---|---|--------------------------------------|--|---|--|
| Famille         | Phénothiazines (NL)   |   | Ethanolamines                        | Cyclopyrrolones                          | Imidazopyridines  |  |
| Spécialité      | THERALENE® (suite)  | NOPRON® (suite)   | DONORMYL® (suite)                    | IMOVANE® (suite)                         | STILNOX® (suite)  | CIRCADIN® (suite)  |
| DCI             | Alimémazine   | Niaprazine  | Doxylamine                           | Zopiclone                                | Zolpidem  | Mélatonine   |
| Demi-vie (h)    |   | 24  | 10                                   | 5 à 6                                    | 2,4   | 3,5 à 4  |
| Indications AMM | Insomnies occasionnelles et transitoires  | Insomnie occasionnelle de l'enfant  | Insomnie occasionnelle chez l'adulte | Insomnies occasionnelles et transitoires |   | Ttt à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus |
| Remarques       | Autres indications : manifestations allergiques (rhinites, conjonctivites, urticaires), toux, prémédication avt l'anesthésie générale (enf) | Durée max du ttt = 5jrs<br>Supprimé en janv 2012, puis remis sur le marché en mars 2013 | Durée du ttt : 2 à 5jrs              |  | Etude menée sur 6 à 17 ans présentant une insomnie d'endormissement associée à un trouble de déficit de l'attention/hyperactivité : pas d'efficacité, mais EI | Durée max du ttt : 13 semaines<br>Aucune donnée disponible pour < 18 ans   |

| Classe                | HYPNOTIQUES   |  |   |   |  |   |              |
|-----------------------|---|--|---|---|--|---|--------------|
| Famille               | Benzodiazépines à « demi-vie courte » (< 20h)   |  |   |   |  | Benzodiazépines à « demi-vie longue » (> 20h)   |              |
| Spécialité            | NORMISON®   | HAVLANE®   | NOCTAMIDE®  | NUCTALON®   | HYPNOVEL®  | ROHYPNOL®   | MOGADON®     |
| DCI                   | Témazépam   | Loprazolam   | Lormétazépam  | Estazolam   | Midazolam  | Flunitrazépam   | Nitrazépam   |
| Demi-vie (h)          | 5 à 8   | 8  | 10  | 17  | 2  | 16 à 35   | 16 à 48      |
| Pharmacodynamie       | Action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore<br>Effets myorelaxant, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique et amnésiant |  |   |   | Action sédatrice et hypnotique intense, anticonvulsivante, myorelaxante et anxiolytique, amnésie antérograde de courte durée | Action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore<br>Effets myorelaxant, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique et amnésiant |              |
| Indications AMM       | Insomnies occasionnelles et transitoires  |  |   |   | Sédation, anesthésie   | Insomnies occasionnelles et transitoires  |              |
| Age AMM               | Adulte<br>(non recommandé chez l'enfant, forme cp non adaptée pr < 6 ans)   | > 15 ans<br>(non recommandé chez l'enfant < 15 ans pr absence d'études, forme cp non adaptée pr < 6 ans)   | Adulte<br>(non recommandé chez l'enfant en l'absence d'études, forme cp non adaptée pr < 6 ans) | > 6 mois  | Adulte   | Adulte  |              |
| Galénique             | Cp : 10 et 20mg (ad)  | Cp : 1mg   | Cp : 1 et 2mg   | Cp : 2mg  | Sol inj IV, IM ou rectale : 1mg/mL et 5mg/mL   | Cp : 1mg  | Cp : 5mg     |
| Posologie usuelle/max | 20mg/jr   | 1mg/jr<br>(Enf : réduire posologie de moitié)  | 2mg/jr (max)  | 2mg/jr<br>(Enf : réduire posologie de moitié)   | Titration, fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés                             | 1mg/jr (max)  | 5mg/jr (max) |
| Remarques             | Arrêt de commercialisation en 2012  | Enf : rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible<br>Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant |   | Enf : rapport bénéfice/risque scrupuleusement évalué et durée du traitement aussi brève que possible<br>Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec l'estazolam | Pas d'indication en psy  |   |              |

**Annexe 2 :**

Diagnostics posés selon la codification CIM-10, nombre et âge des patients et psychotropes prescrits en fonction des diagnostics

| Groupe                              | Sous-groupe   | Code CIM 10 | Intitulé   | Nb de patients | Diagnostic associé                           | Psychotropes prescrits   | Age (années) |
|-------------------------------------|---|-------------|--|----------------|--|--|--------------|
| Troubles mentaux et du comportement | F10 --> F19<br>Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation des substances psycho-actives | F10.25      | Troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'utilisation d'alcool, syndrome de dépendance, utilisation continue | 1              |  | Dépamide®, Tercian®, Valium®   | 17           |
|                                     | F20 --> F29<br>Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants                             | F20.0       | Schizophrénie paranoïde  | 1              | F29 = Psychose non organique, sans précision | Abilify®, Atarax®, Dépakote®, Leponex®, Nozinan®, Rivotril®, Solian®, Tercian®, Zyprexa® | 16           |
|                                     |   | F20.8       | Autres formes de schizophrénie   | 1              |  | Abilify®, Rivotril®, Tercian®, Zyprexa®  | 15           |
|                                     |   | F21         | Trouble schizotypique  | 1              |  | Abilify®, Dépamide®, Floxyfral®, Risperdal®, Tercian®                                    | 17           |
|                                     |   | F22.9       | Trouble délirant persistant, sans précision  | 1              |  | Dépamide®, Solian®, Tercian®   | 17           |

| Groupe                              | Sous-groupe   | Code CIM 10 | Intitulé   | Nb de patients | Diagnostic associé | Psychotropes prescrits   | Age (années) |
|-------------------------------------|---|-------------|--|----------------|--------------------|--|--------------|
| Troubles mentaux et du comportement | F20 --> F29<br>Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants | F23.0       | Trouble psychotique aigu polymorphe, sans symptôme schizophrénique                     | 1              |                    | Risperdal®, Rivotril®, Tercian®  | 16           |
|                                     |   | F23.2       | Trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique                                      | 1              |                    | Abilify®, Dépakote®, Risperdal®  | 16           |
|                                     |   | F23.21      | Trouble psychotique aigu d'allure schizophrénique, avec facteur de stress aigu associé | 3              |                    | Abilify®, Atarax®, Dépakote®, Imovane®, Loxapac®, Risperdal®, Rivotril®, Tercian®, Zoloft®, Zyprexa® | 15 et 16     |
|                                     |   | F25.9       | Trouble schizo-affectif, sans précision  | 1              |                    | Solian®, Tercian®  | 17           |
|                                     |   | F28         | Autres troubles psychotiques non organiques  | 1              |                    | Tercian®   | 14           |
|                                     | F30 --> F39<br>Troubles de l'humeur (affectifs)                           | F31.0       | Trouble affectif bipolaire, épisode actuel hypomaniaque                                | 1              |                    | Dépakote®, Dépamide®, Tercian®   | 17           |



