GUIDE DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION

AMM et hors AMM en Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

GHT PSY SUD PARIS

GUIDE DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION

AMM et hors AMM en Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

Rédigé par : Dr Mathilde Le Maoût, Dr Jérémie Le Dran
Comité de relecture : Dr Aline Lefèbvre, Dr Jean-Baptiste Cossoul, Dr Christine Moutonnier, Dr Garriguet
Comité de validation : COPIL PEC MED Paul Guiraud (Dr Florence Cazard, Dr Gougain, Dr Gaudoneix-Taïeb), COMEDIMS Erasme

En psychiatrie infanto-juvénile ou du mineur, il est important de garder à l'esprit le principe suivant : « **tout traitement médicamenteux est une aide secondaire ou auxiliaire et ne peut pas être envisagé sans une prise en charge plus large** ». D'autant que la prescription de médicaments psychotropes chez les enfants et les adolescents se traduit par :

- Un risque accru d'effets indésirables ou d'effets paradoxaux (principalement avec les benzodiazépines)
- Un risque accru de pharmacodépendance au cours de l'adolescence
- Un risque accru d'intoxication médicamenteuse volontaire ou non
- Des différences notables de pharmacocinétique invitant à un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) : absorption digestive plus rapide, clairance des médicaments plus élevée, diminution de la fixation aux protéines plasmatiques, plus grande perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Si un STP se justifie pour des raisons de sécurité et d'efficacité, son usage reste limité en raison d'un manque de données pharmacocinétiques chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, des données sont disponibles pour certaines molécules (sertraline, fluoxétine, quétiapine, aripiprazole…) (1)

Par ailleurs, **la plupart des médicaments psychotropes ne sont pas autorisés chez l'enfant**. Pour autant, dans la pratique quotidienne, certains d'entre eux sont toutefois utilisés. Il convient, dans ces situations de suivre les Recommandations des Académies de médecine et de pharmacie pour une régulation de la prescription hors AMM justifiée (séance du 20 novembre 2018) ainsi que les recommandations du CNOM et du CNOP (fiche_memo_prescription_et_delivrance_hors_amm.pdf (conseil-national.medecin.fr)) :

- La prescription dans le cadre de l'AMM doit rester la règle d'autant que la prescription / dispensation hors AMM est une pratique a priori à risque pour le patient qui engage tant le prescripteur que le pharmacien qui dispense ;
- La prescription hors AMM non justifiée doit être identifiée en tant que telle par le prescripteur et contrôlée par les mécanismes en vigueur ;
- **La prescription hors AMM justifiée (en particulier chez l'enfant, la personne âgée, la femme enceinte) doit être identifiée en tant que telle et étayée par des données actualisées de la science.**
- Hormis le cas des prescriptions en milieu hospitalier où le prescripteur peut se référer à d'éventuelles recommandations du Comité du médicament, **il appartient au praticien de justifier par lui-même, au cas par cas la prescription hors AMM qu'il juge indispensable à l'état de son patient ;** la justification repose sur une référence bibliographique tirée d'une revue avec comité de lecture ou une recommandation de société savante. La prescription hors AMM justifiée est **fondée par le caractère indispensable de la prise en charge médicamenteuse des pathologies concernées** en particulier en l'absence d'alternative disposant d'une AMM ou dans le cas de médicaments se révélant supérieurs à des produits anciens disposant d'une AMM ;
- La prescription hors AMM justifiée doit faire l'objet d'un **recueil de données et d'une surveillance spécifique.** Pour autant, chez un enfant ou un adolescent, que la prescription soit dans le cadre de l'AMM ou hors AMM, il est important de réaliser un bilan pré-thérapeutique adapté à la molécule prescrite (poids, taille, bilan biologique, autres…). Par la suite, un suivi clinique régulier associé à des examens complémentaires selon la molécule prescrite est nécessaire à la bonne surveillance du traitement.
- Avant toute prescription hors AMM justifiée, il convient **d'obtenir le consentement éclairé et écrit du patient et/ou des parents et/ou du représentant légal.**

Ce guide comprend un rappel des AMM françaises complétées des éléments issus des bases de données anglaises, de la FDA, de SwissMedic et des données de la littérature. Quand bien même il constitue la recommandation du COMEDIM du GH FV-PG, il ne lève pas pour autant la responsabilité pleine entière de celui qui prescrit et de celui qui dispense le traitement.

Gradation des recommandations

Gradation	Définition
Déconseillé	Bénéfice/risque défavorable, données négatives
Non recommandé	Données insuffisantes et/ou présence d'alternatives plus sécuritaires
Utilisation possible	Études robustes et/ou AMM à l'étranger Et/ou AMM en France dans une autre indication chez l'enfant
	AMM en France

Liste des abréviations

AACAP : American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

AP : Antipsychotique

BNFC : British National Formulary for Children

B/R : Bénéfices / Risques

DVP : Divalproate

E : Dose d'Entretien

EDM : Épisode Dépressif Majeur

ERC : Essai Randomisé Contrôlé

FDA : Food and Drug Administration

I : Dose d'Initiation

M : Dose Maximale

RISP : Rispéridone

Sem. : Semaine

SFPEADA : Société Française de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent et des Disciplines Associées

Sign. : Significative

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TB : Trouble Bipolaire

TDAH : Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

1. Antidépresseurs

Le recours au traitement médicamenteux est controversé et les antidépresseurs recommandés (ISRS), ne le sont qu'en seconde intention ou lors de dépressions sévères. Les études sur le traitement pharmacologique de la dépression chez l'enfant et l'adolescent montrent une réponse au placebo plus importante que chez l'adulte, réponse au placebo à ne pas négliger en pratique (2).

L'instauration d'un antidépresseur doit se faire avec des doses très progressives et une surveillance hebdomadaire le premier mois. En effet, il existe des facteurs de risque d'activation suicidaire qui sont les concentrations plasmatiques élevées, une titration trop rapide ou un arrêt brutal (3, 4).

Pour la prise en charge des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), il est recommandé de faire des paliers de 3 semaines minimum (SFPEADA).

Aucune preuve ne permet de recommander l'utilisation d'ISRS dans le traitement de l'autisme chez l'enfant (5).

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ISRS) Dans les troubles obsessionnels compulsifs les ISRS (sertraline) sont recommandés en première intention. Ils ne sont pas plus efficaces que le placebo dans le traitement de la phobie sociale (15). À l'exception de la fluoxétine, les ISRS ne sont pas recommandés chez le mineur dans l'indication de dépression (Royal Collège de Médecine, FDA, Agence européenne du médicament).					
Fluoxétine		≥ 8 ans	I : 10 mg/j 1-2 sem E : 20 mg/j 9 sem min	**Angleterre et FDA** EDM ≥ 8 ans I : 10 mg/j pendant 1 sem. puis 20 mg/j M : 10-20 mg/j **Swissmedic** ≥ 18A	**BNFC** **5-17A** I : 10 mg/j, puis 20 mg/j après 1-2 sem. **ERC** March 2004 : 12 à 17A, fluoxétine + TCC > fluoxétine seule > TCC seule > placebo (6) Davey 2019 : 15-25A, pas de différence sign. Fluoxétine + TCC vs placebo + TCC (7)

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ISRS) A l'exception de la fluoxétine, les ISRS ne sont pas recommandés chez le mineur dans l'indication de dépression (Royal Collège de Médecine, FDA, Agence européenne du médicament). Dans les troubles obsessionnels compulsifs les ISRS (sertraline) sont recommandés en première intention. Ils ne sont pas plus efficaces que le placebo dans le traitement de la phobie sociale (15)					
Fluoxétine	**Épisode dépressif majeur modéré à sévère**	≥ 8 ans	I : 10 mg/j 1-2 sem E : 20 mg/j 9 sem min	**Angleterre et FDA** EDM ≥ 8 ans I : 10 mg/j pendant 1 sem. puis 20 mg/j M : 10-20 mg/j **Swissmedic** ≥ 18A	**Méta-analyses** Cipriani 2016 : Fluoxétine ressort comme le traitement le plus efficace et donc comme la meilleure option lorsqu'un traitement est indiqué (8) Zhou 2020 : Fluoxétine seule ou avec TCC semble la meilleure option dans l'EDM modéré à sévère (9). Cochrane 2021 : Fluoxétine peut être considérée en 1re intention (10)
	TOC : pas d'AMM en France			**TOC** **FDA ≥ 7 ans** I : 10 E : 20 à 60 mg/j M : 60 mg/j	
Sertraline	**TOC**	6 - 13 ans	I : 25 mg/j Paliers de 25 mg M : 200 mg/j	**Angleterre, FDA et Swissmedic** TOC ≥ 6A 6-12A : I : 25 mg/j 13-17A : I : 50 mg/j Paliers toutes les semaines E : 50-200 mg/j	
		13 - 18 ans	I : 50 mg/j M : 200 mg/j		

