

DIRECTIVE SUPEA

Recommandation de traitement de la dépression et de l'anxiété chez l'enfant et l'adolescent.

I. Traitement pharmacologique de la dépression chez l'enfant et l'adolescent

Le traitement de première intention est la psychothérapie ; lorsqu'elle ne suffit pas, une pharmacothérapie peut lui être adjointe, en sachant que l'efficacité des traitements antidépresseurs seuls est modeste. A l'heure actuelle, aucun antidépresseur n'a d'autorisation officielle auprès de Swissmedic pour le traitement de la dépression chez cette population [1].

Toutefois, les guidelines et méta-analyses désignent la **fluoxétine** comme molécule de choix lorsqu'un traitement pharmacologique s'avère nécessaire. Elle a démontré une efficacité ainsi qu'une balance bénéfice-risque favorable [4-10]. Il s'agit de la seule molécule ayant l'indication officielle pour la dépression chez l'enfant dès l'âge de 8 ans auprès de la Food and Drug Administration (FDA) [2] et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [3]. Rester toutefois attentifs aux éventuelles interactions pharmacocinétiques (blocage du métabolisme d'autres médicaments par inhibition du CYP2D6 par la fluoxétine) et à sa longue demi-vie d'élimination.

En seconde ligne, l'**escitalopram** (indication selon la FDA chez les adolescents dès 12 ans), le **citalopram** et la **sertraline** peuvent être envisagés selon certaines guidelines [4, 5, 6].

A noter qu'en cas de pathologie dépressive chez l'enfant et l'adolescent, le risque de suicide est toujours augmenté, avec ou sans traitement, tant qu'une amélioration significative de la symptomatologie dépressive n'est pas survenue. En conséquence, le patient sous antidépresseur doit être surveillé étroitement pendant le traitement, et en particulier au début et en cas de modification de la posologie, à la recherche de modifications du comportement et/ou de signes de pensées suicidaires ou de comportement suicidaire (suicidalité) ou de tout autre signe d'aggravation clinique [1, 7-11].

En l'absence de symptômes psychotiques, la prescription (hors indication) de quétiapine en monothérapie et/ou en première intention pour les troubles dépressifs doit être évitée chez les enfants et adolescents, dans la mesure où son utilisation n'est validée par aucune instance sanitaire [1-3], ni par aucune recommandation d'experts. A noter que toute prescription hors indication exige une justification individuelle et bien documentée dans le dossier du patient.

Pour rappel, la quétiapine n'a pas non plus d'indication dans la dépression bipolaire chez l'enfant et l'adolescent. La quétiapine ne serait pas plus efficace que le placebo, comme l'indique une méta-analyse spécifique à l'enfant et l'adolescent [11]. En revanche, **la FDA autorise l'utilisation de la lurasidone en monothérapie pour la dépression bipolaire chez les enfants (dès 10 ans) et les adolescents.**

Tableau récapitulatif des molécules recommandées pour le traitement de la dépression unipolaire chez l'enfant et l'adolescent [4-6] :

Classe médicamenteuse		
Antidépresseurs ISRS	fluoxétine	1 ^{ère} ligne
	sertraline, escitalopram, citalopram	2 ^{ème} ligne

II. Traitement pharmacologique de l'anxiété chez l'enfant et l'adolescent

Le traitement de première ligne est la thérapie cognitivo-comportementale ; quand elle ne suffit pas, une pharmacothérapie peut lui être adjointe. Les médicaments de première intention pour un traitement de fond sont **les ISRS** avec comme molécules de prédilection selon [4,12-15], les molécules ci-dessous (attention toutefois à l'augmentation du risque suicidaire chez les jeunes patients avec une comorbidité dépressive):

