

Traitements pharmacologiques chez l'enfant et chez l'adolescent

O. Bonnot, F. Gollier-Briant

Résumé : Les traitements médicamenteux en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ont des indications précises et disposent aujourd'hui de plus en plus d'études. Les antipsychotiques sont les traitements des schizophrénies précoces, des troubles bipolaires et, dans une moindre mesure, de l'agitation dans la déficience intellectuelle et l'autisme. Les antidépresseurs sont plus efficaces et sous-utilisés dans l'anxiété alors qu'ils sont moins efficaces et surutilisés dans la dépression. Les thymorégulateurs sont des traitements de deuxième intention, et les benzodiazépines méritent peut-être notre attention. Les stimulants sont un traitement efficace et bien toléré. Au-delà de l'efficacité, c'est la question de la tolérance qui, dans cette population, est essentielle. Cet article fait le point sur les indications, l'efficacité et la tolérance des principaux traitements utilisés en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Psychotropes chez l'enfant et l'adolescent ; Antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent ; Anxiolytiques chez l'enfant et l'adolescent ; Antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent ; Méthylphénidate chez l'enfant et l'adolescent

Plan

■ Introduction	1
■ Antipsychotiques	1
Cyamémazine, un cas à part	2
Schizophrénies à début précoce	2
Troubles bipolaires	2
Efficacité dans les troubles du comportement avec ou sans trouble du spectre autistique (TSA)	2
Tolérance	3
■ Antidépresseurs	4
Troubles anxieux	4
Trouble obsessionnel compulsif	4
Dépression	5
■ Stimulants	5
■ Thymorégulateurs	6
■ Benzodiazépines	7
■ Mélatonine	7
■ Conclusion	7

■ Introduction

L'environnement familial, scolaire et social a une importance cruciale sur le bien-être de l'enfant et son équilibre psychique. C'est la raison pour laquelle les psychiatres d'enfant et de l'adolescent doivent travailler avec la famille et les différents intervenants autour de l'enfant, afin de proposer une prise en charge complète, adaptée et pertinente. Si ces prises en charge sont importantes, comme le sont les psychothérapies individuelles ou groupales, il existe des indications aux traitements psychotropes qu'il est nécessaire de connaître afin de les utiliser à bon escient. En France, les psychotropes sont assez peu prescrits dans cette tranche d'âge (2,5 % de la classe d'âge, mais seulement 0,3 % si

on exclut les anxiolytiques et hypnotiques ^[1]), ce qui pourrait être une bonne chose, mais il est à craindre que ces médicaments soient souvent prescrits à ceux qui n'en ont pas besoin, alors qu'a contrario, ceux qui devraient en bénéficier n'en ont pas. La question des indications est donc essentielle. Bien que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) soit un élément important, elle ne peut être la seule guidance sur laquelle s'appuyer. On considère généralement que, comme en pédiatrie, en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, ce sont un peu plus de 50 % des prescriptions qui se font hors AMM ^[2]. Cela est dû principalement au fait que certaines indications, documentées par la littérature, n'ont pas d'AMM en raison du coût des demandes auprès des autorités, et de la relative petite taille du marché pour les industriels.

Nous disposons d'assez peu de catégories de psychotropes, leurs indications sont bien connues et leurs effets indésirables représentent un des éléments importants du choix. Cet article présente l'essentiel à connaître pour mieux prescrire.

Nous n'aborderons pas ici les aspects pharmacologiques pour concentrer notre propos sur la clinique.

■ Antipsychotiques

Il s'agit d'une classe de médicament très communément utilisée en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, souvent dans les troubles du comportement des patients avec déficience intellectuelle. La France est l'un des pays où l'on prescrit le plus d'antipsychotiques de première génération (autour de 50 % du total des prescriptions, alors que d'autres pays dépassent à peine les 5 %), essentiellement en raison de la prescription de la cyamémazine que nous sommes l'un des rares pays à avoir ^[3]. Nous avons en revanche un taux de prescriptions, en population générale, dans la moyenne européenne. Pour améliorer la situation, il paraît essentiel de bien connaître l'usage des antipsychotiques. Ils ont des indications précises qui concernent les schizophrénies à début précoce, les troubles bipolaires, certains troubles du comportement et les syndromes de Gilles de la Tourette.

84 Cyamémazine, un cas à part

85 Elle est très largement utilisée puisqu'elle correspond à elle seule
86 à 41 % des prescriptions d'antipsychotiques en France en popu-
87 lation pédiatrique (elle dispose d'une AMM à partir de 3 ans pour
88 agitation et agressivité). Il est difficile de savoir pour quel motif cli-
89 nique elle est prescrite en l'absence d'enquête précise mais l'usage
90 montre qu'elle est utilisée comme anxiolytique (une de ses AMM
91 adultes) et en cas d'agitation, beaucoup plus rarement pour ses
92 propriétés antipsychotiques [4, 5]. Sa tolérance a été récemment
93 plus étudiée, elle n'est évidemment pas dénuée d'effets extrapyra-
94 midaux, métaboliques et cardiaques (c'est un antipsychotique de
95 1^{re} génération) [6, 7]. La littérature scientifique sur son efficacité cli-
96 nique est faible, et surtout liée à des travaux pharmacologiques sur
97 ses caractéristiques d'antagonistes 5HT₂ et 5HT₃ censés démon-
98 trer son action anxiolytique [8-11]. Au total, on ne retrouve pas
99 d'étude solide sur l'efficacité antipsychotique de la cyamémazine,
100 en particulier chez l'enfant, et son utilisation actuelle comme
101 anxiolytique (y compris dans les schizophrénies) est étayée par
102 très peu de travaux, et aucun chez l'enfant malgré son volume de
103 prescription et l'habitude [4]. Sa tolérance est celle d'un antipsy-
104 chotique de première génération, il ne paraît donc pas justifié de
105 l'utiliser dans de telles proportions pour traiter des anxiétés et des
106 agitations sans diagnostic précis.

107 Schizophrénies à début précoce

108 C'est une forme négligée de schizophrénie donc la prévalence
109 est probablement sous-estimée tant elle est sous-diagnostiquée.
110 On estime que sur l'ensemble des patients présentant des schizo-
111 phrénies, 1 % va développer une schizophrénie à début précoce
112 avant l'âge de 10 ans, 4 % avant 15 ans et enfin 43 % des hommes
113 et 28 % des femmes, avant 19 ans [12].

114 La prise en charge de ces pathologies sévères donne une
115 place importante aux médicaments antipsychotiques, en particu-
116 lier les antipsychotiques de deuxième génération. L'essentiel
117 des prescriptions chez l'enfant et l'adolescent se fait hors cadre
118 réglementaire. L'AMM des antipsychotiques de deuxième généra-
119 tion, qui peut varier selon les pays et les indications, implique,
120 pour la France, une prescription à partir de 15 ans (aripiprazole
121 et amisulpride), de 16 ans (clozapine) ou de 18 ans (olanzapine,
122 quétiapine, et rispéridone). L'aripiprazole et la rispéridone sont les
123 plus couramment utilisés, la clozapine étant réservée aux formes
124 dites « résistantes ». L'amisulpride dispose de peu d'études, en
125 raison de son absence sur le marché américain. Il est à noter
126 qu'aux États-Unis, depuis mars 2010, l'aripiprazole, la rispéridone
127 et l'olanzapine disposent d'une approbation de la Food and Drug
128 Administration (FDA) – organisme réglementaire des États-Unis –
129 pour une prescription dans l'indication de schizophrénie précoce
130 chez les adolescents de 13 à 17 ans.

131 Les études chez l'adulte ont montré une efficacité des anti-
132 psychotiques de deuxième génération similaire à celle des
133 antipsychotiques de première génération avec une tolérance bien
134 meilleure [13], essentiellement par rapport aux effets secondaires
135 extrapyramidaux ; ces données justifiant l'utilisation en pre-
136 mière intention des antipsychotiques de deuxième génération.
137 L'efficacité des antipsychotiques de deuxième génération est bien
138 démontrée chez l'enfant et l'adolescent depuis quelques années,
139 dans cette indication [14-20]. L'analyse de ces études d'une durée de
140 6 à 12 semaines, qui regroupent plus de 800 patients, fait appa-
141 raître une efficacité des antipsychotiques de deuxième génération
142 significativement supérieure à celle du placebo pour l'aripiprazole,
143 la rispéridone et l'olanzapine. Une étude récente montre une effi-
144 cacité comparable entre l'aripiprazole et la quétiapine à libération
145 prolongée [21]. C'est l'une des très rares études comparant deux
146 antipsychotiques alors que c'est la question clinique la plus perti-
147 nente en pratique courante.

148 La clozapine, comme chez l'adulte, est le traitement de
149 référence qui s'est montré plus efficace que les autres antipsycho-
150 tiques, en particulier dans les formes précoces d'avant 13 ans [22].
151 On peut également utiliser en alternative l'olanzapine, alors don-
152 née à forte dose, ce qui peut être utile dans certaines situations.
153 L'étude de Kumra compare la clozapine ($n=18$) et l'olanzapine

($n=21$) à forte dose (26,2 mg [10-30]) chez des patients de
154 15,8 ± 2,2 ans [18]. Il apparaît que le nombre de répondeurs est
155 en faveur de la clozapine (66 % contre 33 %, $p=0,038$), y compris
156 lorsque l'on isole les patients ayant déjà eu des doses « moins éle-
157 vées » d'olanzapine (62 contre 27 %, $p=0,093$) ; ces résultats ont
158 été retrouvés dans une autre étude [23]. Il est important de dire
159 que la clozapine, bien que réservée aux formes sévères et résis-
160 tantes en raison de ses effets indésirables (risque d'agranulocytose
161 nécessitant une surveillance biologique hebdomadaire en début
162 de traitement et prise de poids, principalement) mériterait d'être
163 plus souvent employée, ou du moins plus rapidement, en cas
164 d'échec des autres alternatives. C'est un traitement de troisième
165 ligne (après l'échec de deux antipsychotiques de deuxième gé-
166 nération classiques) qui a en France l'AMM à partir de 16 ans.

