

Prescription et surveillance des médicaments psychotropes chez l'enfant et l'adolescent

Rédaction : V Vantalon, S Mouchet, MC Mouren - Relecture 2008 : JP Raynaud

Objectifs : Connaître chez l'enfant et l'adolescent les indications, les règles de prescription et de surveillance :

- des neuroleptiques
- des antidépresseurs
- des psychostimulants
- des thymorégulateurs
- des anxiolytiques et hypnotiques.

1. Neuroleptiques (ou antipsychotiques) chez l'enfant et l'adolescent

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

Indications des neuroleptiques chez l'enfant

Elles sont larges.

► Des indications purement symptomatiques et transitoires :

- états d'agitation aiguë non spécifiques
- et comportements agressifs ou troubles des conduites.

L'halopéridol (Haldol®) et la rispéridone (Risperdal®) ont fait l'objet d'études contrôlées contre placebo (Aman et al. 2002).

► Des indications spécifiques et reposant également sur des études contrôlées conduites en double aveugle contre placebo :

- Tics chroniques et syndrome de Gilles de la Tourette : halopéridol (Haldol®) et pimozide (Orap®) et neuroleptiques de nouvelle génération : sulpiride (Dogmatil®) et tiapride (Tiapridal®). L'efficacité de la rispéridone est estimée à 50% des cas dans des études ouvertes.
- Schizophrénie précoce : halopéridol (Haldol®) et loxapine (Loxapac®) avec un taux de réponse de 70% après 6 à 8 semaines de traitement, sur les symptômes productifs et dissociatifs. Mais aucune étude de suivi à long terme n'a été développée dans ce trouble.

Neuroleptiques de nouvelle génération : une possible efficacité de la rispéridone est argumentée par quelques études ouvertes et publications de cas.

- Schizophrénies résistantes (définies par l'échec de 2 traitements neuroleptiques conduits chacun à dose efficace durant au moins 3 mois) : la supériorité de la clozapine (Leponex®) sur l'halopéridol est relevée dans une étude contrôlée en double aveugle (Kumra et coll. 1996). Mais le nombre de sorties d'essai sous clozapine est important du fait d'effets indésirables invalidants.
- Troubles autistiques, où les comportements d'automutilations, d'agitation et d'agressivité ont été l'une des premières indications des neuroleptiques conventionnels (surtout l'halopéridol), argumentée par plusieurs études contrôlées contre placebo. Les neuroleptiques de nouvelle génération, avec de petites doses de rispéridone, ont fait la preuve de leur efficacité dans des études contrôlées conduites dans cette indication (McCracken et al. 2002).

Règles de prescription et de surveillance

En France, seuls certains neuroleptiques conventionnels ont l'AMM pour les moins de 15 ans.

Parmi les neuroleptiques atypiques, seuls le sulpiride et le tiapride disposent d'une AMM chez l'enfant (Tableau I).

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

Contre-indications relatives des neuroleptiques :

Elles sont liées aux effets secondaires de certains produits: antécédent d'agranulocytose toxique, hypersensibilité connue au produit, grossesse, porphyrie.

Certaines molécules ont des **contre-indications supplémentaires particulières**:

- phéochromocytome pour les benzamides,
- bradycardie et hypokaliémie pour le sultopride,
- insuffisances hépatiques ou rénales graves pour le zuclopenthixol,
- préexistence d'un allongement de l'espace QT ou d'une arythmie ventriculaire pour le pimozide.

- La clozapine est également contre-indiquée dans les antécédents de granulopénie, d'agranulocytose iatrogène, d'hémopathie et d'affection hépatique ou rénale sévère.

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

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

Effets secondaires plus exceptionnels :

- Réactions immuno-allergiques avec rashes cutanés, hépatites cytolytiques, agranulocytose, surtout avec la clozapine.

- Certains effets cardiotoxiques, potentiellement graves, décrits sous le terme de syndrome du QT long, chez des patients traités par neuroleptiques et notamment par thioridazine (Melleril®). La prescription jusqu'alors fréquente de la thioridazine chez l'enfant doit être réévaluée et impose des règles étroites de surveillance cardio-vasculaire et ECG.

- Syndrome malin des neuroleptiques : il a été décrit chez l'enfant, avec l'ensemble des neuroleptiques conventionnels et impose la recherche étiologique de toute fièvre.