	EDM : pas d'AMM en France				**ERC** Wagner 2003 : EDM modéré à sévère : 6-17A dose 50 à 200 mg/j vs. placebo, effet positif sur score CDRS-R. Effet plus important dans le groupe 12-17 que dans le groupe 6-11 (11) **Méta-analyses** Cipriani 2016 : sertraline > placebo (8) Cochrane 2021 : sertraline peut être considérée en 1re intention (10) **BNFC** EDM 12-17 ans, I : 50 mg/j, paliers de 50 mg sur 1 semaine min. M : 200 mg/j
Fluvoxamine	**TOC**	≥ 8 ans	I : 25 mg/j 4-7 j E : 25-50 mg/prise 1-2 f/j 10 sem min M : 200 mg/j	**Angleterre, FDA et Swissmedic** TOC 8-17A	
Escitalopram	**EDM : pas d'AMM en France**			**EDM** FDA ≥ 12 ans I : 10 mg/j E : 10 mg/j M : 20 mg/j	**Méta-analyses** Cipriani 2016 : efficacité > placebo (8) Cochrane 2021 : escitalopram peut être considérée en 1re intention (10)
	TAG : pas d'AMM en France			**TAG** FDA ≥ 7 ans I : 10 mg/j E : 10 mg/j M : 20 mg/j	**ERC** Strawn 2020 : TAG, 12-17A (n = 32), escitalopram jusqu'à 15-20 mg/j vs placebo : escitalopram > placebo sur échelle PARS (12)

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (ISRS) À l'exception de la fluoxétine, les ISRS ne sont pas recommandés chez le mineur dans l'indication de dépression (Royal Collège de Médecine, FDA, Agence européenne du médicament). Dans les troubles obsessionnels compulsifs les ISRS (sertraline) sont recommandés en première intention. Ils ne sont pas plus efficaces que le placebo dans le traitement de la phobie sociale (15)					
Citalopram	**EDM : pas d'AMM en France**				**BNFC** EDM 12-17A : I : 10 mg/j, si besoin augmenter à 20 mg/j après 2-4 sem. M : 40 mg/j
Paroxétine	**EDM : pas d'AMM en France** Au cours d'études cliniques contrôlées chez l'enfant et l'adolescent, un risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité a été constaté. De plus, l'efficacité de la paroxétine n'a pas été suffisamment démontrée dans ces essais pour le traitement des dépressions.			Non recommandée (FDA, UK et Swissmedic)	

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES

Les antidépresseurs tricycliques n'ont pas démontré d'efficacité chez les enfants pré-pubères et ont des effets modestes chez les adolescents dans l'EDM (13, 14).

Clomipramine	**Énurésie nocturne isolée**	≥ 6 ans	0,5 - 1 mg/kg/j	SwissMedic idem	
	TOC	≥ 10 ans (données limitées)	I : 25 mg/j M : 3 mg/kg/j sans dépasser 100 mg/j les 2 premières semaines et 200 mg/j au-delà	**SwissMedic :** ≥ 10 ans (données limitées), posologie idem **FDA :** Efficacité et sécurité non établies dans les TOC **Angleterre :** Efficacité et sécurité non établies dans les états dépressifs, les phobies et les cataplexies associées à la narcolepsie.	
Imipramine	**Énurésie nocturne isolée**	6 - 12 ans	10 - 30 mg/j		
		> 12 ans	20 - 50 mg/j		
Amitriptyline	**Énurésie nocturne isolée**	6 - 11 ans	10 - 20 mg/j		
		11 - 16 ans	25 - 50 mg/j		
	EDM : pas d'AMM en France			**FDA** EDM : ≥ 12 ans, 10 mg x3/j et 20 mg au coucher	

INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE (IRSNA)			
Venlafaxine	**EDM : pas d'AMM en France**	Non recommandée (Angleterre, FDA, Swissmedic) Au cours d'essais cliniques incluant des enfants et des adolescents de moins de 18 ans, l'efficacité n'a pas été prouvée ; en outre, une incidence plus élevée d'hostilité et, en particulier en cas de dépression, d'effets indésirables liés au suicide, comme des idées suicidaires ou des automutilations, a été observée.	
Duloxétine	**EDM : pas d'AMM en France**	Non recommandée chez l'enfant dans l'EDM (Angleterre, FDA, Swiss-medic)	**ERC** Saito 2022 : pas de supériorité au placebo dans l'EDM (16) **Méta-analyses** Cochrane 2021 : faible niveau de preuve (10)
	TAG : pas d'AMM en France	**Angleterre :** non recommandée dans le TAG **FDA** TAG 7-17A I : 30 mg/j pendant 2 sem. E : 30-60 mg/j M : 120 mg/j	**ERC** Strawn 2015 : 7 à 17A, duloxétine > placebo sur l'échelle PARS (17)
AUTRES ANTIDÉPRESSEURS			
Miansérine	**Pas d'AMM en pédiatrie**		
Mirtazapine	**Pas d'AMM en pédiatrie**		

Préconisations de surveillance des antidépresseurs* (2, 19)

	Tricycliques (adapté d'après Deniau E et al. 2017)		**ISRS (d'après Vantalon V et al.)**	
	Avant instauration	**À chaque consultation**	**Avant instauration**	**À chaque consultation**
Poids	X		X	
Taille	X		X	
Tension artérielle	X	X **	X	
Fréquence cardiaque	X		X	
Electrocardiogramme	X			
Bilan hépatique	X		X	
Dépistage des effets indésirables ***		X		X
Surveillance clinique (mouvements anormaux, hypomanie/manie)				X

* ***Préconisation adaptées des données de la littérature en l'absence de consensus national ou international, à adapter en fonction du contexte et antécédents du patient***

** tension artérielle couché/debout

*** Effets anticholinergiques (périphériques et centraux) : sécheresse de la bouche, constipation, hypotension orthostatique, tremblements, flou visuel, trouble de l'accommodation ; céphalées ; somnolence, sueurs, dysurie, irritabilité, virage de l'humeur

2. Thymorégulateurs ou régulateurs de l'humeur

Le diagnostic de trouble bipolaire (TB) chez l'enfant pré-pubère reste controversé mais, chez les adolescents entre 14 et 18 ans, la prévalence serait de 1%. L'utilisation des thymorégulateurs est souvent mal tolérée (sédation & prise pondérale sous valproate ; sédation & difficultés de concentration sous carbamazépine). Pour autant un patient porteur d'un TB de type I devrait bénéficier d'un traitement pharmacologique de la **phase aigüe : en première ligne un antipsychotique de deuxième génération, en seconde ligne un autre antipsychotique de deuxième génération**. Les antipsychotiques de seconde génération sont de plus en plus utilisés pour le traitement de la phase aigüe du TB du fait de la prévalence élevée de symptômes psychotiques dans les TB d'apparition précoce et d'une méta-analyse (20) concluant que **les antipsychotiques de seconde génération semblent plus efficaces que les thymorégulateurs dans les traitements de la manie, l'hypomanie et les états mixtes**. Cependant, ils sont aussi responsables d'une prise de poids importante et d'effets secondaires métaboliques non négligeables (21). L'aripiprazole, l'olanzapine et la rispéridone bénéficient de plus de recul et d'études que la quétiapine (cf. infra). Concernant le **traitement de l'épisode dépressif bipolaire, la FDA recommande d'utiliser l'association olanzapine-fluoxétine** (21).