168 Les recommandations actuelles suggèrent des indications pro-
169 gressives avec d'abord l'essai d'un antipsychotique de deuxième
170 génération, puis 6 à 8 semaines après, d'un autre en cas d'échec,
171 avant d'envisager des alternatives pour les patients résistants
172 (Fig. 1). Il est important de ne pas tarder à envisager des alterna-
173 tives thérapeutiques en cas d'échec de traitement, ce qui pourrait
174 constituer une réelle perte de chance pour les patients. Certains
175 auteurs suggèrent un dosage de l'activité du cytochrome P450 [24].
176 Même si cette technique peut être réservée à certains centres (il
177 faut réaliser le phénotypage pour chercher les polymorphismes)
178 cela peut être intéressant car les métaboliseurs lents peuvent être
179 plus sensibles aux traitements et présenter des effets indésirables
180 alors qu'au contraire, les métaboliseurs rapides peuvent être moins
181 sensibles au traitement. Cela peut donc influencer sur nos choix mais
182 aussi sur les dosages des traitements. Ce phénomène toucherait
183 un patient sur 20 [24].

184 Troubles bipolaires

185 Le trouble bipolaire de type 1 chez l'adolescent est aujourd'hui
186 plus clairement reconnu [25] ; sa prévalence est estimée à un peu
187 plus de 1 % pour troubles bipolaires de type 1 (1,2 % pour le type
188 1 et 1,9 % pour les types 1 et 2) [26]. En revanche, les troubles
189 bipolaires chez l'enfant prépubère restent controversés et sont
190 considérés comme rarissimes [27].

191 Malgré des difficultés de comparaison entre les études, en raison
192 de critères diagnostiques divers (inclusion des troubles bipolaires
193 de type 1 seuls, diagnostic dit « étroit », ou avec les types 2 selon les
194 périodes), nous disposons de travaux convergents montrant une
195 efficacité des antipsychotiques de deuxième génération et même
196 de la clozapine [28-34]. L'aripiprazole, l'olanzapine et la rispéridone
197 ont obtenu, dans l'indication du trouble bipolaire de type 1, une
198 autorisation de prescription entre 10 et 17 ans par la FDA. Le
199 traitement de première intention est donc les antipsychotiques
200 de deuxième génération, et en cas de résistance, il est conseillé,
201 surtout chez l'adolescent, un passage aux sels de lithium [25].

202 Efficacité dans les troubles du comportement 203 avec ou sans trouble du spectre autistique 204 (TSA)

205 Les troubles du comportement concernés par les antipsycho-
206 tiques sont essentiellement dans le cadre de patients présentant
207 un retard mental avec ou sans TSA. Dans cette population, la
208 rispéridone et l'aripiprazole sont ceux qui bénéficient du plus
209 d'études, en particulier sur l'agressivité et sur les comportements
210 répétitifs, avec un niveau d'efficacité cependant modéré. Deux
211 travaux seulement, et anciens, sont centrés sur le déficit intel-
212 lectuel [35, 36]. L'aripiprazole [37, 38] et la rispéridone (sur une plus
213 longue période [39, 40]) sont dans l'ensemble légèrement supérieurs
214 au placebo en ce qui concerne l'irritabilité. La rispéridone montre
215 aussi une efficacité en cas de trouble des conduites (plus sévères
216 donc [35, 41, 42]). Quelques travaux ont testé des associations inté-
217 ressantes et montrant une efficacité sur les troubles disruptifs,
218 rispéridone et piracétam 800 mg [41] ou avec le topiramate à
219 200 mg sur l'irritabilité [43]. Une récente méta-analyse insiste, à
220 raison, sur le faible nombre d'études mais aussi sur les durées gé-
221 néralement courtes de traitement, tout en reconnaissant une réelle

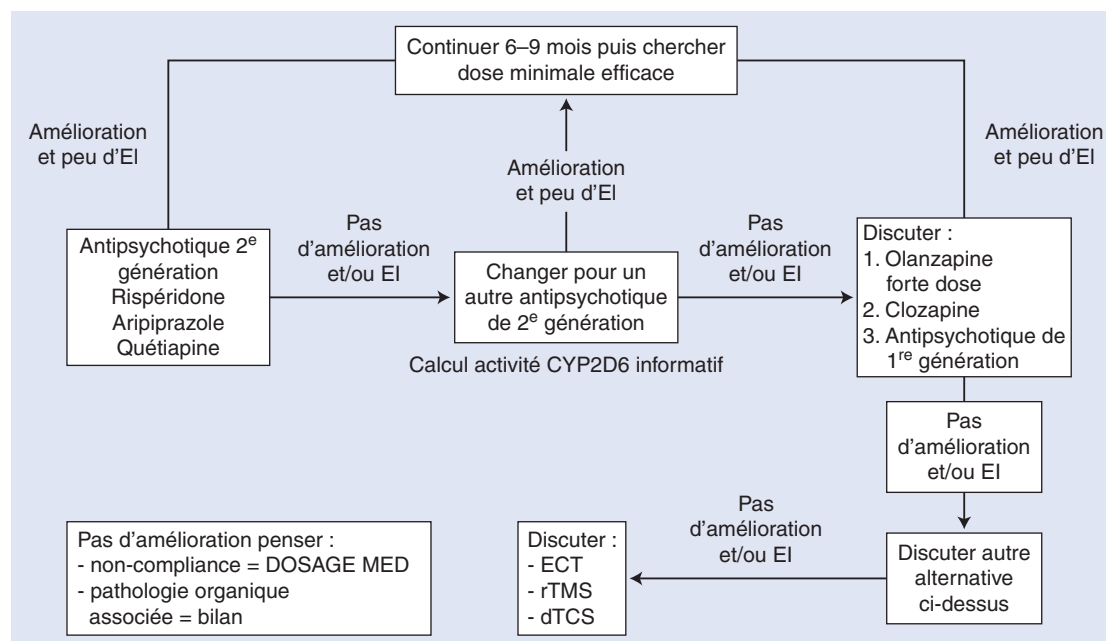


Figure 1. Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique médicamenteuse dans les schizophrénies de l'enfant et de l'adolescent (adapté par O. Bonnot de National Institute for Health and Care Excellence [NICE] 2014 [www.nice.org.uk/guidance/cg178], American Academy of Child and Adolescent Psychiatry [AACAP] 2013 [[www.jaacap.com/article/S0890-8567\(13\)00112-3/pdf](http://www.jaacap.com/article/S0890-8567(13)00112-3/pdf)], Haute Autorité de santé [HAS], 2013). EI : effet indésirable ; ECT : électroconvulsivothérapie ; rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation* ; dTCS : *direct transcranial current stimulation*.

222 efficacité des traitements [44]. La contrainte centrale est, comme
223 souvent, les effets indésirables. Les prises de poids concernent
224 plus de la moitié des patients, la sédation est importante avec
225 la rispéridone (à noter que la seule étude comparant rispéridone
226 et aripiprazole dans cette population ne montre pas de différence
227 sur la sédation [45]). Il est bien sûr essentiel de surveiller la pro-
228 lactine avec la rispéridone. Et dans cette population, le risque
229 épileptique théorique étant important, il faut se souvenir que
230 les antipsychotiques diminuent le seuil épileptogène, même si les
231 études dont nous disposons n'ont pas montré d'augmentation du
232 risque [42, 44, 46-48].

233 En ce qui concerne les comportements agressifs et violents chez
234 des patients ayant un retard mental sans association à un TSA,
235 la rispéridone bénéficie d'une étude intéressante car étendue sur
236 une durée de 48 semaines pour 107 sujets, et l'effet sur la symp-
237 tomatologie de trouble des conduites a été durable durant cette
238 observation [49]. Une autre étude concerne la rispéridone, qui est
239 ouverte, mais sur une population de presque 500 enfants (égale-
240 ment avec un déficit intellectuel de 36 à 84 de quotient intellectuel
241 total) ; l'évaluation de l'agressivité a été effectuée avec une échelle
242 (Nisonger Child Behaviour Rating Form) et montre une amélio-
243 ration en 3 à 4 semaines durable sur un an (durée de l'étude) [50].
244 La rispéridone dispose d'une AMM pour les troubles du compor-
245 tement chez les patients avec retard mental (avec ou sans TSA)
246 présentant des troubles du comportement entre 5 et 18 ans.

247 Tolérance

248 La question essentielle concerne la tolérance des antipsycho-
249 tiques de deuxième génération chez l'enfant et l'adolescent.
250 En effet, c'est elle qui va permettre d'évaluer le rapport béné-
251 fice/risque qui est d'autant plus important dans cette population
252 que les durées de prescription peuvent être très longues.
253 L'existence d'un risque plus important (quatre fois plus au moins)
254 de prise de poids, de sédation et même de dyskinésies avait été
255 révélé par un excellent travail sur l'olanzapine [51].