Règles de surveillance pour les neuroleptiques disposant d'une AMM chez l'enfant :

Peu de particularités par rapport à l'adulte.

- Avant traitement :

Examen clinique comprenant la mesure du poids, de la taille, du pouls, de la tension artérielle et l'inventaire des tics et mouvements anormaux préexistants.

Bilan hépato-cellulaire, numération formule sanguine, électrocardiogramme et dosage initial des CPK sont également recommandés.

- Après mise en route du traitement :

Surveiller l'apparition de mouvements anormaux, le pouls et la tension artérielle.

NFS, bilan hépato-cellulaire et dosage des CPK sont recommandés tous les 6 mois.

Un ECG doit accompagner toute modification de posologie, notamment avec la thioridazine (Rosenberg et coll. 1994).

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

| Produit | Présentation autorisée | Posologie enfant | Indications pour l'enfant |
|--------------------------------|---|---|--|
| Phénothiazines | | | |
| Chlorpromazine [Largactil®] | > 3 ans : Sol. 4%, > 6 ans : cp 25, 100mg | > 3 ans: 1 à 5 mg/kg/j en 2-3 prises | Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité |
| Lévomépromazine [Nozinan®] | > 3 ans : Sol. 4%, > 6 ans : cp 2mg | > 3 ans: 0,5-2mg/kg/j | Traitement symptomatique de l'anxiété en cas d'inefficacité des thérapeutiques habituelles |
| Cyamémazine [Tercian®] | > 3 ans : Sol. 4%, > 6 ans: cp 25, 100mg | > 3 ans: 1-4 mg/kg/j | Tr. graves du comportement avec agitation et agressivité |
| Thioridazine [Melleril®] | > 3 ans : Sol. 2 mg/ml > 6 ans : cp 10mg | > 3 ans: 0,5-3mg/kg/j | Tr. graves du comportement, ++ avec syndrome autistique |
| Propériciazine [Neuleptil®] | > 3 ans : Sol. 1% et 4% | > 3 ans: 0,1-0,5 mg/kg/j | Tr. graves du comportement avec agitation et agressivité |
| Thioxanthènes | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Flupentixol [Fluanxol ®] | > 5 ans: Sol. 4% | > 5 ans: dose initiale 2-5 mg/j; dose moyenne: 25mg/j | Psychoses aiguës et chroniques des états d'excitation et d'agitation psychomotrice |
| Butyrophénones | | | |
| Pipampérone [Dipipéron®] | > 5 ans: Sol. 4% | 10 mg/an d'âge/j ; dose initiale:10 mg/j soit 5 gtes/j, paliers de 10mg/j | Etats d'agressivité d'origines diverses, Traitement de relais des psychoses chroniques |
| Halopéridol [Haldol ®] | > 3 ans: Sol. 0,5 mg/ml, 2 mg/ml | De 3-12 ans: 0,05-0,075 mg/kg/j en 2-3 prises > 12 ans: Anxiété : 15 gtes X 3/j Maladie des tics: 6-15mg/j Etats psychotiques : >5 ans: 20 mg/j max. 3 -5 ans: 10 mg/j max | Traitement symptomatique de l'anxiété en cas d'inefficacité des traitements habituels. Maladie des tics, chorée. Etats psychotiques aigus et chroniques |
| Diphénylbutylpipéridine | | | |
| Pimozide [Orap ®] | > 6 ans: cp 1mg | > 6 ans: 1-3mg/j | Etats d'agressivité & comportements automutilateurs chez + de 6 ans |
| Benzamides Substitués | | | |
| Sulpiride [Dogmatil ®, Synédil ®, Aiglonyl®] | Enfant :sol. A 5mg/ml > 6 ans: gel à 50mg | Enfant: 5 à 10mg/kg/j | Prescription de la solution avant 6 ans à réserver à des situations exceptionnelles en milieu spécialisé. Tr. graves du comportement, notamment avec syndromes autistiques. |
| Tiapride [Tiapridal®, Equilibrium®, Tiapride®, Clemental®] | > 3 ans : sol. 5mg/goutte > 6 ans: cp à 100mg | Mouvements anormaux: 3-6 mg/kg/j Tr. du comportement: 50 mg 2 à 3 fois/j | Mouvements anormaux de type choréiques. Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité |

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

| Indication | Molécules | Dose initiale | | Posologie | |
|-----------------------|-------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| | | Enfant | Adolescent | Enfant | Adolescent |
| Schizophrénie | halopéridol | 0,01-0,05mg/kg/j en 2-3 prises | 0,5mgX2/j | 15mg/j | 15mg/j |
| Gilles de la Tourette | Halopéridol | idem | idem | 0,05-0,075mg/kg/j ou 3mg/j | |
| | Pimozide | | | 0,2mg/kg/j ou 10mg/j | |
| Autisme, TED | halopéridol | | | 0.25-4 mg/j ou 0.02-0,2mg/kg/j | |
| | pimozide | | | 1-9 mg/j | |

2. Antidépresseurs

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

En France, les AMM pour ces molécules restent limitées chez l'enfant et l'adolescent :

- la clomipramine (Anafranil®), l'amitryptiline (Laroxyl®) et l'imipramine (Tofranil®) disposent d'une AMM à partir de 6 ans pour l'énurésie fonctionnelle de l'enfant,
- l'amitryptiline (Laroxyl®), avant 15 ans, pour les troubles dépressifs de l'enfant
- et la sertraline (Zoloft®), à partir de 6 ans, pour le trouble obsessionnel-compulsif (TOC).

2.1. Indications établies des antidépresseurs

- Le trouble obsessionnel-compulsif de l'enfant et de l'adolescent, où la clomipramine

(Anafranil®) et les ISRS, fluoxétine (Prozac®) et sertraline (Zoloft®) sont les traitements de première intention, avec une efficacité étayée par des études contrôlées contre placebo en double aveugle (Flament et coll. 1985, March et coll. 1998).

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

► **De ce fait, les ISRS représentent le traitement médicamenteux de première intention dans la dépression de l'enfant.**

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

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

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

2.2. Règles de prescription et de surveillance des ISRS

Les ISRS sont en général beaucoup mieux tolérés que les tricycliques et leur usage est recommandé en première intention du fait de l'innocuité des surdosages et de l'absence de risque cardiovasculaire.

En France, seule la sertraline (Zoloft®), dispose d'une AMM avant 15 ans, dans le TOC.

Une dose initiale faible, 50 mg/j et une augmentation progressive des doses sont préconisées jusqu'à une posologie efficace de 200 mg/j, maintenue durant 10 à 12 semaines, pour juger de son action.

A l'exception de la fluoxétine, dont la demi-vie longue autorise un arrêt brutal, il est conseillé d'interrompre progressivement un traitement par ISRS afin d'éviter un syndrome de sevrage.

Contre-indications des ISRS :

- grossesse,
- réactions d'hypersensibilité allergique connues à ces familles chimiques,
- traitement en cours par IMAO.

Les contre-indications relatives, telles que les maladies hépatiques, nécessitent une surveillance particulière et l'évaluation des risques encourus par rapport aux bénéfices attendus.

Effets secondaires des ISRS les plus fréquents chez les enfants et adolescents :

- troubles gastro-intestinaux transitoires (nausées, diarrhées, dyspepsie 30 % des cas),
- perte de poids et d'appétit modérées (aux alentours de 5 % du poids du corps),
- irritabilité et insomnie (20 à 40 % des cas),
- sédation et augmentation de l'activité de rêve,
- impatience motrice / akathisie (45 % des cas),
- sécheresse de bouche (40 % des cas),
- céphalées.

Effets occasionnels, touchant seulement un petit nombre de cas : sensation subjective d'excitation pouvant aller jusqu'à la manie induite, rashes et réactions allergiques, crises d'épilepsie provoquées (pourcentage comparable à celui des autres antidépresseurs), chute transitoire des cheveux.

Effets exceptionnels mais potentiellement graves : syndrome sérotoninergique, troubles de l'hémostase par action sur les récepteurs sérotoninergiques plaquettaires et risques

d'accumulation de concentrations toxiques par inhibition du métabolisme, en cas de combinaison médicamenteuse et justifiant l'arrêt immédiat du traitement.

Bilan pré-thérapeutique des ISRS :

- Examen somatique avec mesure du poids, de la taille, du pouls et de la tension artérielle.
- Fonctions hépatiques.