- **Sertraline:** cette molécule a l'indication officielle de Swissmedic pour les TOC chez l'enfant dès l'âge de 6 ans.
- **Fluvoxamine :** cette molécule a l'indication officielle de Swissmedic pour les TOC chez l'enfant dès l'âge de 8 ans. CAVE aux interactions pharmacocinétiques (inhibition enzymatique CYP1A2, CYP2C19).
- **Escitalopram:** cette molécule n'a pas d'autorisation officielle chez Swissmedic quelle que soit l'indication chez l'enfant, ce qui n'est pas le cas pour la FDA où elle est enregistrée pour les épisodes dépressifs majeurs (dès l'âge de 12 ans).
- **Fluoxétine:** cette molécule n'a pas d'autorisation officielle chez Swissmedic quelle que soit l'indication chez l'enfant, ce qui n'est pas le cas pour la FDA où elle est enregistrée pour les épisodes dépressifs majeurs (dès l'âge de 8 ans) et les TOC (dès l'âge de 7 ans). CAVE aux interactions pharmacocinétiques (inhibition enzymatique CYP2D6).

La deuxième ligne de traitement consiste en un switch d'un ISRS par un autre ISRS ou par la duloxétine qui a l'**indication officielle auprès de la FDA pour le traitement des troubles anxieux généralisés chez l'enfant et adolescent (>7 ans)**. La molécule serait moins bien supportée selon une méta-analyse [7]. D'autres **antidépresseurs** (comme la venlafaxine ou la mirtazapine) peuvent être envisageables en

troisième ligne selon [4,12,13] malgré l'absence d'autorisations officielles par Swissmedic, l'ANSM ou la FDA. Toutefois, la prescription de venlafaxine est formellement contre-indiquée par Swissmedic en-dessous de 18 ans. Quant à la mirtazapine, sa prescription chez l'enfant et l'adolescent est déconseillée par Swissmedic et l'ANSM, en raison notamment du risque suicidaire et du manque de données sécuritaires sur le long terme. En outre, elle est l'objet d'une « Black Box Warning » auprès de la FDA.

Il est important de rappeler qu'en l'absence de symptômes psychotiques **aucun antipsychotique** (y compris la quétiapine) n'a d'autorisation officielle ni de recommandation d'experts pour le traitement de l'anxiété comme diagnostic primaire chez l'enfant et l'adolescent [1-3]. Il n'existe pas non plus de guideline en pédiatrie préconisant leur emploi.

Pour les manifestations symptomatiques de l'anxiété, telles que la nervosité et trouble de l'endormissement, **les antihistaminiques** trouvent leur place dans l'arsenal thérapeutique.

- **Doxylamine:** indiquée par Swissmedic dans le traitement à court terme de la nervosité associée à des difficultés d'endormissement à partir de 12 ans
- **Diphénhydramine:** indiquée par Swissmedic à partir de 2 ans pour les troubles de l'endormissement et du sommeil d'origines diverses (agitation nerveuse, stress).
- **Hydroxyzine:** indiquée en Suisse pour le traitement des troubles anxieux chez l'adulte. Toutefois son utilisation chez l'enfant de plus de 3 ans, en traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules, est validée par l'ANSM.

A noter que ni la doxylamine ni la diphénhydramine ne figurent sur la liste des spécialités et risquent de ne pas être remboursées par l'assurance de base.

En tout dernier recours et pour les cas sévères d'anxiété aigue, **les benzodiazépines** sont envisageables (CAVE aux réactions paradoxales). Elles peuvent dans certains cas s'avérer utiles pour une durée limitée, en début de traitement, avec un ISRS comme traitement de fond de l'anxiété, en attendant que l'effet thérapeutique de l'antidépresseur ne se manifeste. Leur efficacité en monothérapie pour le traitement de l'anxiété généralisée chez l'enfant et l'adolescent n'est pas démontrée. Les molécules autorisées par Swissmedic sont par exemple :

- **Lorazepam :** autorisé per os chez adolescent dès l'âge de 12 ans. Par contre, les injections sont déconseillées chez les patients de moins de 18 ans.
- **Oxazepam:** autorisé chez l'adolescent dès l'âge de 12 ans.
- **Clorazépate:** autorisé chez l'enfant de plus de 9 ans.
- **Diazepam:** autorisé chez l'enfant sans limite d'âge, également pour la forme injectable.