256 Le syndrome métabolique est défini par l'association de trois
257 critères sur cinq concernant le taux de triglycérides, de cholesté-
258 rol dans sa composante *high density lipoprotein* (HDL), la glycémie
259 à jeun ainsi que le tour de taille (on préfère l'indice de masse
260 corporelle [IMC]) et la tension artérielle systolique.

261 En ce qui concerne le poids, il apparaît, lorsque cela est étudié,
262 que tous les antipsychotiques de deuxième génération produisent

263 une augmentation de poids supérieure au placebo [52]. On peut
264 retrouver une trentaine d'études donnant cette information, pour
265 un total de plus de 3000 patients incluant plusieurs types de
266 pathologie. Les données suggèrent fortement que la prise de poids
267 est la plus importante avec l'olanzapine, suivie de la clozapine,
268 de la rispéridone et de l'aripiprazole. Ces prises de poids sont impor-
269 tantes, par exemple pour l'olanzapine de l'ordre de 0,4 à 0,7 kg
270 par semaine [53-57] ; ou pour la rispéridone, on observe 8,6 kg
271 sur 24 semaines pour 18 patients [58], 7 kg sur 24 semaines pour
272 37 patients [59]. Enfin, l'aripiprazole sur six semaines n'a montré
273 qu'une prise de poids modérée de moins de 1 kg sur une popu-
274 lation de 200 enfants et adolescents [60]. C'est le traitement qui
275 produit le moins de prise de poids, avec la ziprasidone dont nous
276 ne disposons pas encore en France [52]. Si le mécanisme des prises
277 de poids reste encore à ce jour controversé et peu clair, il est pro-
278 bablement associé à une baisse de l'activité physique habituelle,
279 de la sensation de satiété et à une augmentation de l'appétit et
280 de la consommation alimentaire [61]. Dans les comparaisons entre
281 antipsychotiques, tous les antipsychotiques, sauf la clozapine et la
282 quétiapine, donnent moins de prise de poids que l'olanzapine [52]
283 (Tableau 1).

284 L'adjonction de metformine atténue les risques métaboliques
285 liés à l'utilisation des antipsychotiques de deuxième génération,
286 ce que tendent à confirmer deux récentes méta-analyses [62, 63].
287 Il existe un intérêt à donner de la metformine tant pour traiter
288 que pour prévenir, tant pour l'enfant que pour l'adulte [63, 64], y
289 compris chez les enfants avec autisme [65].

290 Ces données métaboliques chez l'adolescent donnent toute leur
291 importance aux mesures de prévention inspirées du Programme
292 national nutrition santé qui doivent être associées à la prescription
293 des antipsychotiques de deuxième génération (activité physique
294 et éducation nutritionnelle). Il s'agit d'un enjeu essentiel de la
295 prise en charge.

296 L'hyperprolactinémie est un effet connu de longue date des trai-
297 tements antipsychotiques chez l'adulte. Cette élévation est même
298 considérée comme le reflet de l'action positive des antipsycho-
299 tiques sur les réseaux dopaminergiques, et en particulier, sur le
300 système tubéro-infundibulaire qui régule la sécrétion hypophy-
301 saire de la prolactine [66] ; la rispéridone et les antipsychotiques
302 de première génération qui augmentent beaucoup la sécrétion de
303 prolactine [67] et les antipsychotiques de deuxième génération qui
304 l'augmentent de façon modérée. Chez l'adolescent on retrouve
305 malgré tout une hyperprolactinémie modérée sous clozapine [68]

Tableau 1.

Surveillance des effets indésirables des antipsychotiques (adapté des recommandations canadiennes Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children [CAMESA]).

	Début	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	9 mois	1 an
Taille, poids et IMC	X	X	X	X	X	X	X
Tour de taille (ombilic)	X	X	X	X	X	X	X
Tension artérielle	X	X	X	X	X	X	X
Examen neurologique	X	X	X	X	X	X	X
Glycémie à jeun ($\leq 6,1$ mmol/l)	X	X	X			X	
Insuline à jeun (≤ 100 μ mol/l)							
Cholestérol total ($\leq 5,2$ mmol/l)							
HDL ($\geq 1,05$ mmol/l)							
LDL ($\leq 3,35$ mmol/l)							
Triglycérides ($\leq 1,5$ mmol/l)							
ASAT/ALAT	X	X	X	X		X	
Prolactine (première génération et rispéridone)	X	X				X	
25-OH-D3	X						X

HDL : *high density lipoprotein* ; LDL : *low density lipoprotein* ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase. Taille, poids, indice de masse corporelle (IMC) et tension artérielle sont en percentile et en rapport avec l'âge et le sexe.

et bien sûr sous rispéridone [69] et surtout chez l'essentiel des antipsychotiques, sauf l'aripiprazole [52, 70], souvent asymptomatique cependant. Si l'hyperprolactinémie peut rester asymptomatique chez l'enfant et l'adolescent, elle peut néanmoins occasionner une galactorrhée chez la fille et une gynécomastie chez le garçon [3, 71], notamment à l'adolescence. L'adjonction de 10 mg/j d'aripiprazole devrait permettre de corriger l'hyperprolactinémie induite par la rispéridone ou l'amisulpride [72].

Les liens entre hyperprolactinémie, antipsychotique et risque d'ostéoporose précoce font l'objet d'un intérêt spécifique dans le cas des schizophrénies, en particulier depuis une étude d'envergure montrant une augmentation du risque de fracture de hanche chez les patients sous antipsychotique [73]. Même si des études dans des populations plus importantes sont nécessaires pour prouver l'implication de certains antipsychotiques de deuxième génération, il semble important de proposer une supplémentation en vitamine D chez les patients présentant des troubles sévères et prenant des antipsychotiques, afin de permettre aux adolescents d'avoir un taux de vitamine D supérieur au seuil protecteur de l'ostéoporose précoce [70, 74, 75].

Tous les antipsychotiques de deuxième génération sont responsables d'une somnolence et d'une asthénie accrue ; cet effet sédatif est cependant particulièrement important avec la clozapine [76]. La sédation est considérée comme supérieure au placebo pour quasiment tous les antipsychotiques à l'exception notable de la quétiapine. Les signes extrapyramidaux sont plus importants avec l'aripiprazole comparé à la clozapine [21] ; comparé au placebo, l'halopéridol, la rispéridone et la quétiapine ont également plus d'effets extrapyramidaux [52].

Mentionnons également que certains effets indésirables peuvent être dose-dépendants, et qu'il est souvent opportun de s'appuyer sur un taux plasmatique de l'antipsychotique de deuxième génération pour ajuster la conduite à tenir lors de la survenue d'effets secondaires [77].

■ Antidépresseurs

Les indications principales des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent sont les troubles anxieux, la dépression et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Après des années où il n'existait que des antidépresseurs tricycliques, c'est-à-dire bloquant la recapture des trois types principaux de neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline) ayant d'importants effets indésirables, nous disposons depuis une vingtaine d'années des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) mieux tolérés et tout aussi efficaces.

En général, les antidépresseurs sont une indication de deuxième intention dont l'utilisation est liée soit à l'intensité, soit, surtout, à l'échec d'un travail psychothérapeutique. Leur indication principale, chez l'enfant et l'adolescent, concerne les troubles anxieux.

Troubles anxieux

Les troubles anxieux ont une prévalence très importante chez l'enfant et l'adolescent. On évoque habituellement 15 à 20 % [78]. Tous les patients ne nécessitent pas de traitement médicamenteux, loin de là ; cependant, quand ils résistent à une psychothérapie, celui-ci peut être nécessaire en raison du risque de chronicisation, de dépression, voire de tentative de suicide.

La plupart des études regroupent le symptôme d'anxiété, sans faire de distinction entre ces différentes composantes nosographiques ; cela est en soi une limitation de taille. Cela dit, d'une façon générale, les antidépresseurs sont efficaces dans cette indication et cette population, en particulier les ISRS comme la fluoxétine [79], la paroxétine [80], la fluvoxamine [81] ou la sertraline [82] mais aussi un inhibiteur de la sérotonine et la norépinéphrine comme la venlafaxine [83, 84]. Il n'existe donc pas de préférence particulière pour un antidépresseur dans cette indication, contrairement à la dépression. Cependant, si tous sont efficaces, il semble que l'efficacité soit en lien avec l'activité sérotoninergique, ce qui serait de nature à favoriser la sertraline et la fluvoxamine, même si les études cliniques ne traduisent pas toujours cette différence [85]. La tolérance générale est considérée comme bonne, en particulier sur le plan des douleurs abdominales ou des nausées (principales sources de plaintes) qui sont peu fréquentes ; il n'y a pas d'augmentation du risque suicidaire avec les antidépresseurs chez les patients anxieux non déprimés [85].

Bien toléré, plutôt efficace, il est cependant à noter qu'aucun antidépresseur ne dispose d'une AMM pour le traitement de l'anxiété dans cette classe d'âge, ce qui est peut-être regrettable. C'est la même chose aux États-Unis où, curieusement, le seul ISRS qui est approuvé par la FDA dans l'anxiété est la duloxétine [86] à partir de 7 ans (il n'a pas l'AMM en France). Ceci s'explique probablement par le fait que l'idée qu'il puisse être anxiolytique est venue tardivement, et que le marché est trop petit pour demander une coûteuse AMM.