En cas d'échec, une association avec le lithium pourrait être envisagée. Le lithium serait plus efficace dans le TB de type I que dans les TB mixtes ou à cycles rapides. Le valproate serait plus efficace que le lithium en cas de TB mixtes ou à cycles rapides. La carbamazépine, l'oxcarbazépine et la lamotrigine ont fait l'objet de peu d'études en tant que thymorégulateurs dans cette population et ne sont donc pas recommandées. Le recours aux antiépileptiques **dans le cadre du traitement de l'épilepsie chez l'enfant** est cependant bien balisé avec de nombreuses options thérapeutiques médicamenteuses selon le type d'épilepsie (cf annexe I).

Pour le **traitement de maintenance**, les données de la littérature semblent trop peu étoffées (22) pour recommander une prophylaxie de la rechute au long cours dans le cas général ; celle-ci devra donc être examinée au cas par cas selon la balance bénéfice/risque pour chaque patient.

Pour les antipsychotiques utilisés dans les TB se reporter à la partie 3.

THYMORÉGULATEURS :

Aucun thymorégulateur ou anticonvulsivant utilisé comme thymorégulateur chez l'adulte ne dispose d'une AMM dans cette indication chez l'enfant en France.

Les dérivés du valproate, la carbamazépine et la lamotrigine possèdent l'AMM dans le traitement de l'épilepsie chez l'enfant.

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
Lithium	**Traitement épisode maniaque, prévention de la rechute**	**18 ans**	Même intervalle thérapeutique cible chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, poids à prendre en compte	**FDA** : ≥ 7 ans pour forme LI : Épisodes maniaques ou mixtes et traitement de maintenance des TB type I ≥ 12A forme LP **Angleterre** ≥ 12 ans Traitement et prophylaxie : épisode maniaque, trouble bipolaire, dépression bipolaire, comportement auto ou hétéroagressif **Swissmedic** ≥ 12A Traitement des phases aiguës et prophylaxie à long terme de la maladie maniaco-dépressive	**ERC** Geller 2012 **:** Episode maniaque ou mixte **:** Risp > Lithium = DVP (24) Findling 2005 **:** Maintenance **:** Li = DVP > Placebo (25) **Stahl :** Sécurité et efficacité non démontrées avant 12 ans. Effets indésirables plus importants et fréquents que chez l'adulte, surveillance plus fréquente recommandée.

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
Dérivés du Valproate	**Epilepsie**	Dès la naissance	Nourrissons et enfants : 30 mg/kg Adolescents : 20 à 30 mg/kg Intervalle cible 50-120 mg/mL	TB : Angleterre > 18 ans Swissmedic ≥ 18A	**ERC** Wagner 2009 : Épisode maniaque : Pas d'efficacité à 4 semaines vs placebo (26) Findling 2005 : Maintenance : Li = DVP > Placebo (25) **Stahl** : Non recommandé avant 10 ans dans le trouble bipolaire
Carbama-zépine	**Epilepsie**	Dès la naissance	< 4 ans, I : 20 à 60 mg/jour en augmentant la dose de 20 à 60 mg tous les 2 jours. > 4 ans, I : 100 mg/jour en augmentant la dose de 100 mg toutes les semaines. E : 10 à 20 mg/kg/jour en moyenne, à répartir en plusieurs prises au cours de la journée. M 35 mg/kg/jour < 6 ans, 1000 mg/jour pour 6 à 15 ans ≥ 16 ans 1200 mg/jour	**TB : Angleterre > 18 ans**	**Pas d'ERC.** **Etudes ouvertes : efficacité partielle.** **Stahl :** Utilisable à partir de 13 ans

Lamotri-gine	**Epilepsie**	2 ans (crise absence) sinon > 13 ans	Même posologie et schéma d'introduction chez > 13 ans	**TB : Angleterre ≥ 18A** **TB Swissmedic ≥ 18A** **TB FDA ≥ 18A**	**ERC** Findling 2015 : Pas d'efficacité en prophylaxie sur 36 semaines (27) **Stahl :** Pas d'indication en psychiatrie avant 16 ans.

Recommandations de surveillance du lithium (d'après Carnet Lithium – SFPC PIC)

	Avant instauration	M3	M6	M12	Puis
Poids Périmètre abdominal Glycémie à jeun	X		X		Annuel
Hémogramme	X				Annuel
Ionogramme sanguin	X				Annuel
Fonction rénale : - urée - créatinine - clairance - protéinurie	X	X	X	X	Semestriel
Bilan thyroïdien (TSH)	X		X		Semestriel
Fonction parathyroïdienne (calcium)	X				Annuel
B-hCG	X				Cas par cas
Electrocardiogramme	X				Annuel
Electroencéphalogramme (si épilepsie)	X				
Lithiémie*		M1 : hebdomadaire puis M2, M3			Tous les 2 à 6 mois

* Posologie fixée en fonction des concentrations plasmatiques comme pour l'adulte. Attendre 5 jours après un changement de posologie pour faire un dosage de contrôle.

3. Antipsychotiques 2e génération

Les effets indésirables sont dose-dépendants et souvent plus sévères que chez l'adulte.

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES La rispéridone est la molécule la plus étudiée dans les schizophrénies, les formes graves des troubles du comportement et les troubles bipolaires.					
Aripiprazole	**Épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires de type I**	≥ 13 ans	$J_{1/2}$: 2 mg/j $J_{3/4}$: 5 mg/j > J_5 : 10 mg/j puis ↗par 5 mg/j M : 30 mg/j 12 sem	**FDA** ≥ 10 ans : Épisodes maniaques ou mixtes des troubles bipolaires de type I, dose cible 10 mg/j **Swissmedic** ≥ 13 ans : Épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I, une posologie supérieure à 10 mg/j n'est pas recommandée	**ERC** Recos AACAP : ERC positif patients 10-17A états maniaques et mixtes (28)
	Schizophrénie	≥ 15 ans	$J_{1/2}$: 2 mg/j $J_{3/4}$: 5 mg/j > J_5 : 10 mg/j puis ↗par 5 mg/j M : 30 mg/j	**FDA, Swissmedic** ≥ 13 ans **Angleterre** ≥ 15 ans : 10-30 mg/j	**ERC** Recos AACAP : ERC positif patients 13-17A dans la schizophrénie (28) **Méta-analyses** Krause 2018 : aripiprazole > placebo sur la PANSS (29)

Aripiprazole	**Irritabilité associée à un trouble du spectre autistique : pas d'AMM en France**			**FDA : Irritabilité associée à un trouble du spectre autistique ≥ 6 ans** I : 2 mg/j E : 5-10 mg/j M : 15 mg/j	**ERC** BAART 2019 : efficacité aripiprazole et risperidone sur le score échelle ABCI (30) Findling 2014 : étude négative avec aripiprazole sur le long terme (31) Marcus 2009, Owen 2009 : aripiprazole > placebo à 8 sem. (32) (33) **Méta-analyses** Fung 2016 : 2-17A, aripiprazole et rispéridone sont les molécules les plus efficaces (34) Siafis 2022 : aripiprazole et rispéridone améliorent au moins une catégorie de symptômes vs placebo (35)
	Syndrome de la Tourette : pas d'AMM en France			**FDA : Syndrome de la Tourette ≥ 6 ans** Patients < 50 kg I : 2 mg/j E : 5 mg/j M : 10 mg/j Patients ≥ 50 kg I : 2 mg/j E : 10 mg/j M : 20 mg/j	

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
Rispéridone	**Agressivité persistante dans le trouble des conduites avec fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou retard mental**	≥ 5 ans ET < 50 kg	I : 0,25 mg/j E : 0,25 - 0,75 mg/j M : 0,75 mg/j	**Angleterre, SwissMedic :** idem	
		≥ 5 ans ET ≥ 50 kg	I : 0,5 mg/j E : 0,5 - 1,5 mg/j M : 1,5 mg/j		
	Irritabilité associée à un trouble du spectre autistique : pas d'AMM en France			**Irritabilité associée à un trouble du spectre autistique** **FDA** ≥ 5 ans I : < 20 kg : 0,25 mg/j, paliers 0,25 mg ≥ 20 kg : 0,5 mg/j, paliers 0,5 mg E : poids < 20 kg : 0,5 mg/j poids ≥ 20 kg : 1 mg/j M : 3 mg/j Titration après 4 jours, à intervalles de 2 semaines	**ERC** BAART 2019 : efficacité aripiprazole et rispéridone sur le score échelle ABCI (30) Recos AACAP : RCT autisme 5-17A, 0,5 à 3,5 mg/j, amélioration significative des troubles du comportement à 6 mois avec rechute à l'arrêt du traitement (28)