| Groupe                              | Sous-groupe                                     | Code CIM 10 | Intitulé   | Nb de patients | Diagnostic associé | Psychotropes prescrits   | Age (années) |
|-------------------------------------|---|-------------|--|----------------|--------------------|--|--------------|
| Troubles mentaux et du comportement | F30 --> F39<br>Troubles de l'humeur (affectifs) | F31.2       | Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque avec symptômes psychotiques            | 2              |                    | Dépakote®,<br>Loxapac®,<br>Rivotril®,<br>Solian®,<br>Téralithe®,<br>Tercian®               | 17 et 18     |
|                                     |   | F31.3       | Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression légère ou moyenne                 | 1              |                    | Dépakote®,<br>Loxapac®,<br>Nozinan®,<br>Rivotril®,<br>Tercian®,<br>Zyprexa®                | 14           |
|                                     |   | F31.4       | Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère, sans symptôme psychotique | 1              |                    | Dépakote®,<br>Risperdal®,<br>Rivotril®,<br>Solian®,<br>Téralithe®,<br>Tercian®,<br>Zoloft® | 17           |
|                                     |   | F32.0       | Episode dépressif léger  | 1              |                    | Abilify®,<br>Dépamide®,<br>Rivotril®,<br>Tercian®  | 14           |
|                                     |   | F32.11      | Episode dépressif moyen avec syndrome somatique  | 1              |                    | Atarax®,<br>Dépamide®,<br>Tercian®   | 14           |
|                                     |   |             |  |                |                    |  |              |

| Groupe                              | Sous-groupe  | Code CIM 10 | Intitulé   | Nb de patients | Diagnostic associé                | Psychotropes prescrits                  | Age (années) |
|-------------------------------------|--|-------------|--|----------------|-----------------------------------|---|--------------|
| Troubles mentaux et du comportement | F30 --> F39<br>Troubles de l'humeur (affectifs)  | F32.2       | Episode dépressif sévère sans syndrome psychotique | 5              | dont 1 + F40.1 = Phobies sociales | Atarax®, Dépamide®, Seroplex®, Tercian® | 15 à 17      |
|                                     |  | F32.3       | Episode dépressif sévère avec syndrome psychotique | 1              | Z00.4                             | Seropram®, Tercian®, Xanax®             | 16           |
|                                     |  | F32.9       | Episode dépressif, sans précision                  | 1              |                                   | Dépakine®, Tercian®                     | 13           |
|                                     |  | F33.9       | Trouble dépressif récurrent, sans précision        | 1              |                                   | Tercian®                                | 13           |
|                                     |  | F38.0       | Autres troubles de l'humeur (affectifs) isolés     | 1              |                                   | Clopixol®, Dépakote®, Loxapac®, Xanax®  | 16           |
|                                     | F40 --> F48<br>Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes | F40.9       | Trouble anxieux phobique, sans précision           | 2              |                                   | Atarax®, Rivotril®, Seropram®, Tercian® | 13 et 16     |
|                                     |  | F41.0       | Trouble panique (anxiété épisodique paroxystique)  | 1              |                                   | Tercian®                                | 15           |
|                                     |  | F41.8       | Autres troubles anxieux spécifiés                  | 1              |                                   | Tercian®, Xanax®                        | 15           |

| Groupe                              | Sous-groupe  | Code CIM 10 | Intitulé                        | Nb de patients | Diagnostic associé   | Psychotropes prescrits  | Age (années) |
|-------------------------------------|--|-------------|---------------------------------|----------------|--|---|--------------|
| Troubles mentaux et du comportement | F40 --> F48<br>Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes | F43.1       | Etat de stress post-traumatique | 2              | dont 1 + F92.8   | Dépamide®, Loxapac®, Risperdal®, Stilnox®, Tercian®, Valium®, Xanax®  | 14 et 17     |
|                                     |  | F43.2       | Troubles de l'adaptation        | 18             | dont 1 + Z00.4, 1 + F12.25 = Troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'utilisation de dérivés du cannabis, syndrome de dépendance, utilisation continue, 1 + F12.9 = Troubles mentaux et troubles du comportement liés à l'utilisation de dérivés du cannabis, trouble mental ou trouble du comportement, sans précision, et 1 + F92.8 | Abilify®, Atarax®, Clopixol®, Dépakote®, Dépamide®, Imovane®, Loxapac®, Lysanxia®, Nozinan®, Risperdal® (1 Risperdal Consta®), Rivotril®, Seroplex®, Solian®, Temesta®, Tercian®, Théralène®, Valium® | 12 à 18      |

| Groupe                              | Sous-groupe  | Code CIM 10 | Intitulé  | Nb de patients | Diagnostic associé  | Psychotropes prescrits  | Age (années) |
|-------------------------------------|--|-------------|---|----------------|---|---|--------------|
| Troubles mentaux et du comportement | F40 --> F48<br>Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes             | F43.25      | Troubles de l'adaptation, avec perturbation mixte des émotions et des conduites | 1              |   | Tercian®  | 16           |
|                                     |  | F43.8       | Autres réactions à un facteur de stress important                               | 1              |   | Tercian®  | 16           |
|                                     | F50 --> F59<br>Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques | F50.0       | Anorexie mentale  | 1              |   | Déroxat®, Miansérine, Prozac®, Risperdal®, Tercian®, Xanax®, Zyprexa® | 15           |
|                                     | F60 --> F69<br>Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte                                      | F60.3       | Personnalité émotionnellement labile  | 2              | dont 1 + X78.9 = Lésion auto-infligée par l'utilisation d'objet tranchant, sur un lieu sans précision | Dépamide®, Risperdal®, Rivotril®, Tercian®, Zoloft®                   | 14           |
|                                     |  | F60.8       | Autres troubles spécifiques de la personnalité                                  | 1              |   | Risperdal®, Tercian®, Zoloft®   | 15           |

| Groupe                              | Sous-groupe   | Code CIM 10 | Intitulé   | Nb de patients | Diagnostic associé | Psychotropes prescrits   | Age (années) |
|-------------------------------------|---|-------------|--|----------------|--------------------|--|--------------|
| Troubles mentaux et du comportement | F60 --> F69<br>Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte   | F61         | Troubles mixtes de la personnalité et autres troubles de la personnalité | 1              |                    | Dépakine®,<br>Nozinan®,<br>Rivotril®,<br>Zyprexa®                              | 15           |
|                                     | F80 --> F89<br>Troubles du développement psychologique  | F84.8       | Autres troubles envahissants du développement                            | 1              |                    | Clopixol®,<br>Dépamide®,<br>Nozinan®,<br>Risperdal®,<br>Rivotril®,<br>Tercian® | 16           |
|                                     | F90 --> F99<br>Troubles du comportement et troubles émotionnels habituellement (rencontrés) durant l'enfance et l'adolescence | F90.0       | Perturbation de l'activité et de l'attention                             | 2              |                    | Atarax®,<br>Imovane®,<br>Nozinan®,<br>Tercian®                                 | 14 et 16     |
|                                     |   | F90.9       | Trouble hyperkinétique, sans précision                                   | 1              |                    | Dépakote®,<br>Dépamide®,<br>Nozinan®,<br>Risperdal®,<br>Rivotril®,<br>Tercian® | 17           |
|                                     |   | F91.0       | Trouble des conduites, limité au milieu familial                         | 1              |                    | Atarax®,<br>Tercian®,<br>Tranxène®   | 17           |
|                                     |   | F91.1       | Trouble des conduites, type mal socialisé                                | 1              |                    | Risperdal®,<br>Tercian®  | 15           |