Trouble obsessionnel compulsif

En ce qui concerne le TOC, l'efficacité des ISRS est bien démontrée également. Cependant, d'une façon générale, si chez l'adulte les études montrent une efficacité comparable des psychothérapies (essentiellement les thérapies cognitivocomportementales [TCC] dans les études), de la clomipramine, et des ISRS chez l'enfant et l'adolescent dans une moindre mesure, la psychothérapie a tendance à être plus efficace et doit donc systématiquement être associée si l'option médicamenteuse est retenue [87]. Ces résultats ne sont pas surprenants tant les psychothérapies sont globalement efficaces chez les enfants dont on connaît l'importance de la réactivité à l'environnement (et donc à son changement positif). Il existe peu d'études, et beaucoup d'entre elles utilisent comme groupe contrôle une liste d'attente, ce qui a tendance

à maximiser l'effet placebo et donc à rendre les résultats moins significatifs. Les études concernant la sertraline contre placebo [88] ou versus thérapie [89, 90] mais aussi la fluoxétine, la paroxétine et la fluvoxamine [87]. Elles montrent une efficacité le plus souvent significative. La clomipramine, un antidépresseur tricyclique, est également considérée comme plus efficace que le placebo avec des avis divergents concernant une supériorité par rapport aux ISRS [91-96]. Le consensus est que l'efficacité n'est probablement pas comparable sur les mêmes patients, ce qui en fait, en raison de ses effets indésirables, un traitement de seconde, voire troisième intention. Au total, les thérapies sont toujours à mettre en place et le traitement peut être associé en cas de sévérité ou de résistance [97]. À noter que les doses doivent être élevées. En France, la sertraline a l'AMM à partir de 6 ans dans cette indication, la fluoxétine et la fluvoxamine à partir de 8 ans.

Dépression

La dépression de l'enfant est une pathologie dramatiquement négligée. Touchant 2 % des enfants, et 4 % des adolescents, encore trop de praticiens hésitent à poser le diagnostic parlant de « déprime » ou de « mauvaise passe ». C'est regrettable dans la mesure où l'impact de la dépression est très important dans son retentissement, en particulier scolaire, mais aussi car l'évolution vers des tentatives de suicide ou des suicides n'est pas rare et doit être prise en compte et en charge. De plus, le risque de chronicisation est majeur. Il faut donc diagnostiquer et traiter les dépressions de l'enfant et de l'adolescent.

Dans la dépression, des travaux récents, résumés par l'excellente méta-analyse de Cipriani [98] (à lire avec son commentaire [99]), laissent entendre une efficacité modérée des antidépresseurs. La fluoxétine, traitement ayant « la meilleure » efficacité, montre une différence moyenne standardisée de -0,51 quand la sertraline (beaucoup utilisée en France dans l'indication de dépression, à tort) ne montre que -0,24, l'escitalopram se situant en dessous à -0,17. L'importance des écarts-types (de -0,03 à -0,99 pour la fluoxétine) fait dire aux auteurs que la fluoxétine est le seul antidépresseur plus efficace que le placebo. La difficulté de l'analyse de la littérature est liée à plusieurs éléments, mais surtout à la durée parfois courte des essais (6 à 12 semaines) ; à l'exception notable de l'étude Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS), qui est naturaliste mais ne compare que la fluoxétine à une TCC et un placebo [100, 101]. TADS suggère que le traitement combiné (TCC + fluoxétine) est supérieur dans les premières semaines, mais que la TCC seule rejoint le groupe fluoxétine seule à 18 semaines, et le groupe recevant le traitement combiné à 32 semaines. Les auteurs concluent que l'intérêt d'un traitement médicamenteux, par rapport à la TCC seule, est la rapidité d'action. L'escitalopram bénéficie d'un niveau de preuve acceptable et d'une AMM aux États-Unis à partir de 12 ans.

La question du risque suicidaire chez les enfants et les adolescents sous antidépresseurs, qui a fait l'objet d'une polémique importante et d'alertes des différentes agences du médicament, est complexe et ne peut être tranchée sans contextualisation. En 2004, la FDA, suivie par l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (européenne) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a imposé le plus haut niveau d'alerte sur les boîtes d'antidépresseur concernant le risque suicidaire chez les enfants et les adolescents dans un contexte, outre-Atlantique, d'augmentation massive des prescriptions. Des études contradictoires ont été publiées jusqu'à la méta-analyse de référence de Tarek Hammad en 2006 regroupant 23 études industrielles et l'étude TADS [102]. Dans ce travail, les risques relatifs (RR) pour les effets suicidaires s'échelonnent entre 0,92 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,53-3,5) pour les essais fluoxétine conduits par l'industrie et 4,97 (IC 95 % : 1,09-22,72) pour la venlafaxine. Pour l'ensemble des études, le RR est de 1,95 (IC 95 % : 1,28-2,98). Aucun suicide n'est retrouvé. Depuis ce travail, plusieurs éléments et travaux sont venus compléter et parfois nuancer ces résultats [103-105]. Par ailleurs, il est important de prendre en compte plusieurs autres éléments. D'une part, le risque suicidaire sous antidépresseur est connu depuis l'introduction de ces traitements (les tricycliques) et serait lié principalement à la

levée de l'inhibition. Cette notion classique a pu être négligée au fil du temps, et en particulier, à l'arrivée des ISRS. Ensuite, l'étude d'Hammad et les suivantes montrent une augmentation des idées, voire des tentatives de suicide mais pas d'augmentation du risque de suicide. Dans l'indication stricte d'anxiété non-TOC, la méta-analyse de Shawn ne montre pas d'augmentation significative du risque d'idée suicidaire ou de suicide [85]. Enfin, depuis 2004, la prescription d'antidépresseur, et même le diagnostic de dépression, est moins fréquente (sous-diagnostic ?). En revanche, le nombre de suicides, qui baissait depuis 20 ans, est reparti à la hausse [106].

Au total, il semble que l'attitude prudente pourrait se résumer ainsi. Si la psychothérapie est la première ligne de traitement chez l'enfant et chez l'adolescent, il ne faut pas, en cas de dépression résistante ou sévère, s'interdire un antidépresseur. Celui-ci devant être la fluoxétine uniquement. Il faut surveiller le risque suicidaire ainsi que les autres effets indésirables, surtout dans les trois premiers mois de traitement, chez les adolescents et en cas de non-efficacité du traitement (qui sont les trois facteurs de risque identifiés). En cas d'échec, d'autres produits sont justifiables sans qu'il soit clairement certain de pouvoir faire de hiérarchie, cependant l'escitalopram est une option raisonnable comme la sertraline, avant d'essayer d'autres classes d'antidépresseurs.

■ Stimulants

Le méthylphénidate est un traitement amphétamine-like de type stimulant du système nerveux central. C'est le traitement médicamenteux principal du trouble de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH). Le taux de prescription du méthylphénidate est un élément de polémique dans le monde et en France en particulier. En France, considéré comme un stupéfiant, il bénéficie de règles de prescription très restrictives (28 j, date de délivrance notée sur l'ordonnance ainsi que nom de la pharmacie) et d'une surveillance précise des pouvoirs publics. Les taux de prescription en France sont de 0,18 à 0,22 % des moins de 18 ans [1] ; ils sont en revanche beaucoup plus importants dans les autres pays d'Europe avec 3,9 % en Hollande, 2,2 % en Allemagne et 0,5 % au Royaume-Uni, comparés à celui de 3,7 % aux États-Unis (chiffre de 2014 [107]). Il est donc inexact de dire que nous prescrivons trop de méthylphénidate en France, surtout si l'on met se chiffre en regard de la prévalence du TDAH, autour de 3 à 4 % de la population générale.

Nous ne disposons, en France, que du méthylphénidate alors qu'il existe d'autres produits en Europe et aux États-Unis, soit des stimulants non-méthylphénidate comme le sulfate de dexamphétamine ou de dimésylate, de lisdexamphétamine, soit des produits non stimulants comme l'atomoxétine, un inhibiteur présynaptique du transporteur de la norépinéphrine, ou encore des agonistes des récepteurs alpha2 adrénergiques centraux comme la guanfacine. Le méthylphénidate que nous avons en France est connu depuis les années 1930, et si l'idée de donner un traitement stimulant à des enfants déjà « agités » a pu paraître paradoxale, l'efficacité du traitement et une compréhension psychologique du trouble, comme avant tout un trouble attentionnel nécessitant un soutien de la vigilance et de l'attention, associées aux travaux mettant en avant un trouble de la régulation dopaminergique (motivation, renforcement, sélection de la réponse) et noradrénergique (attention sélective, filtre) ont permis de mieux comprendre le mode d'action de ce produit au niveau des zones cérébrales frontales. Nous disposons de plusieurs produits, se distinguant par leur durée d'action liée principalement à leur composition, mélange de méthylphénidate et de méthylphénidate à durée prolongée. Si le méthylphénidate seul a une durée d'action d'environ quatre heures, les formes prolongées (qu'elles soient 100 % ou des combinaisons) peuvent atteindre 8 heures (Quasym®, Medikinet®) à 12 heures (Concerta®), ce qui est très utile pour éviter une prise sur le temps scolaire.