Rispéridone	**Irritabilité associée à un trouble du spectre autistique : pas d'AMM en France**			**SwissMedic** ≥ 5 ans I : < 50 kg 0,25 mg/j, paliers 0,25 mg ≥ 50 kg 0,5 mg/j, paliers 0,5 mg E : < 50 kg 0,5 mg/j ≥ 50 kg 1 mg/j M : < 20 kg : 1,25 mg/j, ≥ 20 kg 2,5 mg/j voire 3,5 mg/j pour les plus de 45 kg	
	Schizophrénie : pas d'AMM en France			**Schizophrénie** **FDA** ≥ 13 ans I : 0,5 mg/j, titration 0,5-1 mg/j E : 3 mg/j M : 6 mg/j	**ERC** Recos AACAP : nombreuses études positives dont 2 ERC (28) **Méta-analyses** Krause 2018 : rispéridone > placebo sur la PANSS (29)
	Troubles bipolaires : pas d'AMM en France			**Troubles bipolaires** **FDA** ≥ 10 ans : traitement des épisodes maniaques ou mixtes des troubles bipolaires de type 1, seule ou en association au lithium ou au valproate I : 0,5 mg/j, titration 0,5-1 mg/j E : 1 - 2,5 mg /j M : 6 mg/j	**ERC** Reco AACAP : études positives dont 1 ERC Haas 2009 : épisode maniaque ou mixte, rispéridone > placebo sur 3 semaines (36) Geller 2012 : Episode maniaque ou mixte : Risp > Lithium = DVP (24)

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
Rispéridone	**Troubles bipolaires : pas d'AMM en France**			**SwissMedic** ≥ 15 ans : Épisodes maniaques dans les troubles bipolaires I : 2 mg/jour, paliers 1 mg/j M : 6 mg/j	TEAM 2015 : Episode maniaque ou mixte : patients de 6 à 15ans, naifs ou non-répondeurs / partiellement répondeurs à un traitement antimaniaque sur 8 semaines : risperidone plus efficace que le lithium ou le divalproate (37)
Clozapine	**Schizophrénie si échec/ intolérance à 2 autres traitements**	≥ 16 ans	J_1 : 12,5 - 25 mg/j J_2 : 25 - 50 mg/j S_2 - S_3 : paliers de 25 à 50 mg jusqu'à 300 mg/j S_4 : paliers de 50 à 100 mg/ semaine E : 200 - 400 mg/j M : 900 mg/j	**Angleterre** : ≥ 16 ans	**BNFC** 12-17 A : schizophrénie chez les patients non répondeurs ou intolérants aux antipsychotiques conventionnels, poso idem ci-contre **Meta-analyses** Krause 2018 : clozapine AP le plus efficace (29) Adnan 2022 : peu d'études mais résultats positifs (30) Recos AACAP : Chez les enfants et les adolescents, les preuves empiriques les plus solides soutiennent l'utilisation de la clozapine pour les patients souffrant de schizophrénie réfractaire au traitement et pour les jeunes qui ont besoin d'un traitement antipsychotique mais qui ont subi des EI sévères avec d'autres molécules. (28) Pas d'ERC versus placebo

Olanzapine	**Schizophrénie : pas d'AMM en France**			**Schizophrénie** FDA : 13-17A I : 2,5 - 5 mg/j, paliers de 2,5 à 5 mg E : 10 mg/j M : 20 mg/j *Essai clinique sur 6 semaines*	**BNFC** 12-17A : I : 5-10 mg/j E : 5 - 20 mg/j M : 20 mg/j **ERC** Kryzhanovskaya 2009 : patients 13-17A, olanzapine vs placebo étude sur 6 semaines (38) **Méta-analyses** Krause 2018 : olanzapine > placebo sur la PANSS (29)
	Troubles bipolaires : pas d'AMM en France			**Troubles bipolaires** **FDA** ≥ 13 ans : Épisodes maniaques ou mixtes des troubles bipolaires et traitement de maintenance I : 2,5 - 5 mg/j, paliers de 2,5 à 5 mg E : 10 mg/j M : 20 mg/j *Essai clinique sur 3 semaines* **Angleterre** : non recommandée **SwissMedic** : contre-indiquée	**BNFC** 12-17A : Manie en thérapie combinée I : 5-10 mg/j E : 5 - 20 mg/j M : 20 mg/j Manie en monothérapie I : 15 mg/j E : 5 - 20 mg/j M : 20 mg/j **ERC** Tohen 2007 : RCT vs placebo 3 semaines (39)

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
Quétiapine	**Schizophrénie : pas d'AMM en France**			**Schizophrénie** FDA 13-17A (forme LP) I : J1 : 50 mg, J2 : 100 mg, J3 : 200 mg, J4 : 300 mg, J5 : 400 mg E : 400-800 mg/j M : 800 mg/j Swissmedic (forme LI) I : J1 : 50 mg, J2 : 100 mg, J3 : 200 mg, J4J5 : 400 mg M : 400-800 mg/j Paliers 100 mg 2 ou 3 prises / jour	**BNFC** 12-17A : Schizophrénie I : 50 mg/j, paliers de 50 mg/j E : 400 - 800 mg/j M : 800 mg/j **Méta-analyses** Krause 2018 : Quétiapine > placebo sur la PANSS (29) Recos AACAP : ERC positif dans la schizophrénie chez l'adolescent (28) **Stahl** ≥ 13 ans : schizophrénie
	Troubles bipolaires : pas d'AMM en France			**Troubles bipolaires** FDA (forme LP), Swissmedic (forme LI) 10-17 A : En monothérapie de 3 semaines pour le traitement aigu des épisodes de manie dans le cadre d'un trouble bipolaire. I : J1 : 50 mg, J2 : 100 mg, J3 : 200 mg, J4 : 300 mg J5 : 400 mg M : 400-600 mg/j Paliers 100 mg 2 ou 3 prises / jour	**BNFC** 12-17A : épisodes maniaques des TB Forme LI non dispo en France **Stahl** ≥ 10 ans : Episodes maniaques/ mixtes **ERC** Pathak 2013 et recos AACAP : ERC positif dans la manie TB type 1 sur 3 semaines (40)

Amisulpride	**Contre-indiqué < 15 ans, non recommandé entre 15 et 18 ans**			**Angleterre, SwissMedic :** non recommandé avant 18A La forme orale n'existe pas aux USA	**BNFC** **Épisode psychotique aigu dans le cadre d'une schizophrénie** 15-17A : 200-400 mg deux fois/j M : 1200 mg/j **Schizophrénie avec symptômes négatifs prédominants** 15-17A : 50-300 mg/j

ANTIPSYCHOTIQUES DE 1re GÉNÉRATION

Les antipsychotiques de 2e génération doivent être préférés aux antipsychotiques de 1re génération lorsqu'un traitement de fond est justifié. À l'exception de l'halopéridol, les antipsychotiques de 1re génération sont principalement indiqués dans les états aigus (agitation, agressivité, troubles du comportement…)

Chlorpromazine	**Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité**	> 6 ans	1 - 5 mg/kg/j en 2-3 f/j	**Schizophrénie de l'enfance et autisme** **Angleterre :** 1-6A : 0,5 mg/kg toutes les 4-6 heures M : 40 mg/j 6-12A : 1/3 à ½ de la dose adulte M : 75 mg/j **FDA :** 1-5 A : 0,5 mg/kg toutes les 6-8h, M : 40 mg/j 6-12A : 0,5 mg/kg toutes les 6-8 heures M : 75 mg/j **Suisse :** non commercialisé	**BNFC** **Traitement des symptômes aigus des psychoses, en injection IM** 1-5A : 0,5 mg/kg toutes les 6-8h, M : 40 mg/j 6-11A : 0,5 mg/kg toutes les 6-8h M : 75 mg/j 12–17 A : 25-50 mg toutes les 6-8h