| Groupe                              | Sous-groupe   | Code CIM 10 | Intitulé                              | Nb de patients | Diagnostic associé | Psychotropes prescrits   | Age (années) |
|-------------------------------------|---|-------------|---------------------------------------|----------------|--------------------|--|--------------|
| Troubles mentaux et du comportement | F90 --> F99<br>Troubles du comportement et troubles émotionnels habituellement (rencontrés) durant l'enfance et l'adolescence | F91.8       | Autres troubles des conduites         | 5              | dont 1 + F410      | Abilify®, Atarax®, Clopixol®, Loxapac®, Risperdal®, Rivotril®, Tercian®, Zoloft®                         | 12 à 17      |
|                                     |   | F91.9       | Trouble des conduites sans précision  | 11             | dont 1 + F43.2     | Atarax®, Dépakote®, Dépamide®, Loxapac®, Nozinan®, Risperdal® (1 Risperdal Consta®), Rivotril®, Tercian® | 13 à 18      |
|                                     |   | F92.0       | Trouble des conduites avec dépression | 7              | dont 1 + F12.25    | Abilify®, Atarax®, Dépamide®, Imovane®, Lexomil®, Norset®, Risperdal®, Rivotril®, Tercian®, Zoloft®      | 13 à 17      |

| Groupe                              | Sous-groupe   | Code CIM 10 | Intitulé  | Nb de patients | Diagnostic associé  | Psychotropes prescrits   | Age (années) |
|-------------------------------------|---|-------------|---|----------------|---|--|--------------|
| Troubles mentaux et du comportement | F90 --> F99<br>Troubles du comportement et troubles émotionnels habituellement (rencontrés) durant l'enfance et l'adolescence | F92.8       | Autres troubles mixtes des conduites et des émotions  | 6              | dont 1 + F91.8,<br>1 + F92.9,<br>1 + F60.9 =<br>Trouble de la personnalité,<br>sans précision | Atarax <sup>®</sup> ,<br>Dépakine <sup>®</sup> ,<br>Dépamide <sup>®</sup> ,<br>Imovane <sup>®</sup> ,<br>Nozinan <sup>®</sup> ,<br>Risperdal <sup>®</sup> ,<br>Rivotril <sup>®</sup> ,<br>Tercian <sup>®</sup>   | 11 à 18      |
|                                     |   | F92.9       | Trouble mixte des conduites et des émotions, sans précision   | 15             | dont 1 + Z00.4  | Atarax <sup>®</sup> ,<br>Dépakine <sup>®</sup> ,<br>Dépamide <sup>®</sup> ,<br>Déroxat <sup>®</sup> ,<br>Risperdal <sup>®</sup> ,<br>Rivotril <sup>®</sup> ,<br>Seroplex <sup>®</sup> ,<br>Tercian <sup>®</sup> ,<br>Xanax <sup>®</sup> ,<br>Zoloft <sup>®</sup> ,<br>Zyprexa <sup>®</sup> | 12 à 18      |
|                                     |   | F98.9       | Troubles du comportement et autres troubles émotionnels spécifiés apparaissant habituellement dans l'enfance ou à l'adolescence, sans précision | 1              | Pas de diagnostic posé, mais tableau correspondant à cette codification                       | Atarax <sup>®</sup> ,<br>Tercian <sup>®</sup>  | 15           |

| Groupe  | Sous-groupe  | Code CIM 10 | Intitulé   | Nb de patients | Diagnostic associé | Psychotropes prescrits   | Age (années) |
|---|--|-------------|--|----------------|--------------------|--|--------------|
| Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs | R40 --> R46<br>Symptômes et signes relatifs à la connaissance, la perception, l'humeur et le comportement    | R45.6       | Violence physique  | 4              |                    | Tercian®, Risperdal®   | 13 à 17      |
| Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé                    | Z00 --> Z13<br>Sujets en contact avec les services de santé pour des examens divers                          | Z00.4       | Examen psychiatrique général, non classé ailleurs                                      | 8              |                    | Atarax®, Dépamide®, Imovane®, Nozinan®, Risperdal®, Rivotril®, Tercian®, Zoloft® | 14 à 18      |
|   |  | Z03.2       | Mise en observation pour suspicion d'un trouble mental ou d'un trouble du comportement | 1              |                    | Atarax®  | 16           |
|   | Z55 --> Z65<br>Sujets dont la santé peut être menacée par des conditions socio-économiques et psychosociales | Z62.2       | Education dans une institution   | 1              | F91.8              | Atarax®, Loxapac®, Rivotril®   | 12           |



| Groupe   | Sous-groupe   | Code CIM 10 | Intitulé   | Nb de patients | Diagnostic associé | Psychotropes prescrits   | Age (années) |
|--|---|-------------|--|----------------|--------------------|--|--------------|
| Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé | Z80 -->Z99<br>Sujets dont la santé peut être menacée en raison d'antécédents personnels et familiaux et de certaines affections | Z91.50      | Antécédents personnels de comportement autodestructeur | 4              |                    | Atarax®,<br>Dépamide®,<br>Lysanxia®,<br>Risperdal®,<br>Rivotril®,<br>Seropram®,<br>Tercian®,<br>Zyprexa® | 15 à 17      |
|  | Non codé : "symptomatologie délirante"  |             |  | 1              |                    | Tercian®   | 15           |

### **Annexe 3 :**

Indications de l'AMM des psychotropes prescrits au CCA en 2011, en fonction de l'âge

| Classe           | Médicament                | Indication AMM chez l'enfant  | Indication AMM chez > 15 ans (15-18 ans)   | Age AMM non renseigné   |
|------------------|---------------------------|---|--|---|
| NL 1ère G        | Zuclopendixol (PO)        | NR  |  | Etats psychotiques chroniques et états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques |
|                  | Zuclopendixol ASP (IM)    | Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité |  |   |
|                  | Zuclopendixol Retard (IM) | NR  |  | Traitement initial des états psychotiques aigus et chroniques   |
|                  | Loxapine (PO)             | NON   | Etats psychotiques aigus et chroniques   |   |
|                  | Loxapine (IM)             | NON   | Etats d'agitation, d'agressivité et d'anxiété associés à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité |   |
|                  | Lévomépromazine (PO)      | Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité |  |   |
|                  | Lévomépromazine (IM)      | NON   |  |   |
|                  | Amisulpride (PO)          | NON (CI < 15 ans)   | Schizophrénie  |   |
|                  | Amisulpride (IM)          |   |  |   |
|                  | Cyamémazine (PO)          | Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité |  |   |
| Cyamémazine (IM) | NON                       |   |  |   |
| AP 2ème G        | Aripiprazole              | NON   | Schizophrénie  |   |
|                  | Clozapine                 | NON   | > 16 ans<br>Schizophrénie résistante   |   |
|                  | Olanzapine                | NON   |  |   |

| Classe                  | Médicament                                | Indication AMM chez l'enfant  | Indication AMM chez > 15 ans (15-18 ans)  | Age AMM non renseigné   |
|-------------------------|---|---|---|---|
| <b>AP 2ème G</b>        | Risperidone PO                            | Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique (+ mesures psychosociales et éducatives) |   |   |
|                         | Risperidone injectable à action prolongée | NON   |   |   |
| <b>Normo-thymiques</b>  | <b>Acide valproïque</b>                   | <b>Epilepsie</b>  |   |   |
|                         | Divalproate de sodium                     | NON   |   |   |
|                         | Valpromide                                | NON   |   |   |
|                         | Lithium                                   |   |   | Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents et traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque |
| <b>Anti-dépresseurs</b> | Paroxétine                                |   | > 17 ans! EDM, trouble anxiété sociale/phobie sociale, TAG, état de stress post-traumatique, trouble panique et TOC |   |
|                         | Fluvoxamine                               | TOC (> 8ans)  |   |   |