Surveillance en cours de traitement :

Mouvements anormaux, hypomanie/manie, poids et taille, lors de chaque consultation.

2.3. Règles de prescription des tricycliques

Basées sur l'expérience clinique mais aussi, chez l'enfant et l'adolescent, sur la mesure régulière des taux plasmatiques, permettant le maintien de la fourchette thérapeutique, la surveillance des effets secondaires et la prévention des accidents graves puisque ces effets sont liés aux taux.

Les tricycliques choisis (le plus prescrit étant la clomipramine (Anafranil®) sont progressivement augmentés par paliers hebdomadaires de 1 à 3-4 mg/kg/j (doses de routine), sans dépasser 5 mg/kg/j. Au bout de 7 jours de traitement présumé efficace, on effectue un premier dosage plasmatique permettant d'adapter la posologie.

Chez l'enfant, il est préférable de multiplier par 2 ou 3 le nombre des prises pour éviter les pics plasmatiques et les effets secondaires correspondants.

Chez l'adolescent, on peut employer, de façon plus classique, 1 à 2 prises par jour.

Contre-indications (rares) : grossesse, réactions d'hypersensibilité allergique connues à ces familles chimiques, traitement en cours avec les IMAO.

Des précautions sont à observer en cas : d'anomalies de la conduction cardiaque, d'épilepsie mal équilibrée, de diabète insulino-dépendant, de terrain sensible aux effets anticholinergiques (glaucome à angle fermé) et de dysfonction thyroïdienne (du fait de l'induction possible d'arythmies cardiaques).

Effets indésirables :

Comparables à ceux de l'adulte.

Effets anticholinergiques centraux (somnolence diurne, asthénie) et périphériques (sécheresse de la bouche, constipation), variations pondérales (prise ou, plus rarement, perte de poids) et retentissement cardio-vasculaire, mineur et asymptomatique lorsque la posologie est modérée (pouls < 110/minute, hypotension orthostatique, légère augmentation de la tension artérielle surtout diastolique et à l'ECG, légère augmentation de l'intervalle PR et élargissement du complexe QRS sont les plus fréquents).

Certains effets cardiotoxiques, exceptionnels mais potentiellement graves, ont été décrits sous le terme de "syndrome du QT long", à partir de cas de mort subite chez des enfants traités par désipramine.

Dans ces observations, la responsabilité de la désipramine n'a pas été prouvée, mais des règles étroites de surveillance cardio-vasculaire et électrocardiographique s'imposent depuis lors, pour la prescription de tricycliques chez l'enfant.

Des guides de surveillance des paramètres cardiovasculaires du traitement par tricycliques chez l'enfant et l'adolescent codifient les situations de réduction ou suspension de la thérapeutique (Tableau III).

Avant traitement :

- Examen somatique comportant la mesure du poids, de la taille, du pouls, de la tension artérielle et l'inventaire des tics et des mouvements anormaux préexistants.
- ECG pour déceler une anomalie de la conduction
- Enquête soigneuse sur les antécédents familiaux d'atteintes cardiaques ou de mort subite (une consultation en cardiologie est donc souhaitable).
- Fonctions hépatiques.
- Chez les adolescents, s'informer de la prise de contraceptifs, des risques d'une grossesse en cours et d'une toxicomanie éventuelle.

Sous traitement :

Il est recommandé, avec les tricycliques, de surveiller le pouls, la tension artérielle, l'ECG à chaque augmentation de dose, ainsi qu'à l'état d'équilibre.

Durant la phase de routine du traitement, mesurer le pouls et la tension artérielle.

Tous les 3 mois, il est préconisé de contrôler l'ECG, le poids et la taille.

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

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

3. Psychostimulants

Avec plus de 900 publications depuis 1983, les psychostimulants sont les psychotropes les mieux documentés en psychopharmacologie de l'enfant. Ils restent peu employés en France, en dépit d'une AMM obtenue en 1995 pour le méthylphénidate (Ritaline®).

L'indication essentielle en est le Trouble hyperactivité avec déficit attentionnel (THDA) chez l'enfant de plus de 6 ans.