Cyamémazine	**Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité**	≥ 3 ans	1 - 4 mg/kg/j		
Halopéridol	**Agressivité sévère persistante chez enfants et ados atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement, si échec/intolérance aux autres traitements**	6 - 11 ans	0,5 - 3 mg/j		
		12 - 17 ans	0,5 - 5 mg/j	**Agressivité sévère persistante chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement, en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements.** **Angleterre, FDA et Swissmedic :** E : 6-11A : 0,5 à 3 mg/jour 12-17A : 0,5 à 5 mg/jour à répartir de préférence sur plusieurs prises (2 à 3 prises par jour). La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée au bout de 6 semaines.	
	Schizophrénie si échec/intolérance aux autres traitements	≥ 13 ans	0,5 - 3 mg/j M : 5 mg/j	**Schizophrénie** **Angleterre, FDA et Swissmedic :** 13-17A en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements pharmacologiques. E : 0,5 à 3 mg/jour de préférence sur plusieurs prises (2 à 3 prises par jour). Au delà de 3 mg/jour, évaluer le rapport bénéfice/risque M : 5 mg/jour.	**Méta-analyses** Krause 2018 : Halopéridol ne ressort pas positif (29) Pas d'ERC versus placebo dans la schizophrénie

Halopéridol	**Tics, notamment syndrome de Gilles de la Tourette après échec autres prises en charge**	≥ 10 ans	0,5 - 3 mg/j	**Angleterre, FDA et Swissmedic :** 10-17A : tics, notamment du syndrome de Gilles de la Tourette, sévèrement atteints, après échec des prises en charge éducatives, psychologiques et des autres traitements pharmacologiques.	
Lévomépro-mazine	**Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité**	≥ 3 ans	0,5 - 2 mg/kg/j		
Loxapine	**États psychotiques aigus et chroniques. États d'agitation, agressivité, anxiété associée à des troubles psychotiques/de la personnalité**	≥ 15 ans	75 - 200 mg/j (PO) M : 600 mg/j (PO) 50 - 300 mg/j (IM) en 2-3 f/j	**FDA** : non étudié chez l'enfant **Angleterre et Suisse :** Non disponible	**Méta-analyses** Krause 2018 : la loxapine ne ressort pas positive dans la schizophrénie (29)
Pimozide	**Chorée, tics syndrome de Gilles de la Tourette**	≥ 6 ans	0,02 - 0,2 mg/kg/j		
	Troubles graves du comportement dans les syndromes autistiques	≥ 6 ans	0,02 - 0,2 mg/kg/j		
Pipampérone	**Traitement de courte durée des agitations et de l'agressivité lors des états psychotiques aigus et chroniques**	≥ 5 ans	I : 5 gttes/j E : 5 gttes/années d'âge/j ↗ par 5 gttes		
Periciazine	**Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité**	≥ 3 ans	0,1 - 0,5 mg/kg/j		

Sulpiride	**Troubles graves du comportement dans les syndromes autistiques**	> 6 ans	5 - 10 mg/kg/j		
Tiapride	**Forme sévère tics dans le syndrome de Gilles de la Tourette si traitement pharmacologique insuffisant**	> 6 ans	3 - 6 mg/kg/j M : 300 mg/j		
Zuclopenthixol	**Pas d'AMM en pédiatrie**				

Préconisations de surveillance des antipsychotiques (adapté d'après T. Pringsheim et al., 2012 et recommandations chez l'adulte (41) (42,43)

	T0	M1	M2	M3	Trimestriel	Annuel
Histoire personnelle et familiale	X					x
Poids et IMC	X	X	X	X	X	
Périmètre abdominal	X	X				X
Pression artérielle	X			X		X
Glycémie à jeun et bilan lipidique	X			X		X
Bilan hépatique	X			X		X
NFS (sauf clozapine), CRP	X					X
Ionogramme	X					X
Prolactine	X			X		X
TSH	X					X
ECG	X	X	1 mois après chaque changement de posologie			X

IMC : indice de masse corporel

* ***Préconisation adaptées des données de la littérature en l'absence de consensus national ou international, à adapter en fonction du contexte et antécédents du patient***
**En prévention des prises de poids, suivre le livret du Programme National Nutrition Santé (PNNS) (disponible sur mangerbouger.fr) et/ou consulter un nutritionniste.

***Chez les enfants et adolescents, les effets indésirables avec des neuroleptiques atypiques sont plus fréquents que chez l'adulte.

4. Anxiolytiques et hypnotiques

Peu de benzodiazépines ont une AMM chez l'enfant et l'adolescent. Si un traitement médicamenteux est nécessaire, leur préférer un antihistaminique sédatif comme l'**alimémazine** ou l'**hydroxyzine**, puis un neuroleptique.

Les benzodiazépines peuvent être envisagées de façon restreinte dans des situations exceptionnelles et ponctuelles :

- Manifestations anxieuses sévères avec contre-indication d'autres molécules des deux classes précédemment citées
- En 1re ligne pour les épisodes catatoniques
- En 2nde ligne dans le traitement d'épisodes maniaques résistants dans l'attente de l'efficacité des antipsychotiques/thymorégulateurs
- Sevrage de la dépendance à l'alcool ou de sevrage de la dépendance au cannabis
- Agitation grave chez un enfant présentant un retard mental
- Si un traitement est déjà en cours
- Indications neurologiques : épilepsie, crises convulsives du nourrisson, mouvements anormaux dont l'akathisie

La balance bénéfice/risques doit être réévaluée très régulièrement, la durée de prescription sera la plus brève possible (2-4 semaines au maximum).

L'usage prolongé est contre-indiqué chez les enfants/adolescents : risque tolérance/dépendance.

Chez un adolescent, sans trouble important de la personnalité, suite à un stress aigu ou lorsqu'un traitement a déjà été instauré par un autre médecin, le **lorazépam** présente l'avantage d'agir rapidement et d'être éliminé sans métabolite actif (AMM dès 6 ans). En psychiatrie du développement mental, on préfèrera le **clonazépam** en première intention (0,05 à 0,1 mg/kg/j) vu la fréquente association de troubles épileptiques et de troubles psychiatriques chez les patients souffrant d'un retard mental (hors AMM).

Les benzodiazépines et hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (zopiclone, zolpidem) ne sont pas recommandés dans les troubles du sommeil de l'enfant et de l'adolescent, compte tenu leurs possibles effets indésirables : retentissement cognitif, risque de rebond à l'arrêt, risque de dépendance et effets paradoxaux.

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsle
Hydroxyzine	**Traitement de courte durée de l'insomnie après échec des traitements comportementaux**	≥ 3 ans et < 40 kg	1 mg/kg/j Max : 2 mg/kg/j pendant 2 semaines	**Swissmedic** : **Pas d'indication en psychiatrie** ≥ 1A (prurit) 1 à 2 mg/kg/jour pris en plusieurs doses	**Stahl :** 50 mg/j répartis sur la journée avant 6 ans ; 50-100 mg/j après 6 ans.
		≥ 3 ans et ≥ 40 kg	1 mg/kg/j Max : 100 mg/j pendant 2 semaines	**Swissmedic** Max : 100 mg/j	
Mélatonine	**Traitement de l'insomnie patients présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes.**	≥ 2 ans	I : 2mg/jour forme LP M : 10 mg/jour forme LP	**Swissmedic** : idem AMM française. **Angleterre :** idem AMM française	
Alimémazine	**Traitement de courte durée et de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher) après échec des traitements comportementaux**	> 20 kg sans dépasser 10 mg/jour	0,25 - 0,5 mg/kg sans dépasser 10 mg	**Angleterre** Pas d'indication en psychiatrie > 6 mois (prurit) 2 à 6 ans (prémédication à l'anesthésie)	
Clorazépate Dipotassique	**Anxiété** **Sevrage OH**	≥ 6 ans	0,5 mg/kg/j en plusieurs prises	**Swissmedic** ≥ 9A 0,5 mg/kg/j en plusieurs prises **Angleterre > 18A**	**Stahl :** Non recommandé avant 9 ans

Diazépam	**Anxiété** **Sevrage OH**	≥ 6 ans	Posologie adulte divisée par 2 M : 0,5 mg/kg/jour	**Swissmedic** Enfants et adolescents : 0,1 à 0,3 mg/kg/j : selon B/R **Angleterre : Epilepsie uniquement**	
Prazépam	**Anxiété**	≥ 6 ans	Posologie adulte divisée par 2. Adapter la posologie en fonction de l'âge et du poids du patient, sans excéder 1 mg par kg de poids et par jour.	**Swissmedic** 3 à 12 ans 10 à 15 mg/j **Angleterre > 18A**	
Lorazépam	**Anxiété (PO)** **Agitation/Anxiété (IM)**	≥ 6 ans (PO) ≥ 12 ans (IM)	PO : 1 : 1 mg/jour IM : 0.05 mg/kg/administration max 2/j	**Swissmedic** ≥ 12A **Angleterre > 18A**	**Stahl :** Sécurité et efficacité non démontrées avant 12 ans PO et 18 ans en injectable.
Bromazépam	**Anxiété** **Sevrage OH**	≥ 6 ans	Posologie adulte divisée par 2	**Swissmedic** selon B/R **Angleterre > 18A**	

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl, Maudsley
Clobazam	**Epilepsie** **Anxiété**	> 2 ans pour suspension buvable	I : 0,1 mg/kg/j puis paliers de 0,1 à 0,2 mg/kg/j à intervalles de 7 jours	**Swissmedic** Enfants et adolescents 5 mg 3f/j **Angleterre : Epilepsie uniquement**	
		≥ 6 ans pour comprimé (comprimé 10 mg sécable, gélule 5 mg réservée à l'adulte)	I : 5mg/j E : 0.3 mg/kg à 1mg/kg		
Clonazépam	**Epilepsie uniquement**		E : 0,05 mg - 0,1 mg/kg **à atteindre progressivement**	**Swissmedic : Epilepsie uniquement** **Angleterre : Epilepsie uniquement**	
Oxazépam	**Pas d'indication chez le sujet jeune**			**Swissmedic** : CI < 12 ans 12 à 18 ans : selon B/R **Angleterre > 18A**	**Stahl :** Non recommandé avant 6 ans. Pas de recommandations de doses de 6 à 12 ans.
Alprazolam	**Pas d'indication chez le sujet jeune**			**Swissmedic : non recommandé < 18A** **Angleterre > 18A**	**Stahl :** Sécurité et efficacité non démontrées

Buspirone	**Pas d'indication chez le sujet jeune**			**Angleterre > 18A**	**ERC :** Efficacité non démontrée chez le sujet de moins de 18 ans.
Prégabaline	**Pas d'indication chez le sujet jeune**			**Swissmedic ≥ 18A** **Angleterre > 18A**	**Stahl :** Sécurité et efficacité non démontrées
Zopiclone	**Pas d'indication chez le sujet jeune**			**Swissmedic ≥ 18A** **Angleterre > 18A**	**Stahl :** Sécurité et efficacité non démontrées.
Zolpidem	**Pas d'indication chez le sujet jeune**			**Swissmedic ≥ 18A** **Angleterre > 18A**	**ERC** Blumer 2008 : Inefficace versus placebo dans l'insomnie des patients TDAH de 6-17 ans (44) **Stahl :** Sécurité et efficacité non démontrées.
Lormétazé-pam	**Pas d'indication chez le sujet jeune**			**Swissmedic ≥ 18A** **Angleterre > 18A**	

Recommandations de surveillance :

Dépistage des effets paradoxaux et d'une pharmacodépendance.

5. Traitements correcteurs des effets secondaires des médicaments psychotropes

La stratégie de gestion des effets indésirables des psychotropes repose sur la transmission de recommandations (ex : prise de poids, hyposialie…), la réduction des posologies, le remplacement d'un médicament par un autre présentant une meilleure balance bénéfices/risques, puis la mise en œuvre d'un traitement correcteur.

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl
Trihexyphé-nidyle	**Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques**	Enfants sans précision d'âge	2 - 6 mg/j « selon l'âge » en 2 ou 3 prises	**Angleterre :** non recommandé chez l'enfant **FDA :** efficacité et sécurité non établies chez l'enfant	**BNFC** 3 mois - 17A I : 1-2 mg / j répartis en 1 ou 2 prises, puis augmenter d'1 mg tous les 3-7 jours M : 2 mg/kg/j
Ané-tholtrithione	**Hyposialie**	6 - 10 ans	12,5 mg 2 f/j	**SwissMedic** : non étudié chez l'enfant	
		> 10 ans	12,5 mg 3 f/j		
Bipéridène	**Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques**	≥ 15 ans		**SwissMedic :** Données chez l'enfant / adolescent limitées ; elles se résument essentiellement à des applications temporaires chez des enfants et adolescents souffrant de dystonies dues à des médicaments.	

Bipéridène	**Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques**	≥ 15 ans		L'Akineton retard, comprimés à libération prolongée n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents ; on leur prescrira l'Akineton sous forme de comprimés LI (galénique non disponible en France) Enfants dès 3 ans et adolescents : 1 à 2 mg, 1 à 3 f/jour (½–1 comprimé LI) **FDA :** efficacité et sécurité non établies chez l'enfant	
Tropatépine	**Pas d'AMM en pédiatrie**				

6. Médicaments du TDAH

Le trouble déficit de l'attention / hyperactivité (TDAH) atteindrait environ 5 à 9 % des enfants et adolescent dans le monde (source Insitute of Health Metrics and Evaluation). Le méthylphénidate est un psychostimulant, c'est le seul médicament à avoir l'AMM dans le traitement du TDAH. Il est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH chez l'enfant à partir de 6 ans lorsque les mesures psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes. Il est commercialisé sous plusieurs formes galéniques à libération immédiate et/ou prolongée.

Le méthylphénidate est classé parmi les médicaments stupéfiants : il doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée pour une durée limitée à 28 jours. Il est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie et aux centres du sommeil. La dispensation requiert la présentation valide accompagnée de la prescription initiale hospitalière datant de moins d'un an.

DCI	AMM			Recommandations hors AMM	
	Indication	Âge seuil	Posologie	Angleterre, FDA et SwissMedic	Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl
Méthylphénidate		≥ 6 ans			
Ritaline LI	**TDAH** **Narcolepsie**	≥ 6 ans	I : 5 mg 2 f/j max E : 0,3 - 1 mg/kg/j en 2 - 3 f/j Max : 60 mg/j		
Ritaline LP	**TDAH (relai forme LI)**	≥ 6 ans	20 - 40 mg/j Max : 60 mg/j		
Concerta LP	**TDAH chez le patient naïf**	≥ 6 ans	I : 18 mg/j E : à adapter Max : 54 mg/j		
Quasym LP	**TDAH**	≥ 6 ans	I : 5 - 10 mg/j en 1 - 2 f/j E : à adapter Max : 60 mg/j		
Medikinet LM	**TDAH**	≥ 6 ans	I : 5 mg 1 - 2 f/j E : 5 - 60 mg/j en 1 prise/j Max : 60 mg/j en 1 prise/j		

Atomoxétine (STRATTERA®) ***Non stimulant***	Autorisation d'accès compassionnel (AAC) à demander auprès de l'ANSM (plateforme E-saturne :e-saturne (sante.fr)) : **TDAH enfants et adolescents après échec des traitements bénéficiant d'une AMM dans l'indication** *Attention l'autorisation est accordée pour un seul dosage*		**Angleterre** : Enfant ≤ 70 kg : I : 0,5 mg/kg/j, augmenter au bout de 7 j M : 1,2 mg/kg/j Enfant / ado > 70 kg : I : 40 mg/j, augmenter au bout de 7 j E : 80 mg/j M: 100 mg/j **SwissMedic** : posologie idem, paliers 7 à 14 jours		
Clonidine ***Non stimulant***			I : 0,05 mg/j puis palier de 0,025 mg tous les 2-3 j ou 0,05 mg/sem jusqu'à dose d'entretien E : intervalle cible : 0,003-0,005 mg/kg/j M : 0,3 mg /j 2 prises par jour avec dose max le soir (effet sédatif)		**Méta-analyse** Cortese 2018 : clonidine > placebo sur les symptômes TDAH évalués par les cliniciens mais pas sur l'échelle CGI-I (45). Intervalle de confiance large donc résultats à prendre avec précaution

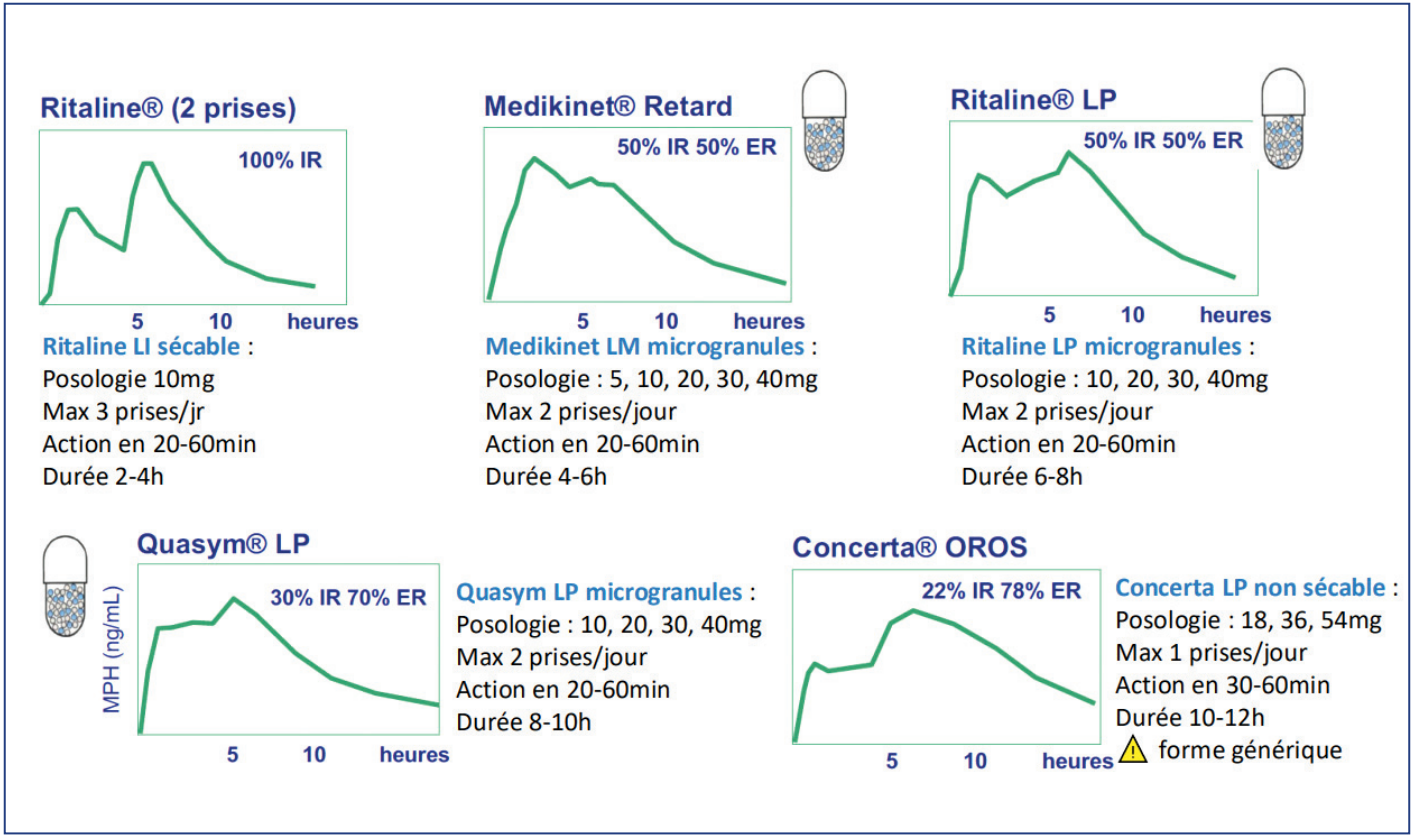

Figure 1 : Pharmacocinétique des différentes formes galéniques de méthylphénidate d'après Banaschewski (46)

7. Autres thérapeutiques

Lors du bilan pré-thérapeutique, il est important d'explorer de potentielles carences vitaminiques (notamment B9, B12, et D3) afin de les traiter. En effet, certaines études ont montré un lien entre carence vitaminiques et symptômes psychiatriques. (47) (48)

DCI	Recommandations hors AMM				
	Indication	**Âge seuil**	**Posologie**	**Angleterre, FDA et SwissMedic**	**Données ERC et méta-analyses, BNFC, Stahl**
Oméga 3 : acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA) (OMACOR®)	Patients à ultra haut risque de psychose	13-25 ans	700 mg EPA + 400 mg DHA / jour pendant 12 semaines OMACOR 1000 mg : 2 gélules/ jour *(équivalent le plus proche avec dosage disponible en France)*		**ERC** : Amminger 2010 : 4,9 % transition vers la psychose gpe oméga 3 vs 27,5 % placebo sur 12 mois (49) Amminger 2015 : 9,8 % transition vers la psychose gpe oméga 3 vs 40 % placebo sur le long-terme (env. 6 ans) (50) NEURAPRO 2017 : étude négative mais problème d'observance (51)
	Premier épisode psychotique	16-35 ans	1320 mg EPA + 880 mg DHA / jour pendant 26 semaines : OMACOR 1000 mg : 3 gélules/ jour *(équivalent le plus proche avec dosage disponible en France)*		**ERC** Pawełczyk 2016 : reduction des symptomes sur la PANSS supérieure dans le gpe omega 3, intervention sur 6 mois (52)

Annexe 1 : Solutions buvables contenant de l'alcool

DCI	Concentration en substance active (SA)	Concentration en alcool (OH)	Qté d'OH par mg de SA
Antidépresseurs			
Fluoxétine		*Non précisé*	*Non précisé*
Citalopram	40 mg/ml	76 mg/ml	1.8 mg
Escitalopram	20 mg/ml	100 mg/ml	4.8 mg
Amitriptyline	40 mg/ml	100 mg/ml	2.5 mg
Thymorégulateurs			
Carbamazépine		*Non précisé*	*Non précisé*
Valproate		*Non précisé*	*Non précisé*
Oxcarbazépine	60 mg/ml	0.8 mg/ml	0.013 mg
Antipsychotiques de 2nde génération			
Aripiprazole		*Non précisé*	*Non précisé*
Amisulpride		*Non précisé*	*Non précisé*
Rispéridone		*Non précisé*	*Non précisé*
Antipsychotiques de 1re génération			
Chlorpromazine	40 mg/ml	97.37 mg/ml	2.4 mg
Cyamémazine	40 mg/ml	91.40 mg/ml	2.3 mg
Halopéridol			
Lévomépromazine	40 mg/ml	120mg/ml	3 mg
Loxapine			
Periciazine	10 mg/ml	97.4 mg/ml	2.4 mg
Tiapride		*Non précisé*	*Non précisé*
Anxiolytiques – Troubles du sommeil			
Alimémazine	40 mg/ml	87.45 mg/ml	2.2 mg
Diazépam	10 mg/ml	317.42 mg/ml	30 mg
Hydroxyzine	2 mg/ml	1 mg/ml	0.5 mg
Traitements correcteurs			
Trihexiphénidyle	4 mg/ml	93 mg/ml	23.3 mg

Calculs réalisés à partir des données disponibles dans les RCP, le titre alcoolique (95 à 98 %) a été arrondi à 100 %

Annexe 2 : Liens utiles

Interactions médicamenteuses :
Estimation of the variation of exposure due to a drug-drug interaction - DDI-Predictor Academic version

Recommandations d'aide à la prescription SFPEADA :
SFPEADA | Site de pharmacologie

RÉFÉRENCES

1. Hiemke C, Bergemann N, Clement H, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. *Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017.* Pharmacopsychiatry. janv 2018;51(01/02):9-62.

2. X. Benarous DC C Cravero. *Prescription d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents.* Pédopsychiatrie [Internet]. 2018; Disponible sur : http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1633-776X(18)94135-9

3. Luft MJ, Lamy M, DelBello MP, McNamara RK, Strawn JR. *Antidepressant-Induced Activation in Children and Adolescents: Risk, Recognition and Management.* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. févr 2018;48(2):50-62.

4. Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. *Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study.* J Clin Psychiatry. août 2009;70(8):1069-77.

5. Williams K, Wheeler DM, Silove N, Hazell P. *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders* (ASD). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 [cité 24 févr 2025];(8). Disponible sur : https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004677.pub2/full/fr

6. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. *Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial.* JAMA. 18 août 2004;292(7):807-20.