| Classe                  | Médicament                    | Indication AMM chez l'enfant                                  | Indication AMM chez > 15 ans (15-18 ans)                         | Age AMM non renseigné |
|-------------------------|-------------------------------|---|--|-----------------------|
| <b>Anti-dépresseurs</b> | Miansérine                    | NON   |  |                       |
|                         | Mirtazapine                   | NON   |  |                       |
|                         | Fluoxétine                    | EDM (> 8 ans)   |  |                       |
|                         | Escitalopram                  | NON   |  |                       |
|                         | Citalopram                    | NON   |  |                       |
|                         | Sertraline                    | TOC (6 à 17 ans)  | > 17 ans?<br>EDM, trouble panique, trouble anxiété sociale, ESPT |                       |
| <b>Anxiolytiques</b>    | Hydroxyzine                   | Insomnies d'endormissement                                    | Anxiété (mineure)  |                       |
|                         | Bromazépam                    | Anxiété (sévère et/ou invalidante)                            |  |                       |
|                         | Prazépam                      |   |  |                       |
|                         | Lorazépam                     |   |  |                       |
|                         | Clorazépate dipotassique (IM) |   |  |                       |
|                         | Diazépam                      |   |  |                       |
|                         | Alprazolam                    |   |  |                       |
|                         | Clonazépam (PO)               | Epilepsie   |  |                       |
|                         | Clonazépam (IM)               | Epilepsie (traitement d'urgence de l'état de mal épileptique) |  |                       |
| <b>Hypnotiques</b>      | Zopiclone                     | NON   |  |                       |
|                         | Zolpidem                      | NON   |  |                       |
|                         | Alimémazine                   | Insomnies occasionnelles et transitoires                      |  |                       |

**Annexe 4 :**

Fiche de consentement des parents lors de la prescription de psychotropes, réalisée par un groupe de travail du CH Sainte Marie du Puy en Velay

Madame, Monsieur,  
L'état de santé de votre enfant nécessite la prescription du (des)  
médicament(s) suivant(s) :

-  
-  
-

Il s'agit d'un traitement psychotrope qui a pour objectif d'agir sur les  
symptômes de la maladie pour améliorer la qualité de vie.

Ce traitement doit être respecté dans sa prescription exacte (horaires  
et nombre de prises, dose du médicament, durée du traitement).

En cas d'interrogation vous devez en référer au médecin qui l'a  
prescrit. Vous ne devez pas le modifier ou l'arrêter sans avis médical  
préalable.

Il est important que **TOUT** médecin intervenant auprès de votre enfant  
soit informé de cette prescription.

Ce(s) médicament(s) sont prescrit(s) :

- Dans le cadre de l'AMM
- Hors AMM\*

\*Un médicament peut être prescrit « hors Autorisation de Mise sur le  
Marché » c'est-à-dire en dehors des conditions strictes admises par les  
autorités sanitaires françaises. Cependant ce médicament peut bénéficier d'une  
AMM dans d'autres pays de la communauté européenne ou aux Etats Unis. La  
prescription hors AMM est de pratique courante en pédiatrie.

Cette prescription s'inscrit dans le cadre d'une réflexion des équipes  
soignantes et d'une réactualisation régulière des connaissances des  
médecins pédopsychiatres

Ce document signifie que vous avez été informé par le médecin  
prescripteur des effets positifs et des risques éventuels liés au(x)  
médicament(s) prescrit(s).

***J'ai bien pris connaissance des informations qui m'ont été  
données oralement concernant le traitement de mon enfant  
et je donne mon accord.***

**A**  
**Noms et signatures**  
**des responsables légaux**

, le  
**Nom et signature du**  
**médecin prescripteur**

**Assentiment de l'enfant :**

- Document remis : préciser lequel  
**RECHERCHE DU CONSENTEMENT : Document de travail, groupe  
EPP1, 17/12/2011**

**Annexe 5 :**

Bilan avant introduction d'un psychotrope chez l'enfant. Fiche réalisée par un groupe de travail du CH Sainte Marie du Puy en Velay



## BILAN AVANT INTRODUCTION D'UN PSYCHOTROPE CHEZ L'ENFANT

Travail du groupe EPP n°1 « Prescription des psychotropes en Psychiatrie infanto juvénile : Version du 06 /09/2011

**NOM et prénom :**

**PRESCRIPTEUR**

**DATE DE LA CONSULTATION**

**PRESCRIPTION ENVISAGEE :**

| <b>Questions préalables : la réflexion bénéfique / risque a été menée</b>                           |  | date | Validation |
|---|--|------|------------|
| Toutes les pistes thérapeutiques non médicamenteuses ont été explorées                              |  |      |            |
| Utilisation d'une échelle d'évaluation (score de référence) préciser échelle utilisée et score      |  |      |            |
| Recherche des contre indications  |  |      |            |
| Recherche des coprescriptions (toutes les ordonnances) : Recherche des interactions médicamenteuses |  |      |            |
| Si oui lesquelles   |  |      |            |
| Réflexion autour de la monothérapie   |  |      |            |
| Médicament prescrit hors AMM : justification  |  |      |            |
| Faisabilité de l'administration (galénique, nb de prises, horaires)                                 |  |      |            |
| <b>Information donnée à l'enfant et à sa famille (voir institution d'accueil)</b>                   |  |      |            |
|   | Médicament prescrit , action attendue, effets indésirables, interactions |      |            |
|   | Exercice physique  |      |            |
|   | Alimentation   |      |            |
|   | Tabac, alcool, autres médicaments, autres toxiques                       |      |            |
|   | Contraception  |      |            |
|   | Conduite de véhicules  |      |            |
| Consentement des parents  |  |      |            |
| Assentiment de l'enfant   |  |      |            |
| <b>Examen somatique</b>   |  |      |            |
|   | Poids / Taille/ IMC  |      |            |
| L'examen somatique doit être complet et porter en particulier sur les éléments suivants.            | Pouls / TA   |      |            |
| Préciser les valeurs retrouvées   | Tics et mouvements anormaux  |      |            |
|   | Autres observations :  |      |            |