La question des effets indésirables est, elle aussi, l'objet de polémique qu'une méta-analyse récente regroupant tous les spécialistes de la question devrait permettre de diminuer [108]. Le méthylphénidate est le traitement le plus efficace sur les symptômes du TDAH, il est donc à ce jour plus efficace que les autres

traitements dont nous ne disposons pas en France (ils pourraient avoir un intérêt en deuxième intention en revanche).

Concernant la tolérance, on sait que les effets indésirables sont :

- des céphalées, en général précoces et transitoires, nécessitant une adaptation de posologie en cas de persistance ;
- des maux de ventre ;
- une diminution de l'appétit en raison des effets anorexigènes du méthylphénidate qui imposent donc de surveiller la courbe de poids ;
- des troubles du sommeil qui font que l'on ne prescrit pas habituellement du méthylphénidate après 17 heures ;
- un possible effet sur la croissance imposant là aussi une courbe de taille et poids.

Concernant l'effet sur la croissance, les études sont très contradictoires, allant de 2 à 3 cm (mais rattrapés à l'arrêt du traitement) à aucun effet. Les études concluent généralement que chez l'adulte on ne retrouve pas d'effet sur le poids et que lorsqu'il est présent, il pourrait être en lien avec la perte d'appétit [109-111]. Le retard de puberté pourrait être en cause ; il a été montré chez l'animal [110] mais pas encore chez l'homme. Il existe un effet rebond à l'arrêt du traitement, car celui-ci n'est que suspensif et ne traite pas réellement le TDAH. L'arrêt du méthylphénidate peut être associé à une augmentation de l'anxiété, des insomnies et des syndromes dépressifs [112]. De fait, la question pratique est souvent celle de l'arrêt du traitement, et il est essentiel que le prescripteur initial s'engage pour la durée du traitement jusqu'à son arrêt définitif. Afin d'estimer le comportement de l'enfant sans traitement, différentes stratégies existent. Soit on arrête le traitement pendant les fins de semaine, soit pendant une partie des vacances. L'inconvénient est que cela peut être difficile pour les parents et pour l'enfant, mais aussi que ces périodes, hors pression scolaire, sont moins informatives aussi. Une autre possibilité est de prévoir des périodes d'arrêt sur les fins d'année scolaire (juin) afin d'observer la réaction de l'enfant en situation. Bien que nous ne disposions que de très peu d'études de prévalence sur l'utilisation à long terme sous forme de dépendance du traitement [112], les journaux s'en font régulièrement écho. L'augmentation des prescriptions, en particulier aux États-Unis, où le niveau de prescription est 15 à 20 fois supérieur à celui de la France, est un phénomène de santé publique [113]. L'utilisation non médicale du méthylphénidate (comme drogue) est aussi pointée du doigt dans les pays forts prescripteurs [114]. La question des addictions est importante et il est bien connu que le TDAH est un facteur de risque d'évolution vers une addiction par lui-même, que cela soit le tabac, l'alcool, le cannabis ou encore la cocaïne [115].

Notons également que l'association d'un traitement par méthylphénidate avec un antipsychotique est possible en cas de comorbidité avec un trouble des conduites ou une irritabilité importante [116]. Bien tolérée, l'association nécessite une surveillance accrue, en particulier des effets cardiaques et métaboliques [117, 118]. Cette association s'appuie sur l'hypothèse d'un dérèglement dopaminergique dans le TDAH.

Au plan dosage, les posologies vont de 0,5 à 1,5 mg/kg, à atteindre progressivement en quelques jours. On peut prescrire directement des formes à libération prolongée, ou bien essayer quelques matins (la durée d'action étant 3-4 h) la forme classique. L'effet général est rapide, poursuivre au-delà d'un mois à bonne dose sans effet n'est pas conseillé (Tableau 2).

■ Thymorégulateurs

Les thymorégulateurs sont avant tout un traitement des troubles bipolaires. Il en existe plusieurs : le valproate de sodium et ses dérivés, le topiramate, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la lamotrigine et bien sûr le lithium.

Leur utilisation est délicate en raison des effets secondaires. Les effets indésirables du valproate et de ses dérivés sont les prises de poids et les atteintes hépatiques principalement. C'est surtout le risque tératogène, connu depuis toujours mais dont les médias se sont récemment fait écho, qui doit être pris en compte. Avec des malformations congénitales et des troubles du développement (chez plus d'un tiers des patients), il est désormais non recom-

Tableau 2.

Différents types de méthylphénidate proposés en France en 2019 (source Vidal®).

Nom commercial	Durée d'action	Dosages proposés en mg
Ritaline®	3-4 h	10
Ritaline® LP	7-8 h	10, 20, 30
Concerta®	12 h	18, 36, 54
Quasym®	7-8 h	10, 20, 30
Medikinet®	7-8 h	5, 10, 20, 30, 40

mandé de donner ces produits aux jeunes filles, même avec une contraception (ANSM). La prescription est toujours possible en cas de résistance ou d'échec des autres options thérapeutiques. La carbamazépine doit être utilisée avec précaution en raison de son effet inducteur enzymatique. Le topiramate présente un risque d'hallucinations acoustico-verbales et d'augmentation de l'ammoniémie.

Dans cette indication, le lithium est le traitement de référence chez l'adulte et un traitement de deuxième intention chez l'adolescent bipolaire, présentant même dans cette indication un effet protecteur vis-à-vis du suicide [119, 120]. Le lithium présente une étroite fenêtre thérapeutique, et il faut donc le doser pour vérifier que le taux sanguin soit compris entre 0,6 et 1,2 mEq/l pour le traitement d'un épisode maniaque à l'adolescence. L'enjeu est thérapeutique mais aussi toxique avec un risque rénal et neurologique en cas de surdosage. Il est fortement recommandé de connaître et d'apprendre aux patients et à son entourage les signes de surdosage que sont les tremblements, les troubles de l'élocution, la démarche instable, les vomissements, etc. Au plan des effets indésirables, on retrouve des céphalées dans un tiers des cas, et pour 20 % des patients des vomissements [119, 120]. On retrouve aussi sédation, ralentissement (25 %), acné (10 %), prise de poids, tremblements (20 %), énurésie (17 %), irritabilité (20 %), dysfonctionnement rénal (avec cependant pas de modification de la clairance de la créatinine après 24 semaines de traitement par lithium) [121] et dysfonctionnement thyroïdien (hypothyroïdie subclinique). Il est donc important de surveiller le traitement (bilan avant et pendant). Dans l'ensemble, une surveillance stricte et un bon encadrement médical et familial permettent de gérer le traitement par lithium mais l'importance des risques impose une évaluation précise du rapport bénéfices/risques attendus.

Le valproate de sodium (Dépakine®) et ses dérivés ne sont pas recommandés, ni en France ni à l'étranger, pour le traitement du trouble bipolaire avant l'âge adulte (alors qu'ils le sont encore chez l'adulte malgré la place importante prise par les antipsychotiques de deuxième génération). Les études d'efficacité concernant les thymorégulateurs dans cette indication sont rares, mais ne montrent d'ailleurs pas d'efficacité supérieure des autres produits (valproate, divalproate) sur le lithium [122]. Contre placebo, il n'existe aucune étude contrôlée pour le valproate et ses dérivés qui ne sont donc pas recommandée en monothérapie. Le topiramate bénéficie d'une seule étude ouverte montrant une efficacité en monothérapie dont les résultats doivent être à confirmer [123]. Les études de comparaison dans l'état maniaque, évaluant lithium à antipsychotiques de deuxième génération, ne montrent jamais l'efficacité du lithium, confirmant que le traitement de première intention reste un antipsychotique [124, 125].

Le lithium semble être moins efficace dans les phases maniaques [126] que lors de la prophylaxie pour contrôler les rechutes [121].

La question des combinaisons de traitements est intéressante. C'est clairement une option ; elle concerne l'association divalproate/quétiapine et la rispéridone avec le lithium, mais des études ouvertes ont aussi suggéré d'associer le lithium au divalproate [127-130]. Le topiramate a aussi été essayé et présente une alternative séduisante en association [131].

La FDA autorise la prescription des sels de lithium dans le traitement des troubles bipolaires chez les adolescents âgés de plus de 7 ans. En France cependant, les sels de lithium sont autorisés dans l'indication des troubles bipolaires à partir de 16 ans uniquement. Aucune autre molécule thymorégulatrice n'a l'AMM dans

cette indication chez le sujet jeune. Au total on peut prescrire un thymorégulateur soit en deuxième intention, lorsqu'il s'agit du lithium, soit même en association pour le valproate avec un antipsychotique de deuxième génération en cas de résistance au traitement, mais la monothérapie avec un thymorégulateur n'est pas plus efficace que l'antipsychotique.

L'utilisation des thymorégulateurs dans les troubles du spectre autistique apparaît comme une idée séduisante. En effet, ces traitements sont des anti-épileptiques et nombre de patients avec autisme présentent une épilepsie. Il n'existe pas vraiment d'étude sur ce thème, ce qui est surprenant, mais une série de cas suggérant une efficacité à la fois du lithium mais aussi du valproate [132-134]. Si des études sont indispensables dans ce domaine, on peut néanmoins considérer ce type de traitement possible en cas d'impasse thérapeutique.