7. Davey CG, Chanen AM, Hetrick SE, Cotton SM, Ratheesh A, Amminger GP, et al. *The addition of fluoxetine to cognitive behavioural therapy for youth depression (YoDA-C): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial.* Lancet Psychiatry. sept 2019;6(9):735-44.

8. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. *Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis.* Lancet Lond Engl. 27 août 2016;388(10047):881-90.

9. Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR, et al. *Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis.* Lancet Psychiatry. juill 2020;7(7):581-601.

10. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. *New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis.* Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 [cité 24 févr

2025];(5). Disponible sur : https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013674.pub2/full/fr

11. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et al. *Efficacy of Sertraline in the Treatment of Children and Adolescents With Major Depressive Disorder Two Randomized Controlled Trials.* JAMA. 27 août 2003;290(8):1033-41.

12. *New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis* - Hetrick, SE - 2021 | Cochrane Library [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur : https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013674.pub2/full

13. Strawn JR, Mills JA, Schroeder H, Mossman SA, Varney ST, Ramsey LB, et al. *Escitalopram in Adolescents With Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study.* J Clin Psychiatry. 25 août 2020;81(5):20m13396.

14. Tsapakis EM, Soldani F, Tondo L, Baldessarini RJ. *Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis.* Br J Psychiatry J Ment Sci. juill 2008;193(1):10-7.

15. Hazell P, Mirzaie M. *Tricyclic drugs for depression in children and adolescents.* Cochrane Database Syst Rev. 18 juin 2013;2013(6):CD002317.

16. Dieleman GC, Ferdinand RF. *[Pharmacotherapy for social phobia, generalised anxiety disorder and separation anxiety disorder in children and adolescents: an overview].* Tijdschr Voor Psychiatr. 2008;50(1):43-53.

17. Saito T, Ishida M, Nishiyori A, Ochiai T, Katagiri H, Matsumoto H. *Efficacy and Safety of Duloxetine in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder in Japan: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial Followed by an Open-Label Long-Term Extension Trial.* J Child Adolesc Psychopharmacol. avr 2022;32(3):132-42.

18. Strawn JR, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Stroud CE, Cai N, et al. *A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. avr 2015;54(4):283-93.

19. Valérie Vantalon MCMS. *Médicaments psychotropes chez l'enfant : règles de prescription et tolérance.* Pédopsychiatrie [Internet]. 2001; Disponible sur : http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/s0246107201000608

20. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. *Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials.* Bipolar Disord. mars 2010;12(2):116-41.

21. Lauth B. *Les thymorégulateurs en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent.* Inf Psychiatr. 27 juill 2018;94(6):500-5.

22. Yee CS, Hawken ER, Baldessarini RJ, Vázquez GH. *Maintenance Pharmacological Treatment of Juvenile Bipolar Disorder: Review and Meta-Analyses.* Int J Neuropsychopharmacol. 1 août 2019;22(8):531-40.

23. Fekete S, Hiemke C, Gerlach M. *Dose-Related Concentrations of Neuroactive/Psychoactive Drugs Expected in Blood of Children and Adolescents.* Ther Drug Monit. avr 2020;42(2):315-24.

24. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. *A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents.* Arch Gen Psychiatry. mai 2012;69(5):515-28.

25. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD, et al. *Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. mai 2005;44(5):409-17.

26. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, et al. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. mai 2009;48(5):519-32.

27. Findling RL, Chang K, Robb A, Foster VJ, Horrigan J, Krishen A, et al. *Adjunctive Maintenance Lamotrigine for Pediatric Bipolar I Disorder: A Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. déc 2015;54(12):1020-1031.e3.

28. Walkup J. *Practice Parameter on the Use of Psychotropic Medication in Children and Adolescents.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1 sept 2009;48(9):961-73.

29. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, et al. *Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis.* Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. juin 2018;28(6):659-74.

30. DeVane CL, Charles JM, Abramson RK, Williams JE, Carpenter LA, Raven S, et al. *Pharmacotherapy of Autism Spectrum Disorder: Results from the Randomized BAART Clinical Trial.* Pharmacotherapy. juin 2019;39(6):626-35.

31. Findling RL, Mankoski R, Timko K, Lears K, McCartney T, McQuade RD, et al. *A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder.* J Clin Psychiatry. janv 2014;75(1):22-30.

32. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al. *A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. nov 2009;48(11):1110-9.

33. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. *Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder.* Pediatrics. déc 2009;124(6):1533-40.

34. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, Bernal P, Krasner A, Jo B, et al. *Pharmacologic Treatment of Severe Irritability and Problem Behaviors in Autism: A Systematic Review and Meta-analysis.* Pediatrics. févr 2016;137 Suppl 2:S124-135.

35. Siafis S, Çıray O, Wu H, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Krause M, et al. *Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis.* Mol Autism. 4 mars 2022;13(1):10.

36. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania

in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord. nov 2009;11(7):687-700.

37. Walkup JT, Wagner KD, Miller L, Yenokyan G, Luby JL, Joshi PT, et al. *Treatment of Early-Age Mania: Outcomes for Partial and Nonresponders to Initial Treatment.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. déc 2015;54(12):1008-19.

38. Adnan M, Motiwala F, Trivedi C, Sultana T, Mansuri Z, Jain S. *Clozapine for Management of Childhood and Adolescent-Onset Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Child Adolesc Psychopharmacol. févr 2022;32(1):2-11.

39. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al. *Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. janv 2009;48(1):60-70.

40. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. *Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania.* Am J Psychiatry. oct 2007;164(10):1547-56.

41. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. *Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial.* J Clin Psychiatry. janv 2013;74(1):e100-109.

42. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. *Des recommandations probantes pour surveiller l'innocuité des antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents.* Paediatr Child Health. oct 2012;17(Suppl B):12B.

43. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 août 2022]. Label de la HAS - *Comment améliorer la prise en charge somatique des patients ayant une pathologie psychiatrique sévère et chronique.* Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059048/fr/label-de-la-has-comment-ameliorer-la-prise-en-charge-somatique-des-patients-ayant-une-pathologie-psychiatrique-severe-et-chronique

44. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, et al. *[Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness].* L'Encephale. sept 2009;35(4):330-9.

45. Blumer JL, Findling RL, Shih WJ, Soubrane C, Reed MD. *Controlled clinical trial of zolpidem for the treatment of insomnia associated with attention-deficit/ hyperactivity disorder in children 6 to 17 years of age.* Pediatrics. mai 2009;123(5):e770-776.

46. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. *Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis.* Lancet Psychiatry. sept 2018;5(9):727-38.

47. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. *Long-acting medications for the hyperkinetic disorders.* Eur Child Adolesc Psychiatry. 1 déc 2006;15(8):476-95.

48. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. *Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide.* Eur J Clin Nutr. 2020;74(11):1498-513.

49. Bharti A, Tevatia MS, Prakash J, Yadav AS, Bajaj S. *Are vitamin D, B12, and folate deficiency associated with depressive disorder?* A case-control study. Ind Psychiatry J. 2023;32(1):100-5.

50. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. *Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial.* Arch Gen Psychiatry. févr 2010;67(2):146-54.

51. Amminger GP, Schäfer MR, Schlögelhofer M, Klier CM, McGorry PD. *Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study.* Nat Commun. 11 août 2015;6:7934.

52. Markulev C, McGorry PD, Nelson B, Yuen HP, Schaefer M, Yung AR, et al. *NEURAPRO-E study protocol: a multicentre randomized controlled trial of omega-3 fatty acids and cognitive-behavioural case management for patients at ultra high risk of schizophrenia and other psychotic disorders.* Early Interv Psychiatry. oct 2017;11(5):418-28.

53. Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Trafalska E, Pawełczyk A. *A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia.* J Psychiatr Res. févr 2016;73:34-44.

Annexe 3 : autres sources utilisées pour chaque molécule :

- FDA : Drugs@FDA : FDA-Approved Drugs
- Swissmedic SAI - Recherche individuelle (refdata.ch)
- Angleterre : https://www.medicines.org.uk/
- BNFC MedicinesComplete — Dashboard
- Stahl 6e édition
- Maudsley 13e édition

Pour toute proposition de mise à jour, contactez-nous par e-mail à :

mathilde.lemaout@psysudparis.fr

jeremie.ledran@psysudparis.fr

GHT PSY SUD PARIS