L'efficacité sur le déficit de l'attention, l'hyperactivité et l'impulsivité est d'environ 70% dans les nombreuses études contrôlées réalisées. Elle s'associe à un effet favorable sur les apprentissages, les relations de l'enfant avec sa famille et ses pairs, et sur l'estime de soi.

Règles de prescriptions du méthylphénidate (Ritaline®) :

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

Après une prise orale, l'effet clinique du méthylphénidate (Ritaline®) est rapide (après 30 à 45 minutes) et dure près de quatre heures.

La prescription de méthylphénidate (Ritaline®) doit être fractionnée en deux ou trois prises quotidiennes (matin, midi et éventuellement 16h00). La dose optimale de méthylphénidate (comprimés sécables à 10 mg) se situerait entre 0,5 et 1 mg/kg/j (en pratique de 10 à 60 mg/j).

Deux nouvelles formes de méthylphénidate ont été mises sur le marché récemment : il s'agit de deux formes retard, différentes (Concerta® et Ritaline LP®). Les conditions de prescriptions sont les mêmes que pour le méthylphénidate classique. Elles présentent l'intérêt d'éviter la prise de midi, qui survient souvent sur le temps scolaire et peut poser des problèmes à l'enfant ou à l'institution scolaire.

Contre-indications du méthylphénidate :

Elles sont rares :

- glaucome,
- arythmie cardiaque,
- angor,

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

Certaines situations cliniques nécessitent des "précautions d'emploi" :

- Epilepsie associée à une hyperactivité : équilibration préalable du traitement antiépileptique et surveillance des taux sanguins.
- Adolescents hyperactifs ayant une histoire personnelle d'abus de substances psycho-actives ou risquant de détourner les psychostimulants de leur usage thérapeutique.
- Effet aggravant du méthylphénidate sur des tics ou une Maladie de Gilles de la Tourette associée : très discuté, mais semble une réalité dans certains cas.

Tolérance : bonne quelle que soit la tranche d'âge.

Effets indésirables :

- Les plus fréquents = symptômes de début de traitement, le plus souvent transitoires : insomnie d'endormissement, diminution de l'appétit, amaigrissement, irritabilité.
- Autres effets plus rares : tachycardie et hypertension artérielle réversibles, survenue ou majoration des tics chez un enfant porteur d'un syndrome de Gilles de la Tourette, psychose aiguë amphétaminique réversible, dysphorie.

Un ralentissement de croissance, initialement invoqué, ne serait pas lié directement aux psychostimulants et l'intérêt des fenêtres thérapeutiques régulières pour y pallier est actuellement remis en question.

Aux doses prescrites, aucun cas de dépendance au méthylphénidate n'a été rapporté chez des adolescents traités pour hyperactivité.

Le produit n'a pas de retentissement cardio-vasculaire significatif.

Règles de surveillance :

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

4. Thymorégulateurs

En France, bien que largement prescrits chez l'adulte, les thymorégulateurs (gluconate de lithium (Neurolithium®) ou carbonate de lithium (Téralithe®), carbamazépine (Tégrétol®), valproate de sodium (Dépakine®), valpromide (Dépamide®) et divalproate (Dépakote®), n'ont pas d'AMM psychiatrique avant 15 ans.

Seuls la carbamazépine et le valproate de sodium, connus et autorisés pour leurs propriétés antiépileptiques, disposent d'une AMM chez l'enfant.

Cependant, plusieurs publications méthodologiquement bien conduites montrent l'intérêt de certaines molécules chez l'enfant et l'adolescent. L'efficacité du carbonate de lithium dans le trouble des conduites de l'enfant est, en effet, solidement argumentée par plusieurs études contrôlées en double aveugle contre placebo (Malone et coll. 2000).

En revanche, ni le traitement curatif des épisodes thymiques du trouble bipolaire, ni le traitement préventif, par le carbonate de lithium, la carbamazépine ou le divalproex de sodium n'ont fait l'objet d'études contrôlées contre placebo chez l'enfant ou l'adolescent.

La prescription du lithium à l'adolescence en aigu dans le traitement des épisodes maniaques et en chronique dans la prévention des troubles bipolaires, ne repose que sur une analogie avec la littérature publiée chez l'adulte et nécessite encore d'être documentée.

En France, le lithium n'a pas d'AMM avant 16 ans.

En pratique, la posologie est fixée, comme chez l'adulte, en fonction des taux plasmatiques.

Contre-indications du lithium : insuffisance rénale et déplétions hydro-sodées (régime désodé ou hyposodé, traitement diurétique). Les atteintes cardiaques (trouble de la conduction

sino-auriculaire) et thyroïdiennes constituent des contre-indications relatives au lithium qui justifient une adaptation posologique en fonction de leur stabilité.

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

Effets secondaires du lithium :

Les plus fréquents : troubles gastro-intestinaux, tremblement fin des extrémités, hyperleucocytose.

Plus rarement : syndrome polyuro-polydipsique, œdèmes, augmentation du poids, acné et exceptionnellement perte des cheveux.

A long terme, des dysthyroïdies peuvent survenir.

Des augmentations isolées de la TSH, liées à un blocage par le lithium de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, sont fréquentes et n'entraînent pas nécessairement de traitement particulier. Dans certains cas, une véritable hypothyroïdie périphérique peut s'installer. L'intoxication hyperlithémique constitue une urgence médicale.

Bilan pré-thérapeutique :

Hémogramme, ionogramme sanguin, créatininémie, T4, TSH, HCG et ECG.

En cas d'épilepsie, une surveillance EEG régulière est nécessaire.

Posologie : fixée, comme chez l'adulte, en fonction des taux plasmatiques.

Surveillance : compte-tenu de la demi-vie du lithium, reconstrôler la lithiémie 5 jours en moyenne après les modifications de posologie. Puis, après obtention d'une lithiémie efficace, le dosage est contrôlé tous les 15 jours au cours des 2 premiers mois.

La surveillance au long cours comporte le contrôle de la lithiémie (dosage mensuels puis tous les 3 mois), des fonctions rénale et thyroïdienne et de la croissance, du fait de possibles interférences entre lithium et métabolisme calcique.

5. Anxiolytiques et hypnotiques chez l'enfant et l'adolescent

Parmi les anxiolytiques qui disposent d'une AMM chez l'enfant et l'adolescent, 3 familles sont principalement prescrites (Tableau IV): neuroleptiques sédatifs, benzodiazépines (BZD) et antihistaminiques (hydroxyzine, Atarax®).

Les carbamates, malgré une AMM chez l'enfant pour le méprobamate (Equanil®), sont rarement employés du fait de leur mauvaise tolérance.

Les hypnotiques disposant d'une AMM chez l'enfant sont essentiellement benzodiazépiniques (Tableau IV).

Seuls la niaprazine (Nopron®) et l'alimémazine (Théralène®), hypnotiques non benzodiazépiniques, dérivés de la phénothiazine, disposent aussi d'une AMM à partir de 3 ans. Malgré leurs AMM anciennes, les anxiolytiques benzodiazépiniques ont peu d'indications psychiatriques établies chez l'enfant et l'adolescent : uniquement troubles du sommeil à type de trouble de l'endormissement, de terreurs nocturnes (diazépam, (Valium®), clobazam (Urbanyl®) et de somnambulisme.

L'action hypnotique des benzodiazépines, comme des antihistaminiques, n'a pas été étudiée de manière approfondie chez l'enfant et l'adolescent, malgré leur large prescription.

Dans les troubles anxieux (attaque de panique, refus scolaire, anxiété de séparation, anxiété généralisée), aucune indication n'a pu être établie. Les études contrôlées en double aveugle contre placebo conduites dans le refus scolaire (alprazolam [Xanax®] et clonazepam [Rivotril®]) et dans l'anxiété généralisée (alprazolam) chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas montré de différence significative avec le placebo.

Seul le clonazepam a montré sa supériorité sur le placebo dans le trouble panique de l'adolescent, dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, à faible effectif.

L'usage des anxiolytiques et des hypnotiques chez l'enfant et l'adolescent est donc peu documenté et ne repose que sur des bases empiriques.

Il n'existe pas plus, à l'heure actuelle, de données précises concernant leurs règles de prescription, à l'exception d'une restriction légale de la durée de prescription : 12 semaines maximum pour un anxiolytique benzodiazépinique et 4 semaines pour un hypnotique.

Ainsi, la prescription des tranquillisants chez l'enfant et l'adolescent ne peut être recommandée du fait de l'absence d'étude contrôlée documentant indications et tolérance.

Contre-indications des BZD :

Absolues (identiques à tous les âges de la vie) : hypersensibilité connue au produit, insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil et myasthénie.

Relatives : insuffisances hépatiques et rénales.

Effets secondaires :

- Sédation : le plus fréquent, qu'il s'agisse d'un traitement anxiolytique ou hypnotique. Effet proportionnel aux doses et pouvant être amplifié du fait d'interactions avec d'autres sédatifs du système nerveux central. Chez l'enfant et l'adolescent notamment, elle peut altérer les performances scolaires.
- Réactions paradoxales à type de désinhibition, de troubles du caractère et d'actes impulsifs, agressifs, voire médico-légaux. Chez l'enfant et l'adolescent, fréquence estimée à 10-23%.
- Plus rarement, syndromes confusionnels et manifestations hallucinatoires, décrits chez l'enfant avec des BZD à demi-vie courte.
- Les phénomènes de dépendance représentent un problème majeur posé par la prescription de BZD qui a récemment conduit à en limiter la durée légale de prescription.
- Les surdosages sont caractérisés par un état ébrié, une somnolence, une confusion, un coma avec bradycardie, rarement une dépression respiratoire.
- L'hydroxyzine [Atarax ®] a généralement peu d'effets secondaires hormis une sédation excessive et des manifestations anticholinergiques (bouche sèche, constipation, rétention urinaire, trouble de l'accommodation, syndrome confusionnel).
- En revanche, les dérivés de la phénothiazine (niaprazine [Nopron®], alimémazine [Théralène®]), ont les effets secondaires des neuroleptiques. De plus, leur usage chez les enfants de moins de 12 mois ayant un risque d'apnée est déconseillé du fait d'un rôle hypothétique dans la mort subite du nourrisson.

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

| Produit | Présentation | Posologies et limites légales d'âges |
|---|------------------------------------|---|
| Benzodiazépines | | |
| Demi-vie longue | | |
| Clorazepam (Tranxène®) | gél 5mg, inj 50 et 20 mg | > 6 ans : 0,5 mg/kg/j en 2-3 prises |
| Clonazepam (Rivotril®) | cp 2mg, sol 2,5 mg/ml, inj 1 mg/ml | Enfant : 0,1 mg/kg/j |
| Prazepam (Lysanxia®) | Sol buv 15 mg/ml | > 6 ans : 5-15 mg, 10-30 gtes en X prises |
| Diazepam (Valium®) | cp 2, 5, 10 mg | > 6 ans : 0,5 mg/kg/j en 2-3 prises |
| Clobazam (Urbanyl®) | gél 5mg, cp 10, 20mg | > 6 ans : 1 mg/kg/j |
| Demi-vie intermédiaire | | |
| Alprazolam (Xanax®) | cp 0.25; 0.5 mg | > 6 ans : 1/2 posologie moyenne de l'adulte |
| Bromazepam (Anyrex®, Lexomil®) | cp à 3, 6mg | > 6 ans : 1/2 posologie moyenne de l'adulte |
| Lorazepam (Equitam®, Temesta®) | cp à 1mg | > 6 ans : 1/2 posologie moyenne de l'adulte |
| Oxazepam [Seresta®) | cp à 10 mg | > 6 ans : 1/2 posologie moyenne de l'adulte |
| Tofisopam (Sériel®) | cp à 50 mg | > 6 ans : 1 à 2 mg/j |
| Hypnotiques | | |
| Estazolam (Nuctal®) | cp 2mg | |
| Anxiolytiques non benzodiazépiniques | | |
| Méprobamate (Equanil®) | cp 200, 250mg | Enfant : 20 mg/kg/j en 2-4 prises |
| Hydroxyzine (Atarax ®) | cp 25 mg, sirop, inj IM 100mg/2ml | Enfant : 1 mg/kg/j |
| Hypnotiques non benzodiazépiniques | | |
| Niaprazine (Nopron®) | Sirop 15mg/5ml | > 3 ans : 1 mg/kg/j en 1 prise le soir |
| Alimémazine (Théralène®) | cp 5 mg, sol 40 mg/ml | > 3 ans : 0.25-0.5 mg/kg/j en 1 prise le soir |