Tableau récapitulatif des molécules recommandées pour le traitement du trouble anxieux chez l'enfant et l'adolescent [4,12-15]:

Classe médicamenteuse		
Antidépresseurs	ISRS (fluoxétine, sertraline, escitalopram, fluvoxamine)	1 ^{ère} ligne 2 ^{ème} ligne = switch de ISRS
	IRSN (duloxétine)	2 ^{ème} ligne

III. Utilisation de la quéliapine chez l'enfant et l'adolescent

En l'absence de symptômes psychotiques, la prescription (hors indication) de quéliapine en monothérapie et/ou en première intention pour les troubles dépressifs et troubles anxieux généralisés doit être évitée chez les enfants et adolescents, dans la mesure où son utilisation n'est validée par aucune société d'enregistrement de médicament [1-3], ni par aucune recommandation d'experts.

En ce qui concerne les diagnostics d'anxiété aigüe, d'agitation ou d'insomnie, la prescription de quéliapine (hors indication) chez les enfants et adolescents devrait être évaluée au cas par cas, dans la mesure où la balance bénéfice-risque n'est pas établie. Ceci est valable pour tout autre antipsychotique dont l'utilisation ne serait autorisée auprès d'aucune instance sanitaire y compris étrangère, ni supportée par aucune recommandation d'experts.

Pour rappel, l'utilisation de la quéliapine en Suisse est autorisée pour le traitement de la schizophrénie dès l'âge de 13 ans et pour le traitement aigu des épisodes de manie dans le cadre d'un trouble bipolaire dès l'âge de 10 ans, en monothérapie pour une durée limitée à 3 semaines.

Références:

- [1] <http://www.swissmedicinfo.ch/> Société suisse d'enregistrement des médicaments
- [2] <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm> Société américaine d'enregistrement des médicaments
- [3] <http://ansm.sante.fr/> Société française d'enregistrement des médicaments

- [4] Taylor D. et al., The Maudsley, Prescribing Guidelines in psychiatry, 12th edition, 2015 (Anglo-Saxon).
- [5] National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE), **Depression in children and young people: identification and management Clinical guideline**, Published: 26 September 2005 nice.org.uk/guidance/cg28, © NICE 2005. All rights reserved. Last modified March 2015
- [6] G. M. MacQueen & al, **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly**, *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2016, Vol. 61(9) 588-603.
- [7] Andrea Cipriani, Xinyu Zhou, **Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis**, *Lancet* 2016; 388: 881–90
- [8] Hetrick SE & al, **Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents** (Review), 2012 The Cochrane Collaboration.
- [9] Tarek A. Hammad, MD PhD& al., **Suicidality in Pediatric Patients Treated With Antidepressant Drugs** *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:332-339.
- [10] Gibbons RD & al, **Suicidal Thoughts and Behavior With Antidepressant Treatment: Reanalysis of the Randomized Placebo-Controlled Studies of Fluoxetine and Venlafaxine**, *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69(6): 580-581.
- [11] Maneeton B. & al. Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017: 13 1023-1032
- [12] Z. Kalyna & al, Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents, 3rd edition, Hogrefe, 2014.
- [13] American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), Bernstein, M.D& al, **Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders**, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2007;46 (2):267Y283.
- [14] Zhen Wang, Sephen P.H Whiteside & al., **Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Behavioral therapy and Pharmacotherapy for Childhood Anxiety Disorders**, *JAMA Pediatrics* 2017: 1049-1055.
- [15] Mohatt M. D, & al. **Treatment of separation, Generalized, and Social Anxiety Disorders in Youths**, *Am J Psychiatry* 171:741-748, July 2014.