| <b>Bilan complémentaire avant introduction : date de la prescription</b> |                                     |                                     |                 |    |                 |        |          |               |     |        |          |        |        |     |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|----|-----------------|--------|----------|---------------|-----|--------|----------|--------|--------|-----|
| En fonction de la molécule prescrite                                     | NFS                                 | Iono-fct rénale                     | Bilan Hépatique | TP | Bilan Lipidique | TSH T4 | glycémie | Cs cardio ECG | EEG | 25OHD3 | Beta HCG | Cs Oph | Cs Uro | CPK |
| <b>Psychostimulants</b>  |                                     |                                     |                 |    |                 |        |          |               |     |        |          |        |        |     |
| Ritaline° et concerta LP°  | +                                   |                                     |                 |    |                 |        |          |               |     |        | +        |        |        |     |
| <b>Neuroleptiques</b>  | Classiques                          | +                                   | +               |    |                 |        |          | +             |     |        |          |        |        | +   |
|  | Antipsychotiques                    |                                     |                 |    | +               |        | +        |               |     | +      |          |        |        |     |
|  | Lepone°                             | +                                   |                 |    |                 |        |          | +             |     |        |          |        |        |     |
| <b>AD</b>  | Tricycliques                        |                                     | +               |    |                 |        |          | +             |     |        |          | *      | *      |     |
|  | ISRS                                | Pas de bilan biologique particulier |                 |    |                 |        |          |               |     |        |          |        |        |     |
| <b>Anxiolytiques et hypnotiques</b>                                      | Pas de bilan biologique particulier |                                     |                 |    |                 |        |          |               |     |        |          |        |        |     |
| <b>Thymoregulateurs</b>  | Teralithe°                          | +                                   | +               |    |                 |        | +        | +             |     |        | +        |        |        |     |
|  | Tegretol°                           | +                                   |                 | +  |                 |        |          |               |     |        |          |        |        |     |
|  | Depakote°                           | +                                   |                 | +  | +               |        |          |               |     |        |          |        |        |     |
|  | Depakine°                           |                                     |                 |    |                 |        |          |               |     |        |          |        |        |     |

\*: à demander selon facteurs de risques personnels et familiaux  
Autre examen prescrit :

## Table des annexes

|  |     |
|--|-----|
| <b>Annexe 1</b> : Tableau récapitulatif des psychotropes existant sur le marché français, réalisé à partir des données du RCP du Vidal® .....                          | 137 |
| <b>Annexe 2</b> : Diagnostics posés selon la codification CIM-10, nombre et âge des patients et psychotropes prescrits en fonction des diagnostics.....                | 164 |
| <b>Annexe 3</b> : Indications de l'AMM des psychotropes prescrits au CCA en 2011, en fonction de l'âge.....  | 176 |
| <b>Annexe 4</b> : Fiche de consentement des parents lors de la prescription de psychotropes, réalisée par un groupe de travail du CH Sainte Marie du Puy en Velay..... | 180 |
| <b>Annexe 5</b> : Bilan avant introduction d'un psychotrope chez l'enfant. Fiche réalisée par un groupe de travail du CH Sainte Marie du Puy en Velay.....             | 182 |

## Table des illustrations

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Hypophyse (« pituitary ») et hormones hypophysaires [7].....   | 25 |
| Figure 2 : Hormones hypophysaires et leurs cibles [8].....  | 25 |
| Figure 3 : Modifications des fonctions gastro-intestinales en fonction de l'âge, en pourcentage d'activité par rapport à l'adulte (« wk » : semaine(s), « mo » : mois et « yr » : année(s)) [13]..... | 29 |
| Figure 4 : Evolution des paramètres influençant l'absorption cutanée, du prématuré à l'adulte [13].....   | 30 |
| Figure 5 : Modification de certains paramètres intervenant dans la phase de distribution, valeurs en pourcentage du poids total (« mo » : mois et « yr » : année(s)) [13].....                        | 32 |
| Figure 6 : Profil d'évolution d'hypothétiques systèmes enzymatiques de métabolisme (DME : Drug Metabolizing Enzymes ou enzymes de métabolisation des médicaments) [18].....                           | 34 |
| Figure 7 : Modèle hypothétique de mécanisme biochimique de régulation des systèmes enzymatiques de métabolisme par les hormones sexuelles et de croissance [18].....                                  | 35 |
| Figure 8 : Répartition du nombre de patients en fonction de l'âge .....   | 81 |
| Figure 9 : Répartition (en pourcentage) des patients en fonction de l'âge.....  | 82 |
| Figure 10 : Répartition des patients hospitalisés au CCA en 2011, en fonction du sexe .....   | 82 |
| Figure 11 : Répartition du nombre de patients en fonction des sous-groupes de la classification des diagnostics (CIM-10).....   | 84 |
| Figure 12 : Répartition des lignes de prescription selon la fonction des prescripteurs.....   | 86 |
| Figure 13 : Répartition de la prescription des classes de psychotropes (nombre de prescriptions par classe de médicaments psychotropes).....  | 87 |
| Figure 14 : Nombre de prescriptions de neuroleptiques conventionnels (PO et IM).....  | 89 |
| Figure 15 : Nombre de prescriptions d'antipsychotiques atypiques (PO et IM) .....   | 90 |
| Figure 16 : Nombre de prescriptions de normothymiques (PO) .....  | 91 |
| Figure 17 : Nombre de prescriptions d'antidépresseurs (PO) .....  | 92 |
| Figure 18 : Nombre de prescriptions d'anxiolytiques (PO et IM) .....  | 93 |
| Figure 19 : Nombre de prescriptions d'hypnotiques (PO) .....  | 94 |
| Figure 20 : Répartition des prescriptions des classes de psychotropes (formes PO et IM confondues) par tranche d'âge .....  | 95 |
| Figure 21 : Proportion de patients sous psychotropes, selon la classe pharmacologique et les tranches d'âge.....  | 96 |

|  |     |
|--|-----|
| Figure 22 : Proportion de patients sous neuroleptiques de 1 <sup>ère</sup> génération, selon les tranches d'âge .....  | 97  |
| Figure 23 : Proportion de patients sous antipsychotiques de 2 <sup>nde</sup> génération, selon les tranches d'âge.....   | 97  |
| Figure 24 : Proportion de patients sous normothymiques, selon les tranches d'âge .....   | 98  |
| Figure 25 : Proportion de patients sous antidépresseurs, selon les tranches d'âge .....  | 98  |
| Figure 26 : Proportion de patients sous anxiolytiques, selon les tranches d'âge.....   | 99  |
| Figure 27 : Proportion de patients sous hypnotiques, selon les tranches d'âge .....  | 99  |
| Figure 28 : Pourcentage de prescriptions de psychotropes hors AMM, en fonction de la classe pharmacologique et de l'âge des patients, formes PO et IM différenciées .....    | 105 |
| Figure 29 : Rapport du nombre de prescriptions de psychotropes PO « AMM » versus « hors AMM ».....   | 107 |
| Figure 30 : Rapport du nombre de prescriptions de psychotropes IM « AMM » versus « hors AMM ».....   | 108 |
| Figure 31 : Pourcentage de prescriptions de psychotropes hors AMM, en fonction de la classe pharmacologique, de l'âge et de l'indication, formes PO et IM différenciées..... | 114 |

## Table des tableaux

|  |     |
|--|-----|
| Tableau 1 : Altérations physiologiques et pathologiques des hormones sexuelles et de croissance et effets sur l'activité des cytochromes [18]..... | 35  |
| Tableau 2 : Psychotropes ayant une AMM en psychiatrie chez les moins de 18 ans .....   | 61  |
| Tableau 3 : Durées d'hospitalisation en nombre de jours.....   | 83  |
| Tableau 4 : Répartition du nombre de patients en fonction du diagnostic (selon la CIM-10) .  | 84  |
| Tableau 5 : Nombre de patients ayant eu, simultanément ou successivement 1, 2 ou 3 médicaments de la même classe pharmacologique .....             | 94  |
| Tableau 6 : Etendue des posologies prescrites par médicament psychotrope .....   | 100 |
| Tableau 7 : Prescriptions des psychotropes : nombre de patients par médicament en fonction de l'âge .....  | 103 |

## Références bibliographiques

1. Adolescence. In : Encyclopédie Grand Larousse Universel. Tome 1. Paris : Larousse, 1995, p. 120
2. Cours 4 : L'adolescence : développement physique, cognitif et social [en ligne]. Disponible sur : [http://csammut.celeonet.fr/arttherapie/1ereannee/Psychologie%20du%20de%CC%81veloppement/Psycho%20du%20Dev 4 Adolescence.pdf](http://csammut.celeonet.fr/arttherapie/1ereannee/Psychologie%20du%20de%CC%81veloppement/Psycho%20du%20Dev%204%20Adolescence.pdf) (Page consultée le 28/07/2013)
3. Ministère des affaires sociales et de l'emploi. Circulaire DGS/DH N°132 du 16 mars 1988 relative à l'amélioration des conditions d'hospitalisation des adolescents. Non parue au JO, 14 p.
4. UNICEF. Situation des enfants dans le monde 2011. L'adolescence : l'âge de tous les possible [en ligne]. Disponible sur : [www.unicef.org/french/sowc2011/pdfs/SOWC-2011-Main-Report FR 02092011.pdf](http://www.unicef.org/french/sowc2011/pdfs/SOWC-2011-Main-Report_FR_02092011.pdf) (Page consultée le 26/07/2013)
5. Hôpital.fr. Les adolescents à l'hôpital [en ligne]. Disponible sur : <http://www.hopital.fr/Hopitaux/Vos-droits/Les-adolescents-a-l-hopital> (Consulté le 25/07/13)
6. Colloque européen les 16-18 ans en France et en Europe – M. Tapin-Reboul C. Paris, les 16 et 17 octobre 2008
7. Harald Jörn Schneider, Gianluca Aimaretti, Ilonka Kreitschmann-Andermahr, et al. Hypopituitarism. *Lancet* 2007 ; 369 : 1461–1470 [en ligne]. Disponible sur : <http://origin-ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0140673607606734-gr1.jpg> (Consulté le 22/07/13)
8. Endocrinologie [en ligne]. Disponible sur : [http://static.intellego.fr/uploads/1/1/1163/media/DIJON%20SCHEMAS/600 Hormones%20hypophysaires.gif](http://static.intellego.fr/uploads/1/1/1163/media/DIJON%20SCHEMAS/600_Hormones%20hypophysaires.gif) (Consulté le 22/07/13)]
9. Richard D. Physiologie – Pharmacologie. Sort des xénobiotiques. In : Vaubourdolle M. Médicaments. Tome 4. Le moniteur internat 3<sup>ème</sup> édition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer SA, 2007, p. 104

10. Dailly E., Bourin M. Pharmacocinétique des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent. *Perspectives psy* 2003 ; 42, 4 : 272-279
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. *Committee for medicinal products for human use (CHMP)* 2006
12. Richard D. Physiologie – Pharmacologie. Sort des xénobiotiques. In : Vaubourdolle M. Médicaments. Tome 4. Le moniteur internat 3<sup>ème</sup> édition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer SA, 2007, p. 91
13. Kearns GL et al. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1157-1167
14. Richard D. Physiologie – Pharmacologie. Sort des xénobiotiques. In : Vaubourdolle M. Médicaments. Tome 4. Le moniteur internat 3<sup>ème</sup> édition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer SA, 2007, p. 94-96
15. Richard D. Physiologie – Pharmacologie. Sort des xénobiotiques. In : Vaubourdolle M. Médicaments. Tome 4. Le moniteur internat 3<sup>ème</sup> édition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer SA, 2007, p. 97-102
16. Richard D. Physiologie – Pharmacologie. Sort des xénobiotiques. In : Vaubourdolle M. Médicaments. Tome 4. Le moniteur internat 3<sup>ème</sup> édition. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer SA, 2007, p. 105
17. Faber K., Rauber-Lüthy C., Kupferschmidt H., et al. Intoxication aiguë au paracétamol. *Forum Médical Suisse* 2010 ; 10, 38 : 647-651
18. Kennedy MJ. Hormonal regulation of hepatic drug metabolizing enzyme activity during adolescence. *Clin Pharmacol Ther* 2008 ; 84, 6 : 662-673
19. Lauth B. Psychopharmacologie de l'enfant et de l'adolescent : principes généraux et problèmes pratiques. *Perspectives psy* 2003 ; 42, 4 : 262-271
20. Loichot C., Grima M. Médicaments chez l'enfant. Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie générale DCEM1 2005/2006. Mise à jour septembre 2004 [en ligne]. Disponible sur : [http://www-ulpmed.ustrasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/pdf/DCEM1\\_Pharmacologie\\_chapitre\\_12\\_Medicaments\\_chez\\_l\\_enfant\\_septembre\\_2005.pdf](http://www-ulpmed.ustrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_12_Medicaments_chez_l_enfant_septembre_2005.pdf)  
(Consulté le 23/08/13)
21. Stahl M. Psychopharmacologie essentielle. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2002, p. 24 et 29

22. Chabrol H. Traité de psychopathologie clinique et thérapeutique de l'adolescent. Collection Psycho Sup. Paris : Dunod, 2011, 608 p.
23. Jeammet P. Anorexie, Boulimie – Les paradoxes de l'adolescence. Paris : Fayard/Pluriel 2011, 254 p.
24. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT). Drogues, chiffres clés. 4<sup>e</sup> édition, janv 2012 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/dcc2012.pdf> (Consulté le 25/07/13)
25. Cadet-Taïrou A., Gandilhon M. Marchés, substances, usagers : les tendances récentes (2011-2012). Tendances 2013 ; n°86 : 8 p. [en ligne]. Disponible sur : [www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/tend/tend86.html](http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/tend/tend86.html) (Consulté le 23/08/13)
26. Reynaud M., Benyamina A. Addiction au cannabis. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2009, 149 p.
27. Petitjean F., Marie-Cardine M. Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques. Conférence de consensus de la Fédération française de Psychiatrie – 23 et 24 janvier 2003. John Libbey Eurotext, p. 164
28. Avis présenté par Buisson JR. La pédopsychiatrie : prévention et prise en charge. Avis et rapports du Conseil Economique, Social et Environnemental, 2010 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/104000119/0000.pdf> (Consulté le 25/08/13)
29. Nouyrigat E. Dépression de l'adolescent : repérage, diagnostic et prise en charge initiale. Recommandations de bonne pratique de la HAS, juillet 2011, 10 p.
30. Ayoun P. L'hospitalisation à temps complet des adolescents et ses indications en psychiatrie. *L'information psychiatrique* 2008 ; 84 : 701-707
31. Latourelle J. Tentatives de suicide et adolescence : liens entre passage à l'acte suicidaire et état dépressif. *L'information psychiatrique* 2005 ; 81 : 797-802
32. Troubles bipolaires.com [en ligne]. Disponible sur : [www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/nature-troubles-bipolaires/definition-maladie-bipolaire.htm](http://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/nature-troubles-bipolaires/definition-maladie-bipolaire.htm) (Consulté le 23/08/13)
33. Dame C, Caspar P. Le trouble bipolaire infanto-juvénile. *Revue médicale de Bruxelles* 2006 ; 27 : 437-443
34. Inserm. Schizophrénie [en ligne]. Disponible sur : [www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossier-d-information/schizophrenie](http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossier-d-information/schizophrenie) (Consulté le 07/08/13)



35. Delhaye M. Schizophrénie à l'adolescence. *Revue médicale de Bruxelles* 2010 ; 31 : 221-225
36. Zdanowicz N., Reynaert C., Janne P. L'adolescence une impasse nosographique pour le psychiatre et le généraliste ? *Psychologie médicale* 1995 ; 27, 2 : 71-74
37. Fédération de l'hospitalisation privée (FHP). La prise en charge de la santé de l'enfant « du nouveau-né à l'adolescent » [en ligne]. Disponible sur : [documentation.fhp.fr/documents/15449S.pdf](http://documentation.fhp.fr/documents/15449S.pdf) (Consulté le 25/07/13)
38. Dictionnaire Vidal®. 87<sup>ème</sup> édition. Paris : Ed. du Vidal, 2011
39. ANSM. Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point de janvier 2008 [En ligne]. Disponible sur : [ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ed7152def72a8978b38d4c32fc49b6e9.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ed7152def72a8978b38d4c32fc49b6e9.pdf) (Consulté le 01/09/13)
40. Chambry J. La prescription des psychotropes en pédopsychiatrie : mythes et réalité. *Médecine thérapeutique Pédiatrie* 2005 ; 8, 1 : 7-16
41. Article L5121-8 du CSP, modifié par la LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 5. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021941987&cidTexte=LEGITEXT000006072665> (Consulté le 11/08/13)
42. Bacquère C, Chaltiel T, Nguyễn P. Prescrire hors AMM en pédopsychiatrie. *L'information psychiatrique* 2005 ; 81 : 225-230
43. Les essais cliniques chez l'enfant en France. Rapport n°2003 126 Octobre 2003 présenté par Lalande F. et Roussille B. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/044000002/0000.pdf> (consulté le 25/08/13)
44. Rose K., Van der Anker JN : ICH E 11 : Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Guide to Paediatric Clinical Research. Basel, Karger, 2007, 33-37
45. Bonneaux O. Les essais cliniques en pédiatrie, un enjeu majeur pour le développement des médicaments pédiatriques dans l'Union Européenne [en ligne]. Thèse de pharmacie. Nancy : Université de Nancy, 2010. Disponible sur : <http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA T 2010 BONNEAUX OPHELIE.pdf> (Consulté le 31/08/13)

46. Midazolam et autorisation européenne pour un usage pédiatrique exclusif (PUMA) : une application a minima de la réglementation. *La revue prescrire* 2013 ; 33, 354 : 249
47. Recommandations médicaments pédiatriques. Académie nationale de pharmacie VF 13.06.2012 [en ligne]. Disponible sur : [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Recommandations\\_medicaments\\_pediatriques\\_VF\\_2012.06.14.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_medicaments_pediatriques_VF_2012.06.14.pdf) (Consulté le 31/08/13)
48. Ordre national des médecins. Article 8 du code de déontologie médicale [en ligne]. Disponible sur : [www.conseil-national.medecin.fr/article/article-8-liberte-de-prescription-232](http://www.conseil-national.medecin.fr/article/article-8-liberte-de-prescription-232) (Consulté le 12/08/13)
49. Article R4127-39 du CSP [en ligne]. Disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006912902&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20121026&oldAction=rechCodeArticle](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006912902&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20121026&oldAction=rechCodeArticle) (Consulté le 12/08/13)
50. Sarkozy N. Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [en ligne]. JORF n°0302 du 30 décembre 2011, p. 22667, texte n°1. Disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=&categorieLien=id) (Consulté le 12/08/13)
51. Article L5121-12-1 du Code de la Santé Publique, modifié par Loi n°2012-1404 du 17 décembre 2012 – art. 57 [en ligne]. Disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025086118&dateTexte=&categorieLien=cid](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025086118&dateTexte=&categorieLien=cid) (Consulté le 12/08/13)
52. Paoletti O. La prescription hors AMM. *Neurologies* 2003 ; 6 : 46-48
53. Dumortier G, Welniarz B, Sauvebois C, et al. Indications officielles des psychotropes en psychiatrie infanto-juvénile et démarche bibliographique. *Perspectives psy* 2003 ; 42, 4 : 280-287
54. Article R4235-61 du Code de la Santé Publique [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006913718&dateTexte=&categorieLien=cid> (Consulté le 16/09/13)
55. Laude A. Dans la tourmente du Mediator® : prescription hors AMM et responsabilités. *Recueil Dalloz* 2011 ; p. 253 [en ligne]. Disponible sur :

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dans la tourmente du Mediator R .pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dans_la_tourmente_du_Mediator_R_.pdf)

(Consulté le 25/08/13)

56. Article L162-17 du Code de la Sécurité Sociale (CSS), modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 14. [en ligne]. Disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000025122466&dateTexte=20130812](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000025122466&dateTexte=20130812) (Consulté le 12/08/13)
57. Article L162-4 du Code de la Sécurité Sociale (CSS), modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 18. [en ligne]. Disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000025122853&dateTexte=20130701](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000025122853&dateTexte=20130701) (Consulté le 12/08/13)
58. Kouchner B. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L595-1 du code de la santé publique [en ligne]. JORF n°77 du 1 avril 1999 p. 4854. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000393107&dateTexte=&categorieLien=id> (consulté le 31/07/13)
59. Premier Ministre, Ministre de la santé et des solidarités, Ministre de l'agriculture et de la pêche. Décret n°2007-596 du 24 avril 2007 relatif aux conditions et modalités de prescription et de délivrance au détail des médicaments vétérinaires et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) [en ligne]. Art. 1 JORF n°98 du 26 avril 2007, p. 7455. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000466687&dateTexte=&categorieLien=id> (consulté le 31/07/13)
60. Ministre du travail, de l'emploi et de la santé. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [en ligne]. JORF, n°90 du 16 avril 2011, p. 6687. Disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023865866&dateTexte=&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023865866&dateTexte=&categorieLien=id) (consulté le 31/07/13)
61. Fraguas D., Correll CU., Merchan-Naranjo J., et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders : comprehensive review of prospective head-to-head ans

- placebo-controlled comparisons. *European Neuropsychopharmacology* 2011 ; 21 : 621-645
62. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatric Drugs* 2013 ; DOI 10.1007/s40272-013-0024-6
63. Bonnot O., Consoli A., Cohen D. Prescriptions d'antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie/Pédopsychiatrie* 2011, 37-218-A-31
64. Stahl M. Psychopharmacologie essentielle. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2002, p. 435
65. Le Monde.fr. « Encore trop peu de médicaments spécialement adaptés aux enfants » 15/06/12 [En ligne]. Disponible sur : [http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/06/15/encore-trop-peu-de-medicaments-adaptes-aux-enfants\\_1719512\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/06/15/encore-trop-peu-de-medicaments-adaptes-aux-enfants_1719512_1651302.html) (Consulté le 31/08/13)
66. Bissuel R. Conformité des prescriptions pédiatriques à l'AMM en Médecine Générale et Effets Indésirables Médicamenteux [en ligne]. Thèse de Médecine. Toulouse : Université de Toulouse, 2013. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/121/1/2013TOU31044.pdf> (Consulté le 31/08/13)
67. Winterfeld U., Le Heuzey M-F., Acquaviva E., et al. Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective. *Archives de pédiatrie* 2009 ; 16, 9 : 1252-1260
68. HAS. Guide ALD n°23 – Schizophrénie [en ligne]. Disponible sur : [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_565630/fr/ald-n23-schizophrenies](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_565630/fr/ald-n23-schizophrenies) (Consulté le 04/09/13)
69. Autisme chez les enfants et adolescents : un faux consensus. *La revue prescrire* 2013 ; 33, 354 : 305
70. Deniau E., Cohen D. Prescription d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie/Pédopsychiatrie* 2011, 37-209-A-30
71. Lauth B., Welniarz B. Les médicaments psychotropes chez l'enfant et l'adolescent. *Perspectives Psy* 2003 ; 42, 4 : 259-261
72. Acquaviva E, Peyre H, Falissard B. Panorama de la prescription et de la consommation des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent en France. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2012 ; 60 : 77-85

73. Verdoux H., Tournier M., Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends : a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010 ; 121 : 4-10
74. Purper-Ouakil D. Usage des psychotropes chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2008 ; 15 : 1834-1836
75. Gramond A., Consoli A., Maury M., et al. Les thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2012 ; 60 : 5-11
76. Azorin JM., Findling RL. Valproate use in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Drugs* 2007 ; 21, 12 : 1019-1033
77. Nevels R, Dehon E, Alexander K, et al. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with primary neuropsychiatric disorders : a review of current and potentially promising treatment options. *Experimental and clinical psychopharmacology* 2010 ; 18, 2 : 184-201
78. Parellada E. Long-acting injectable risperidone in the treatment of schizophrenia in special patient populations. *Psychopharmacology Bulletin* 2007 ; 40, 2 : 82-100
79. Lasser RA., Bossie CA., Locklear JC., et al. Long-acting risperidone in young adults with early schizophrenia or schizoaffective illness. *Annals of clinical psychiatry* 2007 ; 19, 2 : 65-71
80. Perry CM. Paliperidone extended release. *Pediatric Drugs* 2012 ; 14, 6 : 417-427
81. Ruan L., Hu S., Huang M., et al. Efficacy and safety of long-acting risperidone on early onset schizophrenia in adolescent patients. *African journal of pharmacy and pharmacology* 2010 ; 4, 5 : 184-192
82. Altamura AC., Aguglia E., Bassi M., et al. Rethinking the role of long-acting atypical antipsychotics in the community setting. *International Clinical Psychopharmacology* 2012 ; 27, 6 : 336-349
83. Milon A. Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales relatif à la prise en charge psychiatrique des personnes atteintes de troubles mentaux, N°249, session ordinaire de 2012-2013, enregistré à la Présidence du Sénat le 19 décembre 2012 – p.13-14 [en ligne]. Disponible sur : [www.senat.fr/rap/r12-249/r12-2491.pdf](http://www.senat.fr/rap/r12-249/r12-2491.pdf) (Consulté le 11/09/13)
84. Gonon F. Quel avenir pour les classifications des maladies mentales ? Une synthèse des critiques anglo-saxonnes les plus récentes. *L'information psychiatrique* 2013 ; 89 : 285-294

85. Lafortune D, Gagné MP, Blais E. De l'usage rationnel à l'usage optimal des médicaments psychotropes auprès des enfants. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2012 ; 60 : 69-76
86. Le Heuzey MF, Jacqz-Aigrain E. Les médicaments des troubles du sommeil de l'enfant. Congrès national de la Société Française de pédiatrie et journées nationales d'études de l'Association nationale des puéricultrices diplômées d'état et des étudiantes. Montpellier – Le Corum, 22-25 mai 2002
87. Tridon P. Essai clinique du bromazépam chez l'enfant et l'adolescent. *Psychologie médicale* 1984 ; 16, 10 : 1817-1821
88. De Hert M., Dobbelaere M., Sheridan EM., et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents : a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry* 2011 ; 26 : 144-158
89. Kumra S., Oberstar JV., Sikich L., et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008 ; 34, 1 : 60-71
90. Laita P., Cifuentes A., Doll A., et al. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2007 ; 17, 4 : 487-501
91. Correll CU., Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006 ; 45, 7 : 771-791
92. Ghate SR., Porucznik CA., Said Q., et al. Association between second-generation antipsychotics and changes in body mass index in adolescents. *The Journal of adolescent health* 2013 ; 52, 3 : 336-343
93. Correll CU., Manu P., Olshanskiy V., et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Journal of the American Medical Association* 2009 ; 302, 16 : 1765-1773
94. Pringsheim T., Panagiotopoulos C., Davidson J., et al. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *Pediatric Child Health Journal* 2011 ; 16, 9 : 581-589

95. Roke Y., Van Harten PN., Boot AM., et al. Antipsychotic medication in children and adolescents : a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2009 ; 19, 4 : 403-414

# Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



**Adeline EGRON**

## **Les psychotropes chez l'adolescent :**

### **Etude des prescriptions au Centre de Crise pour Adolescents du CH Charles Perrens et documentation du hors AMM**

#### **Résumé :**

La prise en charge psychiatrique des adolescents est un sujet d'actualité controversé.

En effet, l'adolescence est une période complexe et difficile à définir, au cours de laquelle se produisent des modifications physiques, physiologiques et psychiques importantes, et où peuvent émerger diverses pathologies psychiatriques.

Des moyens complémentaires (thérapie cognitivo-comportementale, psychanalyse, prescription médicamenteuse) sont utilisés pour une approche thérapeutique, au sein de diverses structures, plus ou moins adaptées ou spécialisées. Un Centre de Crise pour Adolescents (CCA) a été créé au Centre Hospitalier Charles Perrens, à Bordeaux, permettant l'accueil et la prise en charge adaptée de ces jeunes patients « en crise » psychique. Dans un contexte d'amélioration de la qualité et d'évaluation des pratiques professionnelles, une enquête a été réalisée sur les prescriptions de psychotropes effectuées au CCA sur l'année 2011.

Les résultats issus de cette étude, ciblée sur les prescriptions hors AMM, montrent une proportion de 36,6% de hors AMM, si l'on considère la conformité des prescriptions vis-à-vis de l'âge des patients, qui s'élève à 48,4% si l'on considère le non-respect de l'indication en plus de l'âge.

Ce travail met en évidence la problématique de la prescription médicamenteuse dans cette population, reflétant le manque de données concernant l'utilisation des psychotropes chez l'adolescent. Ainsi, les médecins (psychiatres, pédopsychiatres, généralistes) sont amenés à rechercher des informations au niveau des pratiques anglo-saxonnes, qui permettent de combler certaines lacunes du système français, mais non sans danger pour ces êtres en évolution, encore plus fragiles et sensibles aux effets indésirables retrouvés dans la population adulte.

Des études supplémentaires (épidémiologiques, pharmacocinétiques, essais cliniques, etc.) sont donc nécessaires et attendues pour évaluer l'efficacité et la sécurité des psychotropes chez les adolescents. Mais en attendant, la mise en place de documents concernant les prescriptions hors AMM et le suivi des patients, destinés aux adolescents et à leurs parents, ainsi qu'aux autres médecins extérieurs au CCA, permettront une amélioration de la prise en charge psychiatrique des adolescents.

**Mots-clés :** Adolescent, psychotropes, prescriptions hors AMM

Service Pharmacie du Dr QUEUILLE – Centre Hospitalier Charles Perrens – BORDEAUX

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

Université de Limoges – Faculté de Pharmacie