■ Benzodiazépines

Les benzodiazépines ne bénéficient pas d'une bonne image chez l'enfant et l'adolescent. C'est pourtant un traitement reconnu et efficace dans le cas de catatonie. Si c'est une pathologie rare, elle doit être connue, car elle répond bien au traitement par benzodiazépines et elle est souvent associée à des pathologies organiques qu'il convient de rechercher. Les benzodiazépines, habituellement le lorazépam à forte dose, sont le traitement de référence et montrent une efficacité remarquable dans les cas de schizophrénies et de troubles du spectre autistique aussi [135-137].

Les benzodiazépines sont anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Elles sont agonistes de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et agissent sur le système limbique. Leur indication principale en pédiatrie est l'épilepsie. Et la littérature concernant leur efficacité en psychiatrie, dans l'anxiété en particulier, est particulièrement faible. Généralement, les auteurs s'accordent pour dire que ce sont de moins bons anxiolytiques que les ISRS [138, 139]. Leur effet est cependant plus rapide (en fonction de la benzodiazépine utilisée et de sa demi-vie) [138]. Sur le plan de la tolérance, on note parfois un effet sédatif important et surtout une difficulté à se concentrer qui a pu être responsable de difficultés de mémorisation, en particulier scolaire, et qui contribue à donner une mauvaise image de ces traitements en pédiatrie. Un autre point est souvent mis en avant pour ne pas les utiliser ; il concerne l'effet paradoxal de ces médicaments (une agitation parfois violente avec déréalisation). Des cas cliniques existent mais sont anciens, et il semble que cela soit plus fréquent chez les patients cérébrolésés [138]. C'est surtout le risque de dépendance qui est important et qui justifie pleinement les recommandations de l'ANSM d'une prescription limitée à 12 semaines, comprenant la période de réduction de la posologie qui doit être lente. La plupart des benzodiazépines (alprazolam, diazépam, bromazépam ou encore prazépam) ont une AMM en France pour l'anxiété sur des durées de traitement courtes.

Au total, ces médicaments, apparus dans les années 1960, font l'objet de mésusage et présentent un risque de dépendance. Dans le traitement de l'anxiété en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, il n'y a pas d'étude permettant de conclure à une efficacité contre placebo et supérieure aux antidépresseurs. Cependant, en raison de leur rapidité d'action, et dans un cadre contrôlé, ils peuvent présenter une alternative lors de crises anxieuses résistantes.

■ Mélatonine

Les troubles du sommeil sont fréquents dans les TSA, entre 60 et 80 % des sujets. L'insomnie est définie par un retard de sommeil de plus de 30 minutes et/ou de multiples réveils dans la nuit. Ces troubles sont étroitement liés au comportement dans la journée (même si ce n'est pas le seul facteur). C'est donc un enjeu important de la prise en charge, d'autant que cela est également perturbant pour la famille. Il existe plusieurs explications incluant une architecture pathologique du sommeil, en lien avec des anomalies génétiques, une dysrégulation sensorielle, et une sécrétion inadéquate de mélatonine [140]. La mélatonine est une hormone

synthétisée dans la glande pinéale et active au noyau suprachiasmatique, l'horloge du cerveau. Sécrétée à la tombée du jour, elle est censée induire le sommeil. Le dérèglement de sa sécrétion est lié à des troubles du sommeil. C'est donc assez naturellement que la mélatonine est devenue une option thérapeutique en cas de trouble de l'endormissement, en particulier dans les TSA, même si le traitement n'est pas efficace chez tous les patients. Les études montrent une efficacité chez une majorité de patients à des doses moyennes entre 3 et 5 mg [140] ; récemment un travail d'envergure utilisant une mélatonine à libération prolongée à 2-5 mg a montré une efficacité (et une excellente tolérance) sur la durée de la nuit (avec plus de 1 h de sommeil en plus que les témoins) et dans le temps (sur 1 an) [141, 142]. De plus, il apparaît que la version à libération prolongée de la mélatonine a également une action sur le comportement dans la journée et, de fait, sur la qualité de vie des parents [143].

Au total, la mélatonine semble être un bon inducteur de sommeil dans les TSA ; en raison de sa demi-vie courte (40 min), on préfère la mélatonine à libération prolongée en cas de réveils nocturnes.

■ Conclusion

Les traitements médicamenteux ont une vraie place en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, même s'ils sont souvent à utiliser en deuxième intention. En effet, à cet âge, les mesures environnementales et les psychothérapies ont une grande efficacité. Par ailleurs, la prise en compte du contexte d'apparition des symptômes est essentielle. Enfin, il est indispensable de travailler l'acceptation et la compréhension des objectifs du traitement avec l'enfant et sa famille.

“ Points essentiels

- Les antidépresseurs sont le traitement de choix des troubles anxieux et des TOC.
- La dépression de l'enfant, comme celle de l'adolescent, est sous-diagnostiquée ; elle touche 2 % des enfants et 4 % des adolescents. Un seul traitement est efficace : la fluoxétine. Les psychothérapies sont le traitement de choix.
- Les stimulants, nous ne disposons en France que du méthylphénidate, sont peu prescrits en France, et sont efficaces dans le traitement de symptômes du TDAH.
- Prescrire des antipsychotiques impose une surveillance stricte des effets métaboliques selon un rythme défini.
- Les antipsychotiques de première génération, mal tolérés, doivent être utilisés le moins possible.
- Un traitement médicamenteux doit être compris et accepté par l'enfant et sa famille.

Déclaration de liens d'intérêts : honoraires de Shire, Otsuka et Actelion.



■ Références

- [1] Kovess V, Choppin S, Gao F, Pivette M, Husky M, Leray E. Psychotropic medication use in French children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:168-75.
- [2] Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, Deligne J, Carel D, Falissard BB. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009;9:72.
- [3] Bonnot O, Dufresne M, Herrera P, Michaud E, Pivette J, Chaslerie A, et al. Influence of socioeconomic status on antipsychotic prescriptions among youth in France. *BMC Psychiatry* 2017;17:82.

- 785 [4] Bayle FJ, Blanc O, De Chazeron I, Lesturgeon J, Lancon C, Caci H, et al. Pharmacological management of anxiety in patients suffering from schizophrenia. *Encephale* 2011;**37**(Suppl.1):S83–9. 786 787 862
- 788 [5] Bret P, Bret MC, Queuille E. Prescribing patterns of antipsychotics in 13 French psychiatric hospitals. *Encephale* 2009;**35**:129–38. 863 864 865
- 789 [6] Raschi E, Poluzzi E, Godman B, Koci A, Moretti U, Kalaba M, et al. Torsadogenic risk of antipsychotics: combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One* 2013;**8**:e81208. 866 867 868 869
- 793 [7] Khouri C, Lepelley M, Villier C, Bougerol T, Mallaret M. Le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. Cyamemazine (Tercian®): exploration of extrapyramidal syndrome cases contained in the French pharmacovigilance database. *Thérapie* 2017;**72**: 345–50. 870 871 872
- 798 [8] Hode Y, Reimold M, Demazières A, Reischl G, Bayle F, Nuss P, et al. A positron emission tomography (PET) study of cerebral dopamine D₂ and serotonin 5-HT_{2A} receptor occupancy in patients treated with cyamemazine (Tercian®). *Psychopharmacology* 2005;**180**:377–84. 873 874 875
- 802 [9] Hode Y, Benyamina A, Arbus C, Reimold M. Active cyamemazine metabolites in patients treated with cyamemazine (Tercian®): influence on cerebral dopamine D₂ and serotonin 5-HT (2A) receptor occupancy as measured by positron emission tomography (PET). *Psychopharmacology* 2011;**217**:315–21. 876 877 878
- 807 [10] Bourin M, Nic Dhonnchadha BA, Claude Colombel M, Dib M, Hascoet M. Cyamemazine as an anxiolytic drug on the elevated plus maze and light/dark paradigm in mice. *Behav Brain Res* 2001;**124**:87–95. 879 880 881 882
- 810 [11] Alvarez-Guerra M, d'Alche-Biree F, Wolf WA, Vargas F, Dib M. G.aray RP 5-HT₃- and 5-HT_{2C}-antagonist properties of cyamemazine: significance for its clinical anxiolytic activity. *Psychopharmacology* 2000;**147**:412–7. 883 884 885 886
- 814 [12] Bonnot O, Cohen D. Les schizophrénies à début précoce. In: Danion-Grillat A, Bursztejn C, editors. *Psychiatrie de l'enfant*. Paris: Lavoisier; 2011. p. 270–9. 887 888 889 890
- 817 [13] Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res* 2005;**80**:9–18. 891 892 893 894
- 821 [14] Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry* 2009;**194**:158–64. 895 896 897 898
- 824 [15] Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;**165**:1432–41. 899 900 901 902
- 828 [16] Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougale 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* 2009;**48**:60–70. 903 904 905 906
- 832 [17] Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008;**165**:1420–31. 907 908 909 910
- 836 [18] Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and “high-dose” olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry* 2008;**63**:524–9. 911 912 913 914
- 841 [19] Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, et al. A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;**18**:317–26. 915 916 917 918
- 845 [20] Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhaver MD, Quiroz JA, Kushner SF. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;**19**:611–21. 919 920 921 922
- 849 [21] Pagsberg AK, Jeppesen P, Klauber DG, Jensen KG, Ruda D, Stentebjerg-Olesen M, et al. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *Lancet Psychiatry* 2017;**4**:605–18. 923 924 925 926
- 854 [22] Kasoff LI, Ahn K, Gochman P, Broadnax DD, Rapoport JL. Strong treatment response and high maintenance rates of clozapine in childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;**26**:428–35. 927 928 929 930
- 858 [23] Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006;**63**:721–30. 931 932 933 934 935 936 937 938
- [24] Thummler S, Dor E, David R, Leali G, Battista M, David A, et al. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: functional abnormalities of cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry* 2018;**9**:2. 862 863 864 865
- [25] Findling RL, Stepanova E, Youngstrom EA, Young AS. Progress in diagnosis and treatment of bipolar disorder among children and adolescents: an international perspective. *Evid Based Ment Health* 2018;**21**:177–81. 866 867 868 869
- [26] Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;**72**:1250–6. 870 871 872
- [27] Carlson GA. Treating the childhood bipolar controversy: a tale of two children. *Am J Psychiatry* 2009;**166**:18–24. 873 874 875
- [28] Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;**70**:1441–51. 876 877 878
- [29] Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, Yorks DM, Petty CR, Wozniak JR, et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;**50**:749–62, e39. 879 880 881 882
- [30] 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* 2009;**11**:687–700. 883 884 885 886
- [31] Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, et al. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;**12**:593–605. 887 888 889 890
- [32] 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* 2007;**164**:1547–56. 891 892 893 894
- [33] Tramontina S, Zeni CP, Ketzler CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2009;**70**:756–64. 895 896 897 898
- [34] Wozniak J, Mick E, Waxmonsky J, Kotarski M, Hantsoo L, Biederman J. Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;**19**:539–45. 899 900 901 902
- [35] Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 2002;**159**:1337–46. 903 904 905 906
- [36] Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A, et al. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;**41**:1026–36. 907 908 909 910
- [37] 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* 2009;**48**:1110–9. 911 912 913 914
- [38] 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* 2009;**124**: 1533–40. 915 916 917 918
- [39] Kent JM, Hough D, Singh J, Karcher K, Pandina G. An open-label extension study of the safety and efficacy of risperidone in children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;**23**:676–86. 919 920 921 922
- [40] Kent JM, Kushner S, Ning X, Karcher K, Ness S, Aman M, et al. Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord* 2013;**43**:1773–83. 923 924 925 926
- [41] Akhondzadeh S, Tajdar H, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Shabstari OL, et al. A double-blind placebo controlled trial of piracetam added to risperidone in patients with autistic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2008;**39**:237–45. 927 928 929 930
- [42] Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004;**114**:e634–41. 931 932 933 934
- [43] Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;**34**:1269–72. 935 936 937 938

- 939 [44] McQuire C, Hassiotis A, Harrison B, Pilling S. Pharmacological
940 interventions for challenging behaviour in children with intellectual
941 disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*
942 2015;**15**:303.
- 943 [45] Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A head-to-head comparison
944 of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders,
945 a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev*
946 2014;**45**:185–92.
- 947 [46] Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism:
948 randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol*
949 2006;**21**:450–5.
- 950 [47] Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams
951 M, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum
952 disorders: an investigation of safety and efficacy. *J Child Adolesc*
953 *Psychopharmacol* 2006;**16**:575–87.
- 954 [48] McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG,
955 et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral prob-
956 lems. *N Engl J Med* 2002;**347**:314–21.
- 957 [49] Findling RL, Aman MG, Eerdeken M, Derivan A, Lyons B.
958 Long-term, open-label study of risperidone in children with severe dis-
959 ruptive behaviors and below-average IQ. *Am J Psychiatry* 2004;**161**:
960 677–84.
- 961 [50] Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, Van Dongen
962 S. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and sub-
963 average intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am*
964 *Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;**44**:64–72.
- 965 [51] Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of devel-
966 opment on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child*
967 *Adolesc Psychiatry* 2002;**41**:1439–46.
- 968 [52] Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani
969 A, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in
970 children and adolescents with schizophrenia: a network meta-analysis.
971 *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;**28**:659–74.
- 972 [53] Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA.
973 Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an
974 open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;**40**:
975 887–94.
- 976 [54] Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V,
977 et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monothe-
978 rapy in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc*
979 *Psychopharmacol* 2001;**11**:239–50.
- 980 [55] Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinon L, Gal
981 G, et al. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in
982 adolescent patients: a comparative prospective study. *J Am Acad Child*
983 *Adolesc Psychiatry* 2002;**41**:337–43.
- 984 [56] Grothe DR, Calis KA, Jacobsen L, Kumra S, DeVane CL, Rapoport JL,
985 et al. Olanzapine pharmacokinetics in pediatric and adolescent inpa-
986 tients with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*
987 2000;**20**:220–5.
- 988 [57] Keltner NL. Biological perspectives. Metabolic syndrome: schi-
989 zophrenia and atypical antipsychotics. *Perspect Psychiatr Care*
990 2006;**42**:204–7.
- 991 [58] Kelly DL, Conley RR, Love RC, Horn DS, Ushchak CM. Weight gain
992 in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics
993 over six months. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;**8**:151–9.
- 994 [59] Martin A, Landau J, Leebens P, Ulizio K, Cicchetti D, Scahill L,
995 et al. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a
996 retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;**10**:
997 259–68.
- 998 [60] Findling RL. Atypical antipsychotic treatment of disruptive behav-
999 ior disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*
1000 2008;**69**(Suppl.4):9–14.
- 1001 [61] Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, et al. Weight
1002 gain associated with increased food intake and low habitual activity
1003 levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzap-
1004 ine. *Am J Psychiatry* 2002;**159**:1055–7.
- 1005 [62] Ehret M, Goethe J, Lanosa M, Coleman CI. The effect of metformin
1006 on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving
1007 atypical antipsychotic agents: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*
1008 2010;**71**:1286–92.
- 1009 [63] de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wan-
1010 niarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment
1011 of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-
1012 analysis. *BMC Psychiatry* 2016;**16**:341.
- 1013 [64] Shin L, Bregman H, Breeze JL, Noyes N, Frazier JA. Metformin for
1014 weight control in pediatric patients on atypical antipsychotic medica-
1015 tion. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;**19**:275–9.
- [65] Anagnostou E, Aman MG, Handen BL, Sanders KB, Shui A, Holl-
way JA, et al. Metformin for treatment of overweight induced by
atypical antipsychotic medication in young people with autism spec-
trum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;**73**:
928–37.
- [66] Langer G, Sachar EJ, Gruen PH, Halpern FS. Human prolactin res-
ponses to neuroleptic drugs correlate with antischizophrenic potency.
Nature 1977;**266**:639–40.
- [67] Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley
Jr C, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone
in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin*
Psychopharmacol 1997;**17**:407–18.
- [68] Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK, Bobb AJ, Spencer EP, Clasen
LS, et al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: eval-
uation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *J Am*
Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;**46**:1349–56.
- [69] Sikich L. Efficacy of atypical antipsychotics in early-onset schizophre-
nia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;**69**(Suppl.4):
21–5.
- [70] Raffin M, Bonnot O, Giannitelli M, Xavier J, Bodeau N, Bibrac B,
et al. Hormonal risk factors for osteoporosis: different profile among
antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018 [Epub ahead
of print].
- [71] Holzer L, Eap CB. Risperidone-induced symptomatic hyperprolacti-
naemia in adolescents. *J Clin Psychopharmacol* 2006;**26**:167–71.
- [72] van Kooten M, Arends J, Cohen D. Preliminary report: a naturalistic
study of the effect of aripiprazole addition on risperidone-related hyper-
prolactinemia in patients treated with risperidone long-acting injection.
J Clin Psychopharmacol 2011;**31**:126–8.
- [73] Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with
a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;**190**:129–34.
- [74] Bonnot O, Inaoui R, Lloret C, Cohen D. Surveillance of metabolic
syndrome, hyperprolactinemia and cardiac side effects in children and
adolescent treated with antipsychotic. Actuality and recommendations.
Neuropsychiatr Enf Adolesc 2009 ; article in press : available online :
doi:10.1016/j.neurenf.2009.09.004.
- [75] Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viard M, Bodeau N, Coussieux F, Cohen
D. Children and adolescents with severe mental illness need vitamin
D supplementation regardless of disease or treatment. *J Child Adolesc*
Psychopharmacol 2011;**21**:157–61.
- [76] Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects
of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a
Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;**32**:309–16.
- [77] Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann
P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in
pharmacovigilance. *Drug Saf* 2006;**29**:735–68.
- [78] Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen
HU. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk
of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods*
Psychiatr Res 2012;**21**:169–84.
- [79] Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M,
et al. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am*
Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;**42**:415–23.
- [80] Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wetherhold E, Carpenter DJ, Perera
P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled
trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety
disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;**61**:1153–62.
- [81] Walkup JT, RUPP The Research Unit on Pediatric Psychophar-
macology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment
of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med*
2001;**344**:1279–85.
- [82] Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sher-
rill JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination
in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;**359**:2753–66.
- [83] March JS, Entusah AR, Rynn M, Albano AM, Tourian KA. A rando-
mized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in pediatric
social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2007;**62**:1149–54.
- [84] Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertra-
line in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am*
J Psychiatry 2001;**158**:2008–14.
- [85] Strawn JR, Welge JA, Wehry AM, Keeshin B, Rynn MA. Efficacy and
tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: a syste-
matic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 2015;**32**:149–57.
- [86] 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 2015;**54**:283–93.

- [87] Skapinakis P, Caldwell D, Hollingworth W, Bryden P, Fineberg N, Salkovskis P, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults. *Health Technol Assess* 2016;**20**: 1–392.
- [88] March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998;**280**:1752–6.
- [89] Asbahr FR, Castillo AR, Ito LM, Latorre MR, Moreira MN, Lotufo-Neto F. Group cognitive-behavioral therapy versus sertraline for the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;**44**:1128–36.
- [90] Pediatric OCDTST. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:1969–76.
- [91] de Haan E, Hoogduin KA, Buitelaar JK, Keijsers GP. Behavior therapy versus clomipramine for the treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;**37**:1022–9.
- [92] DeVaugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, Cantwell D, Fontaine R, Greist JH, et al. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder—a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;**31**:45–9.
- [93] Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Seery W, Kilts C, Mellstrom B, et al. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985;**42**:977–83.
- [94] March JS. Review: clomipramine is more effective than SSRIs for paediatric obsessive compulsive disorder. *Evid Based Ment Health* 2004;**7**:50.
- [95] March JS, Johnston H, Jefferson JW, Kobak KA, Greist JH. Do subtle neurological impairments predict treatment resistance to clomipramine in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1990;**1**:133–40.
- [96] Varigonda AL, Jakubovski E, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: early treatment responses of selective serotonin reuptake inhibitors and clomipramine in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;**55**:851–9, e2.
- [97] Sanchez-Meca J, Rosa-Alcazar AI, Iniasta-Sepulveda M, Rosa-Alcazar A. Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2014;**28**:31–44.
- [98] 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* 2016;**388**:881–90.
- [99] Jureidini J. Antidepressants fail but no cause for therapeutic gloom. *Lancet* 2016;**388**:844–5.
- [100] March JS, Vitiello B. Clinical messages from the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Am J Psychiatry* 2009;**166**:1118–23.
- [101] March J, Silva S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al., Treatment for Adolescents With Depression Study. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): outcomes over 1 year of naturalistic follow-up. *Am J Psychiatry* 2009;**166**:1141–9.
- [102] Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2006;**26**:203–7.
- [103] Kamat MA, Edgar L, Niblock P, McDowell C, Kelly CB. Association between antidepressant prescribing and suicide rates in OECD countries: an ecological study. *Pharmacopsychiatry* 2014;**47**: 18–21.
- [104] Isacson G, Rich CL. Antidepressant drugs and the risk of suicide in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2014;**16**:115–22.
- [105] Devi S. Antidepressant-suicide link in children questioned. *Lancet* 2012;**379**:791.
- [106] Gusmao R, Quintao S, McDaid D, Arensman E, Van Audenhove C, Coffey C, et al. Antidepressant utilization and suicide in Europe: an Ecological Multi-National Study. *PLoS One* 2013;**8**: e66455.
- [107] Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, Hoffmann F. Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int* 2014;**111**:25–34.
- [108] 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* 2018;**5**:727–38.
- [109] McCarthy S, Neubert A, Man KKC, Banaschewski T, Buitelaar J, Carucci S, et al. Effects of long-term methylphenidate use on growth and blood pressure: results of the German health interview and examination survey for children and adolescents (KiGGS). *BMC Psychiatry* 2018;**18**:327.
- [110] Mattison DR, Plant TM, Lin HM, Chen HC, Chen JJ, Twaddle NC, et al. Pubertal delay in male nonhuman primates (*Macaca mulatta*) treated with methylphenidate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;**108**:16301–6.
- [111] Methylphenidate: growth retardation. *Prescrire Int* 2011;**20**(120): 238–9.
- [112] Ruggiero S, Rafaniello C, Bravaccio C, Grimaldi G, Granato R, Pascotto A, et al. Safety of attention-deficit/hyperactivity disorder medications in children: an intensive pharmacosurveillance monitoring study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;**22**:415–22.
- [113] Smith ME, Farah MJ. Are prescription stimulants “smart pills”? The epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. *Psychol Bull* 2011;**137**:717–41.
- [114] Weyandt LL, Marraccini ME, Gudmundsdottir BG, Zavras BM, Turcotte KD, Munro BA, et al. Misuse of prescription stimulants among college students: a review of the literature and implications for morphological and cognitive effects on brain functioning. *Exp Clin Psychopharmacol* 2013;**21**:385–407.
- [115] Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2011;**31**:328–41.
- [116] Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;**14**:11–28.
- [117] Kronenberger WG, Giauque AL, Lafata DE, Bohnstedt BN, Maxey LE, Dunn DW. Quetiapine addition in methylphenidate treatment-resistant adolescents with comorbid ADHD, conduct/oppositional-defiant disorder, and aggression: a prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;**17**:334–47.
- [118] Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M. Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;**46**:558–65.
- [119] Findling RL, McNamara NK, Pavuluri M, Frazier JA, Rynn M, Scheffer R, et al. Lithium for the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;**58**:287–96, e4.
- [120] Findling RL, Robb A, McNamara NK, Pavuluri MN, Kafantaris V, Scheffer R, et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Pediatrics* 2015;**136**: 885–94.
- [121] Findling RL, Kafantaris V, Pavuluri M, McNamara NK, Frazier JA, Sikich L, et al. Post-acute effectiveness of lithium in pediatric bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;**23**:80–90.
- [122] Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;**39**:713–20.
- [123] Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;**44**:539–47.
- [124] 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* 2012;**69**:515–28.
- [125] Vitiello B, Riddle MA, Yenokyan G, Axelson DA, Wagner KD, Joshi P, et al. Treatment moderators and predictors of outcome in the Treatment of Early Age Mania (TEAM) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;**51**:867–78.
- [126] Duffy A, Heffer N, Goodday SM, Weir A, Patten S, Malhi GS, et al. Efficacy and tolerability of lithium for the treatment of acute mania in children with bipolar disorder: a systematic review. A report from the ISBD-IGSLi joint task force on lithium treatment. *Bipolar Disord* 2018;**20**:583–93.

- 1247 [127] Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A
1248 double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as
1249 adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc*
1250 *Psychiatry* 2002;**41**:1216–23.
- 1251 [128] Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Branicky LA, Deme-
1252 ter CA, Schulz SC. A prospective, open-label trial of olanzapine in
1253 adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*
1254 2003;**42**:170–5.
- 1255 [129] Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Jani-
1256 cak PG. Open-label prospective trial of risperidone in combination
1257 with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord*
1258 2004;**82**(Suppl.1):S103–11.
- 1259 [130] Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson GA, Naylor MW, Jani-
1260 cak PG. A one-year open-label trial of risperidone augmentation in
1261 lithium nonresponder youth with preschool-onset bipolar disorder. *J*
1262 *Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;**16**:336–50.
- 1263 [131] Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Warner J, Rofey D, Stanford
1264 K, et al. Adjunctive topiramate in hospitalized children and ado-
1265 lescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*
1266 2005;**15**:931–7.
- 1267 [132] Canitano R. Mood stabilizers in children and adolescents with autism
1268 spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol* 2015;**38**:177–82.
- 1269 [133] Serret S, Thummler S, Dor E, Vesperini S, Santos A, Askenazy F.
1270 Lithium as a rescue therapy for regression and catatonia features in
1271 two SHANK3 patients with autism spectrum disorder: case reports.
1272 *BMC Psychiatry* 2015;**15**:107.
- 1273 [134] Siegel M, Beresford CA, Bunker M, Verdi M, Vishnevetsky D, Karls-
1274 son C, et al. Preliminary investigation of lithium for mood disorder
1275 symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder.
1276 *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;**24**:399–402.
- [135] Benarous X, Raffin M, Ferrafiat V, Consoli A, Cohen D. Catato-
nia in children and adolescents: new perspectives. *Schizophr Res*
2018;**200**:56–67.
- [136] Raffin M, Zugaj-Bensaou L, Bodeau N, Milhiet V, Laurent C, Cohen
D, et al. Treatment use in a prospective naturalistic cohort of chil-
dren and adolescents with catatonia. *Eur Child Adolesc Psychiatry*
2015;**24**:441–9.
- [137] Wachtel LE. Treatment of catatonia in autism spectrum disorders. *Acta*
Psychiatr Scand 2019;**139**:46–55.
- [138] Birmaher B, Yelovich AK, Renaud J. Pharmacologic treatment for
children and adolescents with anxiety disorders. *Pediatr Clin North*
Am 1998;**45**:1187–204.
- [139] Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder in children and
adolescents. *BMJ Clin Evid* 2016.
- [140] Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, Sinko R, Connell J, Kerns C, et al.
Sleep in children with autism spectrum disorder. *Curr Psychiatry Rep*
2017;**19**:34.
- [141] Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Effi-
cacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia
in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc*
Psychiatry 2017;**56**:948–57, e4.
- [142] Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T, et al.
Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin
for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc*
Psychopharmacol 2018 [Epub ahead of print].
- [143] Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL,
Breddy J, et al. Pediatric prolonged-release melatonin for sleep
in children with autism spectrum disorder: impact on child behav-
ior and caregiver's quality of life. *J Autism Dev Disord* 2019;**49**:
3218–30.

1307 O. Bonnot (olivier.bonnot@chu-nantes.fr).

1308 F. Gollier-Briant.

1309 Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU de Nantes, Université de Nantes, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex 1,
1310 France.

1311 Toute référence à cet article doit porter la mention : Bonnot O, Gollier-Briant F. Traitements pharmacologiques chez l'enfant et chez l'adolescent. EMC - Psy-
1312 chiatry 2019;0(0):1-11 [Article 37-875-B-20].

1313
1314

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique