Maîtrise universitaire d'études avancées en pharmacie hospitalière

(MAS)

Session 2016-2018

Utilisation des psychotropes en pédiatrie : état des lieux et évaluation de la prescription off-label

par

Alma Feka

Pharmacienne

DIRECTION

Prof. Farshid Sadeghipour

Supervision

Dr. Di Paolo Ermindo, PhD, MER

Université de Genève

Faculté des sciences

Lausanne, janvier 2019

"Pediatrics does not deal with miniature men and women, with reduced doses and the same class of disease in smaller bodies, but… has its own independent range and horizon."

Dr. Abraham Jacobi, 1889

Remerciements

Ce travail de maîtrise n'aurait pas été réalisable sans l'aide et la précieuse collaboration de plusieurs personnes.

Tout d'abord, je tiens à remercier le Prof. ***Farshid Sadeghipour****, Pharmacien-Chef de la Pharmacie Centrale du CHUV, de m'avoir donné la possibilité de suivre une formation post-grade en pharmacie hospitalière aussi enrichissante et passionnante. Je tiens en particulier à le remercier pour tout le soutien, les conseils et les efforts dont il fait preuve pour que les pharmaciens « juniors » trouvent toujours leur place au sein d'une si grande équipe.*

Je remercie également le Prof. ***Pascal Bonnabry****, Pharmacien-Chef de la Pharmacie des HUG, pour avoir contribué non seulement à ma formation en tant que Pharmacienne Hospitalière, mais également pour m'avoir appris à « think out of the box ».*

Un grand merci au Dr. ***Ermindo Di Paolo****, Pharmacien Clinicien répondant pour le Département Mère-Enfant (DFME) du CHUV, pour sa supervision, son soutien et la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail de maîtrise. En particulier, j'aimerais le remercier de m'avoir ouvert les portes du monde de la pédiatrie : tu as su concevoir un projet passionnant pour lequel je suis extrêmement reconnaissante.*

Je tiens à remercier le Dr. ***Mario Gehri****, Médecin Chef de l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL), et le Dr.* ***Jean-Yves Pauchard****, Médecin Associé à l'HEL, pour leur accueil au sein du service de pédiatrie ainsi que pour leurs conseils et leur soutien tout au long de mon travail de recherche. Vous êtes la preuve que l'excellente collaboration entre différents professionnels de santé rend tout projet réalisable et je vous en remercie de tout cœur.*

Merci également à toute l'équipe de la pédopsychiatrie de liaison de l'HEL : le Dr. ***Philippe Stephan****, Médecin Chef, le Dr.* ***Olivier Guilbaud****, Médecin Associé et la Dre.* ***Sandrine Gueneley****, Cheffe de Clinque Adjointe, pour leur collaboration tout au long de ce travail, leur disponibilité et de m'avoir orientée en cas de questions. Un merci particulier va à la Dre.* ***Alexandra Mariguesa****, Cheffe de Clinique, pour ses conseils et son temps investi dans ce projet et pour m'avoir toujours aidée avec le sourire.*

J'adresse aussi de chaleureux remerciements à tous/toutes les ***infirmiers/infirmières*** *de l'HEL, travaillant à l'étage et en pédopsychiatrie de liaison : vous faites un excellent travail d'équipe et c'est rassurant de savoir que les enfants sont en de si bonnes mains !*

*Ma gratitude va également à toute l'****équipe de la Pharmacie*** *du CHUV : c'est grâce à chacun de vous que ces trois années ont été aussi spéciales. Je pars avec un bagage plein de connaissances, la tête pleine de souvenirs et le cœur plein de reconnaissance.*

Un énorme merci à mon cher binôme ***Mégane****, sans qui ces trois années auraient été sans doute plus difficiles : tu as été une source inépuisable de soutien et je te remercie pour tout le travail que nous avons accompli ensemble. Je remercie aussi* ***Camille*** *et* ***Caroline*** *qui ont été présentes à chaque étape de ce parcours et merci aussi à tous les autres Pharmaciens MAS pour les toutes les belles aventures que nous avons vécus ensembles.*

Je remercie également ***Joanna****,* ***Laura*** *et* ***Christel*** *pour la relecture de ce manuscrit : vos bases d'italien vous ont surement aidées à interpréter mes pensées… Merci pour votre soutien et votre aide tout au long de ces trois années !*

La liste est longue, mais je ne pourrais pas terminer sans citer ma plus grande source d'inspiration, ***ma maman****, que je remercie pour tout le soutien et les encouragements qu'elle m'a apportés durant ces longues années d'études.*

Résumé

Introduction : Le choix des médicaments en pédiatrie est beaucoup plus restreint que chez l'adulte. L'importante utilisation de médicaments off-label chez cette population pose des questions de sécurité et d'efficacité lors de la prescription de médicaments psychotropes, en raison d'un risque accru d'effets indésirables et d'erreurs médicamenteuses. De plus, l'impact à long terme de l'utilisation de psychotrope par des patients en plein développement est à ce jour peu étudié, raison pour laquelle un suivi clinique régulier et un monitoring étroit s'impose. L'objectif de ce travail était de caractériser la prescription de psychotropes et de mettre en évidence leur utilisation off-label, grâce à un état des lieux de leur emploi dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire.

Méthode : Ce travail de recherche a été séparé en deux études distinctes. La 1ère, une étude rétrospective menée sur une période de 7 mois, a visé à inclure tous les patients hospitalisés ayant au moins une prescription de psychotrope. La 2ème a été une étude prospective menée sur les 5 mois restants de la même année visant à inclure le même type de patients dans le même service. Dans les deux cas, les données récoltées ont été les données démographiques, les données médicales disponibles et celles concernant la médication.

Résultats : Au total, 66 patients ont été inclus dans l'étude rétrospective (74 hospitalisations) et 33 patients ont été inclus dans celle prospective (37 hospitalisations). La moyenne d'âge était respectivement de 13 ± 3 ans et 14 ± 2 ans et la proportion de filles était de 47% et de 62%. Des idées suicidaires et des tentatives de suicide ont été la première cause d'hospitalisation (33% des patients dans les deux études) suivie par des crises clastiques (12% et 14%). Sur les 176 prescriptions de psychotropes de l'étude rétrospective et les 88 de celle prospective, 70% et 71% des prescriptions respectivement étaient off-label, concernant principalement l'hydroxyzine, la lévomépromazine et l'aripiprazole. Quand prescrits en réserve, seulement 53% et 43% des patients ont reçu un médicament psychotrope. Dans la 2ème étude, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses ont été rares. En ce qui concerne les patients avec une prescription d'antipsychotiques atypiques (AP) : 26% des patients de la 1ère étude et 33% de la 2ème étaient obèses et un contrôle des valeurs de laboratoire a été effectué respectivement pour 34% et 44% des patients. Un protocole précis était suivi principalement lors d'introduction d'un AP ou d'une substitution de médicament.

Conclusion : Le taux de prescription off-label de psychotropes en pédiatrie est élevé et concerne plusieurs classes différentes. Un suivi clinique étroit s'impose en raison de leur emploi chez une population en plein développement et de l'absence de recommandations d'utilisation claires lors d'une utilisation off-label.

Liste des abréviations

AACAP	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
AD	Antidépresseurs
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP	Antipsychotiques
ATC	Anatomique Thérapeutique et Chimique
BMI	Body Mass Index (Indice de Masse Corporelle)
BPCA	Best Pharmaceutical for Children Act
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CER-VD	Commission cantonale (VD) d'Ethique de la Recherche sur l'être humain
CHIR	Chirurgie Générale Pédiatrique
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CIM	Classification Internationale des Maladies
DCI	Dénomination Commune Internationale
DPI	Dossier du Patient Informatisé
DSM	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
ECG	Electrocardiogramme
EDM	Episode Dépressif Majeur
EMA	European Medecines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FDAMA	FDA Modernization Act
HDL	Lipoprotéines de haute densité
HEL	Hôpital de l'Enfance de Lausanne
HTA	Hypertension Artérielle
IM	Intramusculaire
IPP	Identifiant Permanent de Patient
IRSN	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IUMSP	Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive de Lausanne
LDL	Lipoprotéines de basse densité
LPTh	Loi sur les Produits Thérapeutiques
NICE	National Institute for health and Care Excellence
OM	Ordre Médical
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PR	Paediatric Regulation
PREA	Pediatric Research Equity Act

PUMA	Paediatric Use Marketing Autorisation
RCT	Randomized Controlled Trial
SNC	Système Nerveux Central
SSP	Société Suisse de Pédiatrie
TB	Trouble bipolaire
TCA	Trouble du Comportement Alimentaire
TDAH	Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité
TDDE	Trouble Disruptif avec Dysrégulation Emotionnelle
TED	Trouble Envahissant du Développement
TG	Triglycérides
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TSPD	Trouble de Stress Post-Traumatique
TS	Tentative de Suicide
TSA	Trouble du Spectre de l'Autisme
UDR	Urgence Danger Risques actuels
UPCOT	Unité Pédiatrique de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
USA	United States of America
UHPA	Unité d'Hospitalisation Psychiatrique de l'Adolescent
UHPEA	Unité d'Hospitalisation Psychiatrique de l'Enfant et l'Adolescent

Table des matières

1 Introduction 11
2 Les problématiques autour des médicaments en pédiatrie 12
2.1 Utilisation « off-label » et « unlicensed » 13
2.1.1 La législation nord-américaine 14
2.1.2 La législation européenne 14
2.1.3 La législation suisse 16
2.1.4 SwissPedDose 17
2.2 Considérations liées au développement 18
2.2.1 L'évolution des paramètres pharmacocinétiques 18
2.2.2 Le développement cérébral 20
2.3 Troubles psychiatriques typiques de l'enfant et de l'adolescent 22
2.3.1 Prévalences et caractérisation 23
2.3.2 Tentative de suicide et idées suicidaires 26
2.3.3 Dépression 28
2.3.4 Crise clastique 29
2.3.5 Troubles du comportement alimentaire 30
2.4 Les psychotropes en pédiatrie 32
2.4.1 Utilisation off-label des psychotropes 32
2.4.2 Effets indésirables des psychotropes et surveillance clinique 34
3 Méthode 40
3.1 Contexte des études 40
3.2 But et objectifs 40
3.3 Etude rétrospective 41
3.3.1 Récolte des données 41
3.4 Etude prospective 42
3.4.1 Récolte des données 42
3.4.2 Anamnèse médicamenteuse 44
3.4.3 Etude de cas 44
3.4.4 Codage 44
3.5 Analyse des données 45
3.5.1 Analyses statistiques 45
3.5.2 Prescription off-label 45

4 Résultats 46
4.1 Etude rétrospective 46
4.1.1 Démographie 46
4.1.2 Prescription de psychotropes 48
4.1.3 Prescription off-label 51
4.1.4 Paramètres vitaux et valeurs de laboratoire 54
4.2 Etude prospective 57
4.2.1 Démographie 57
4.2.2 Anamnèse médicamenteuse 60
4.2.3 Prescription de psychotropes 60
4.2.4 Interactions 62
4.2.5 Prescription off-label 63
4.2.6 Effets indésirables 66
4.2.7 Etudes de cas 67
4.2.8 Paramètres vitaux et valeurs de laboratoire 69
5 Discussion 72
5.1 Caractéristiques des populations étudiées 72
5.2 Séjour hospitalier et sortie 73
5.2.1 Motifs d'hospitalisation et diagnostics principaux 73
5.2.2 Diagnostics secondaires/comorbidités 76
5.2.3 Sortie 76
5.3 Anamnèse médicamenteuse 76
5.4 Prescription de psychotropes 77
5.4.1 Polymédication 78
5.4.2 Interactions 79
5.4.3 Gestion des réserves 80
5.4.4 Médicaments psychotropes à la sortie 80
5.5 Prescriptions off-label 80
5.5.1 Suisse 80
5.5.2 France et Europe 81
5.5.3 USA 82
5.6 Effets indésirables et études de cas 82
5.6.1 Effets indésirables 82

5.6.2 Etudes de cas 83
5.7 Monitoring 85
5.8 Limitations de l'étude 87
5.9 Perspectives 87
6 Conclusions 90
7 Références 91
8 Annexes 95

1 Introduction

Grandir : sept lettres simples qui définissent un processus perpétuel auquel nous devons faire face tout au long de notre vie. Les périodes considérées comme les plus critiques de ce processus sans fin sont l'enfance et l'adolescence. De ce fait, ce travail de recherche naît d'une volonté de mieux comprendre les raisons d'une hospitalisation de nature psychiatrique dans un hôpital pédiatrique et d'une éventuelle utilisation de médicaments psychotropes.

Il est normal d'assumer que les maladies psychiatriques soient déjà décelables à un jeune âge. En effet, les crises clastiques, les tentatives de suicide, ainsi que les troubles dépressifs ou les troubles du comportement représentent une grande partie des motifs d'hospitalisation dans l'unité baptisé S3 de l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL). Pourtant, le dilemme constant dans cette unité est de savoir si ces épisodes aigus sont isolés et déclenchés par des facteurs modifiables comme les interactions avec l'entourage (les parents, la fratrie, les amis, les camarades) ou s'ils font plutôt partie du prodrome de maladies psychiatriques avérées.

Dans tous les cas, la prise en charge de ces patients ne diffère pas de celle entreprise pour les cas somatiques les plus classiques vus et revus en médecine: on essaie d'abord de soulager les symptômes, on tente ensuite d'identifier leur cause pour enfin se concentrer sur un projet thérapeutique sur le long terme, afin de stabiliser l'état du patient et d'éviter des récidives. Inévitablement, l'une de ces étapes pourrait inclure la prescription d'un médicament psychotrope en fonction du trouble auquel il faut faire face et du profil du patient pédiatrique traité. Antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs, stimulants et stabilisateur de l'humeur : la pédopsychiatrie n'a rien à envier à la psychiatrie adulte car, à l'heure actuelle, toutes ces classes de psychotropes sont prescrites chez les enfants et les adolescents. Pourtant, la plupart des autorisations de mise sur le marché des psychotropes n'incluent pas d'indications pédiatriques.

Les conséquences ? Une prescription off-label importante, une possible méfiance des parents face à la médication de leur enfant, une méconnaissance des précautions d'utilisation dans la population pédiatrique de la part des soignants ou de l'entourage des patients et des conséquences sur l'exposition à long terme aux psychotropes.

Au cours de ce travail de maîtrise, mon but a été d'analyser ces cas sur une année et de faire un état des lieux de l'utilisation actuelle de psychotropes dans un contexte hospitalier, avec une attention particulière pour la prescription off-label. Toute hospitalisation représente un épisode aigu, engendré soit par la rupture d'un état d'équilibre causé par un évènement déclencheur, soit par l'exacerbation d'un crescendo d'instabilité émotionnelle. La prise en charge à ce moment devient cruciale, car le patient attend du personnel soignant que son appel à l'aide soit entendu. La prescription d'un psychotrope peut donc représenter une béquille sur laquelle le patient peut s'appuyer dans un premier temps mais cela ne doit pas

se faire à n'importe quel prix : un monitoring des paramètres vitaux ainsi que de la tolérance aux traitements s'impose.

2 Les problématiques autour des médicaments en pédiatrie

Imaginons que nous aimerions développer un médicament et le mettre sur le marché mondial. Quelle serait la population cible idéale ? Cela dépend en premier lieu du type de maladie que nous essayons de traiter ou de maîtriser et de sa prévalence dans la population générale (adulte, gériatrique et pédiatrique). A l'exception des médicaments pour les maladies spécifiques de l'enfant et de l'adolescent, n'importe quel médicament serait plus rentable quand l'autorisation de mise sur le marché (AMM) contient des indications adultes. En médecine, un adulte est défini comme toute personne âgée de 18 ans à 65 ans. Au-delà de cet âge, le terme de personne âgée est utilisé, population pour laquelle des précautions d'utilisation supplémentaires doivent être spécifiées par les fabricant. En pratique, le même patient pourrait être obligé de prendre notre médicament pendant environ 47 ans. En revanche, en pédiatrie, le marché des médicaments est beaucoup plus limité. Les fabricants peuvent obtenir une AMM seulement dans les tranches d'âges correspondant à la population pédiatrique étudiée. Ainsi, un médicament autorisé chez l'adolescent n'obtiendra pas une AMM chez l'enfant en absence d'études spécifiques à cette tranche d'âge.

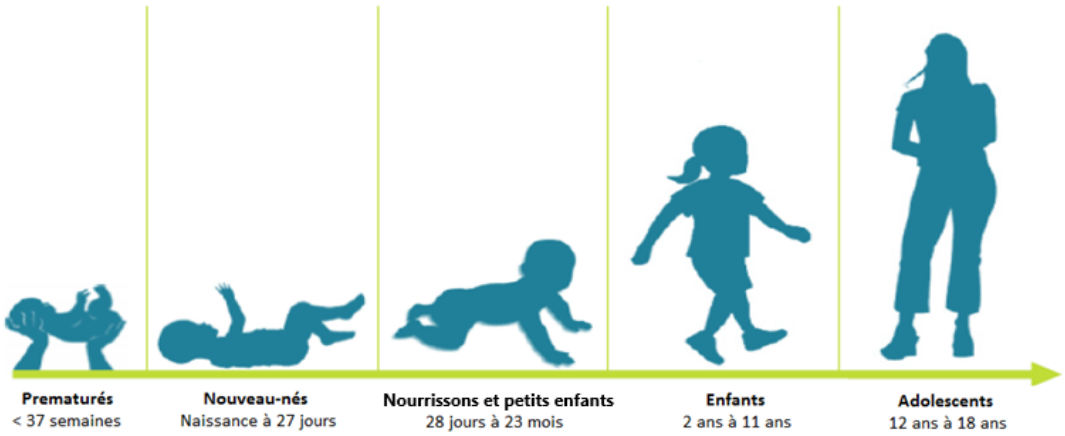


Figure 1 : Catégories d'âge [1].

La définition de catégories d'âge peut varier en fonction des pays. La Food and Drug Administration (FDA) guidance émise en 1996 définissait la population pédiatrique en 5 catégories d'âge, représentées en figure 1, avec une différence pour la période d'adolescence initialement définie de 12 à 16 ans [2]. Quelques années plus tard, elle étendait cette tranche d'âge jusqu'à l'âge de 21 ans. A l'heure actuelle, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les adolescents comme toute personne âgée de 10 à 19 ans. Cette modification est

due à plusieurs changements sociétaux, comme l'apparition plus précoce de la puberté, l'âge plus tardif du mariage et l'évolution des attitudes et des comportements sexuels [3]. Cependant, pour des questions pratiques, nous limitons dans ce travail de recherche la période de l'adolescence de 12 à 18 ans. La population a ainsi été partagée dans la même façon qu'en figure 1.

Revenons à la question de vouloir développer un médicament et le mettre sur le marché mondial. Nous serions très certainement plus réticents à mener des études cliniques chez les enfants et les adolescents, non seulement à cause de l'étroitesse du marché, mais également pour de nombreuses raisons éthiques. Tout d'abord, étant en pleine phase de développement, ces patients subissent de nombreux changements physiologiques qui perdurent jusqu'à l'âge adulte (voir le chapitre 2.3) et qui découragent fortement l'utilisation de médicaments en pédiatrie. Ensuite, les commissions d'éthiques pourraient être plus strictes et exigeantes concernant les protocoles d'études cliniques. Enfin, les parents pourraient donner moins facilement leur consentement pour l'inclusion de leurs enfants.
Ce dernier aspect ouvre toute une discussion sur l'autodétermination des patients en pédiatrie : à quel âge un enfant ou un adolescent a-t-il suffisamment de capacité de discernement pour pouvoir défendre ses intérêts ? Comme il s'agit d'un travail de maîtrise de pharmacie et non de psychologie, je laisserai cette question ouverte pour que le lecteur puisse y réfléchir et, dans les prochains chapitres, j'approfondirai plutôt les conséquences d'un manque d'études cliniques dans la population pédiatrique.

2.1 Utilisation « off-label » et « unlicensed »

On parle d'utilisation **« off-label »**, littéralement « hors étiquette », lorsque les conditions d'utilisation d'un médicament ne respectent pas celles validées par le fabricant ayant obtenu une AMM par l'autorité locale, correspondant à Swissmedic en Suisse. Cela peut impliquer plusieurs chapitres de la monographie officielle, comme l'indication, la posologie, les indications d'administration, les contre-indications ou les mises en garde et précautions.
Par contre, on parle d'utilisation **« unlicensed »** quand le médicament prescrit ne possède pas d'AMM en Suisse et doit donc être importé de l'étranger.
Selon une grande étude prospective citée par l'European Medicines Agency (EMA), l'utilisation off-label de médicaments en pédiatrie serait associée de manière significative à la survenue d'effets indésirables. De plus, cette pratique serait également associée à une plus grand risque d'erreur lors de la prescription et de l'administration de médicaments, surtout en ce qui concerne le dosage pédiatrique [4]. Ainsi, à travers le monde, les autorités ont établi des stratégies et des régulations afin de promouvoir la recherche clinique en pédiatrie, dans l'espoir de pouvoir diminuer l'utilisation off-label et unlicensed des médicaments dans cette population.

2.1.1 La législation nord-américaine

La Food and Drug Administration (FDA), autorité responsable de la mise sur le marché des médicaments aux États-Unis (USA), a rédigé en 1997 la *FDA Modernization Act* (FDAMA) en collaboration avec le congrès américain. Cette loi a été élaborée dans le but d'encourager les industries pharmaceutiques à mener des études cliniques chez les enfants et les adolescents, en leur accordant une prolongation du brevet de leur médicament de 6 mois [5]. Avant la FDAMA, plus de 80% des médicaments sur le marché n'avait pas d'informations spécifiques concernant la population pédiatrique. En 1998, la *«Pediatric Rule »* est venue s'ajouter à la FDAMA : les dossiers soumis à la FDA pour l'enregistrement d'un nouveau principe actif, une nouvelle indication, forme pharmaceutique, posologie ou voie d'administration devaient inclure une analyse pédiatrique pour les mêmes indications que chez l'adulte si le médicament était susceptible d'être utilisé chez un grand nombre d'enfants [5].

En 2002, la nouvelle loi *Best Pharmaceutical for Children Act (BPCA)* a été approuvée et représente depuis la nouvelle version de la FDAMA. Les modifications apportées à cette loi ont pour but de promouvoir l'exclusivité pédiatrique et mettre en place une nouvelle stratégie pour garantir des fonds pour la recherche pour les produits dont les firmes pharmaceutiques refusaient volontairement de mener des études cliniques en pédiatrie. La même année, la *« Pediatric Rule »* a été suspendue et ensuite remplacée en 2003 par la *Pediatric Research Equity Act (PREA)*. Cette loi exigeait dès lors la présence d'un comité pour la revue des problèmes pédiatriques et ayant pour tâche de revoir les dossiers pédiatriques ainsi que les demandes d'exonération. La *BPCA* et la *PREA* ont été ré-approuvées tous les 5 ans jusqu'en 2012, année à partir de laquelle elles sont devenues des lois permanentes. Depuis 1997, plus de 600 modifications contentant des informations pédiatriques ont été apportées aux dossiers d'AMM, dont 149 de 2012 à 2016. Ces chiffres montrent le résultat direct du succès de l'implémentation du *BPCA* et de la *PREA* aux USA.

En s'inspirant du modèle américain, la *« Pediatric Expert Advisory Committee »* a été créé en 2009 au Canada dans le but de fournir un soutien à *Health-Canada* pour le développement, l'autorisation et le monitoring post-marketing des médicaments [6].

2.1.2 La législation européenne

Dix ans après la publication de la première loi concernant les études cliniques en pédiatrie aux USA, *l'Agence Européenne des Médicaments* (EMA) met en place la *« Paediatric Regulation » (PR)*. Les trois objectifs principaux de la PR sont d'encourager la recherche concernant l'utilisation des médicaments chez les enfants et les adolescents, d'assurer sur le long terme que la plupart des médicaments utilisés en pédiatrie soient autorisés et aient une information de bonne qualité [7].

La première version de la PR garantissait une extension du brevet de 6 mois pour les médicaments pour lesquels des études cliniques concernant la population pédiatrique étaient disponibles et de deux ans pour les médicaments « orphelins » traitant les maladies rares. Or, pour profiter au maximum du prolongement du brevet accordé par les autorités, les firmes pharmaceutiques étaient davantage enclines à mener des études pédiatriques pour les médicaments destinés aux adultes qui étaient le plus rentables, qu'étudier les médicaments pour lesquels une utilisation chez les enfants et les adolescents était le plus à risque. Ainsi, l'intérêt thérapeutique des médicaments dans une indication pédiatrique n'était pas forcement pris en compte [8]. A partir de 2008, les études pédiatriques sont devenues obligatoires pour l'enregistrement d'un nouveau médicament auprès de l'EMA et les dossiers d'AMM doivent contenir impérativement un de ces trois éléments :

- les résultats des études réalisées conformément à un *« plan d'investigation pédiatrique » (PIP)* préalablement approuvé par l'EMA, ou
- une décision de l'EMA accordant un report des résultats de ces études, ou
- une décision de l'EMA accordant une dérogation en cas d'indications absentes en pédiatrie.

En 2009, cette obligation a été étendue à toute demande de nouvelle indication, forme galénique ou voie d'administration d'un médicament déjà présent sur le marché et encore protégé par un brevet, sauf en cas de dérogation qui peut être obtenue si le médicament est considéré comme dangereux, inefficace ou sans bénéfices par rapport aux traitements existants dans la population pédiatrique.

De plus, afin de motiver la recherche pédiatrique pour les médicaments dont le brevet est échu, il y a la possibilité de bénéficier d'une autorisation spécifique à l'utilisation pédiatrique du médicament, la *« Paediatric Use Marketing Autorisation »* connu sous l'acronyme de PUMA.

Un « Comité Pédiatrique » instauré en 2007 est chargé de délivrer à l'EMA des avis sur le contenu des PIP ainsi que sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments destinés à la population pédiatrique. De plus, il se prononce sur les demandes de dérogation ou de report des études. Enfin, il se charge de faire un inventaire des besoins en médicament chez l'enfant et l'adolescent et d'animer un réseau européen de chercheurs spécialisés dans les études pédiatriques. Au moment de la soumission du dossier pour l'AMM, le PIP doit couvrir toutes les classes d'âge de 0 à 17 ans, sauf en cas de dérogation [9].

Une étude réalisée aux USA montre que le bénéfice financier par médicament pédiatrique (différence entre 6 mois de ventes supplémentaires et coûts des études) varie entre -9 millions et + 509 millions de dollars [10]. Ce bénéfice peut être doublé en cas de demande d'extension de brevet aux USA et en Europe sur la base des mêmes études cliniques pédiatriques.

En revanche, en absence de changement d'utilisation d'un médicament, les fabricants n'ont aucune obligation de mener des études pédiatriques pour les médicaments mis sur le marché avant 2008. Ainsi, les médicaments les plus anciens sont plus souvent utilisés en off-label [6]. L'absence d'autorisation ne se traduit pas forcement par l'absence d'efficacité ou sécurité de l'utilisation en pédiatrie, mais le monitoring se révèle extrêmement important, en raison du manque d'informations adaptées à la population pédiatrique (indications, posologies, modalités d'administrations, etc.). Ces informations ne peuvent pas simplement être extrapolés des études chez l'adulte car, comme nous le verrons dans le chapitre 2.2, **l'enfant ne peut pas être considéré comme un adulte en miniature**.

2.1.3 La législation suisse

N'étant pas directement soumise aux recommandations de l'EMA, la Suisse a développé ses législations parallèlement à l'Europe. Dans un premier temps, Swissmedic a invité les entreprises pharmaceutiques à inclure la Suisse parmi les pays auxquels une demande d'élargissement de l'emploi de médicaments chez les enfants avait été effectuée (nouvelle indication, nouvelle forme galénique, nouvelle recommandation posologique, etc.) et cela sur la base des études pédiatriques menées aux USA et en Europe. Jusqu'à présent, la Loi sur les Produits Thérapeutiques (LPTh) ne pouvait pas les contraindre à le faire. Toutefois, Swissmedic les incitait à déposer volontairement ces demandes et à assumer ainsi leurs propres responsabilités, afin d'accroître la sécurité des médicaments employés pour traiter les enfants et les adolescents. En absence d'un tel élargissement, une prescription « off-label » ou une utilisation « unlicensed » (chapitre 2.1) des médicaments est toujours permise par la LPTh, pour autant que les règles reconnues des sciences médicales et pharmaceutiques soient respectées. Cependant, ces modalités de prescription relèvent de la responsabilité du médecin concerné (en vertu de la liberté de traitement thérapeutique) et non de l'entreprise pharmaceutique.

En vue d'une promotion du développement de médicaments spécialement conçus pour les enfants et les adolescents, depuis 2013 une réduction de 90 % des émoluments à facturer pour les AMM et les modifications essentielles[1] a été mise au point pour des médicaments portant exclusivement une indication pédiatrique. De plus, à partir du **1er janvier 2019**, la loi sur les brevets prévoit de nouvelles incitations : les fabricants de médicaments qui réalisent des études pédiatriques sur des médicaments et démontrent les possibilités de leur utilisation chez les enfants obtiendront une prolongation de six mois de la protection de leurs brevets. Comme dans les autres pays, cette « prolongation pédiatrique » a pour but de compenser, du moins en partie, les coûts supplémentaires de recherche et développement.

---

[1] Selon l'annexe 2 de de l'ordonnance sur les émoluments de l'Institut suisse des produits thérapeutiques. Modification essentielle : ex. ajout d'une indication, d'une recommandation posologique ou d'un dosage.

Les certificats complémentaires de protection (CCP) permettent de prolonger les brevets protégeant un produit pharmaceutique afin de palier au temps écoulé lors de l'attente de l'obtention de l'AMM par Swissmedic [11]. Il existe deux manières d'obtenir la nouvelle prolongation pédiatrique : soit par la prolongation d'un CCP déjà délivré, soit au moyen d'un certificat complémentaire de protection pédiatrique pour le brevet. Le certificat pédiatrique consiste en un nouveau titre de protection spécialement développé pour la Suisse. Les révisions partielles de la loi et de l'ordonnance sur les brevets entreront en vigueur le **1er janvier 2019**, en même temps que la loi révisée sur les produits thérapeutiques [12]. A partir de cette date, un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) sera obligatoire pour toute nouvelles demande d'AMM déposée ou de nouvelle indication, forme pharmaceutique ou voie d'administration. Une dérogation peut être obtenue aux mêmes conditions qu'au niveau européen, à savoir dans les cas où le médicament est considéré comme étant dangereux, inefficace ou sans bénéfices par rapport aux traitements existants dans la population pédiatrique. Le PIP peut être reporté et donc absent au moment de la demande d'AMM si les clarifications concernant la sécurité et l'efficacité chez les adultes sont incomplètes, le nombre de patients pédiatriques est faible ou si la disponibilité du médicament pour les adultes ne doit pas être retardée [13].

2.1.4 SwissPedDose

Dans le but de garantir une utilisation sure et efficace également des médicaments plus anciens, la Confédération a mandaté en 2017 l'association SwissPedDose pour l'harmonisation des dosages de médicaments pédiatriques. Cette association a été fondée dans la même année par huit hôpitaux pédiatriques (Aarau, Bâle, Berne, Genève, Lausanne, Lucerne, St-Gall et Zurich) en collaboration avec la Société Suisse de Pédiatrie (SSP) et l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA).

Au cours du projet pilote lancé en 2013, presque 100 recommandations de posologie concernant 20 substances actives dans les domaines de l'infectiologie, la néonatologie et la pédiatrie générale ont été harmonisées au niveau national grâce à la collaboration de 24 médecins et 8 pharmaciens (fig.2).

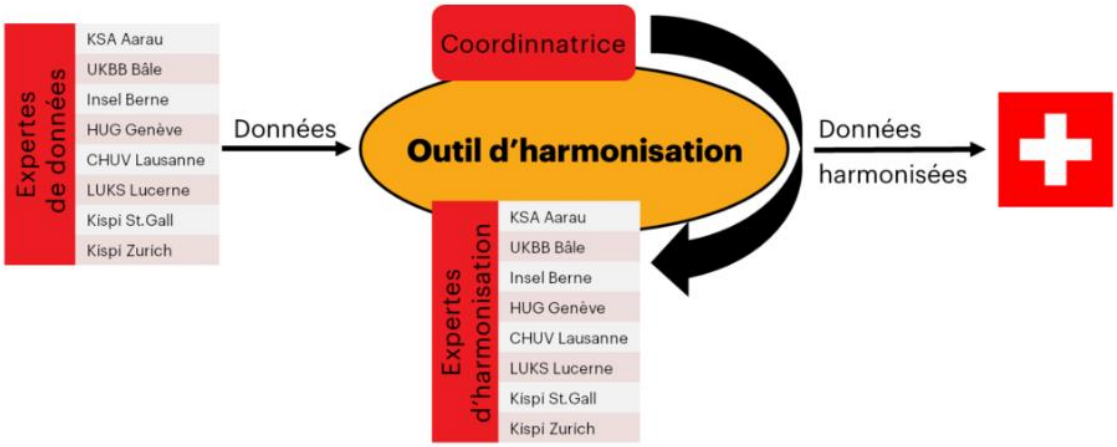


Figure 2 : Processus d'harmonisation des recommandations de dosages au niveau suisse [14].

Ces recommandations ont été publiées début 2018 et sont disponibles sur internet gratuitement. Pour la fin de l'année 2021, des recommandations de posologie pour 100 substances utilisées en pédiatrie devraient être disponibles [14].

Pour l'instant aucun psychotrope n'y figure, hormis le midazolam et le phenobarbital utilisés en cas de crise d'épilepsie. Espérons pour que dans le futur ce projet intéressant s'ouvre au monde de la pédopsychiatrie.

2.2 Considérations liées au développement

2.2.1 L'évolution des paramètres pharmacocinétiques

Les changements physiologiques liés au développement affectent de manière significative la réponse aux médicaments impliquant ainsi un besoin croissant de doses ajustées à l'âge ou au poids du patient [15]. Les paramètres importants dans l'**absorption** des médicaments, tels que les changements de pH dans les différents segments du tractus gastro-intestinal ou la sécrétion d'acides biliaires, évoluent jusqu'à l'âge d'environ 5 ans. Ensuite, les valeurs se rapprochent de celles de l'adulte (fig.3, tableau C). La **distribution** de médicaments peut également être influencée par l'âge, car la proportion d'eau, de graisses et de protéines change continuellement de la naissance à l'enfance. En effet, l'eau constitue presque 80% du poids corporel chez les nourrissons en dessous d'un an, alors que chez l'adulte cette valeur atteint seulement 60%. Ainsi, pour les médicaments hydrophiles, des doses plus importantes par kg de poids peuvent être administrées chez les nourrissons [16]. De plus, le faible nombre de protéines de transport dans le sang, telle que l'albumine, affecte le transport des médicaments : la fraction libre est augmentée mais elle atteint en moindre mesure le tissu cible. Ces valeurs se normalisent aux alentours de l'âge de 2 ans [2].

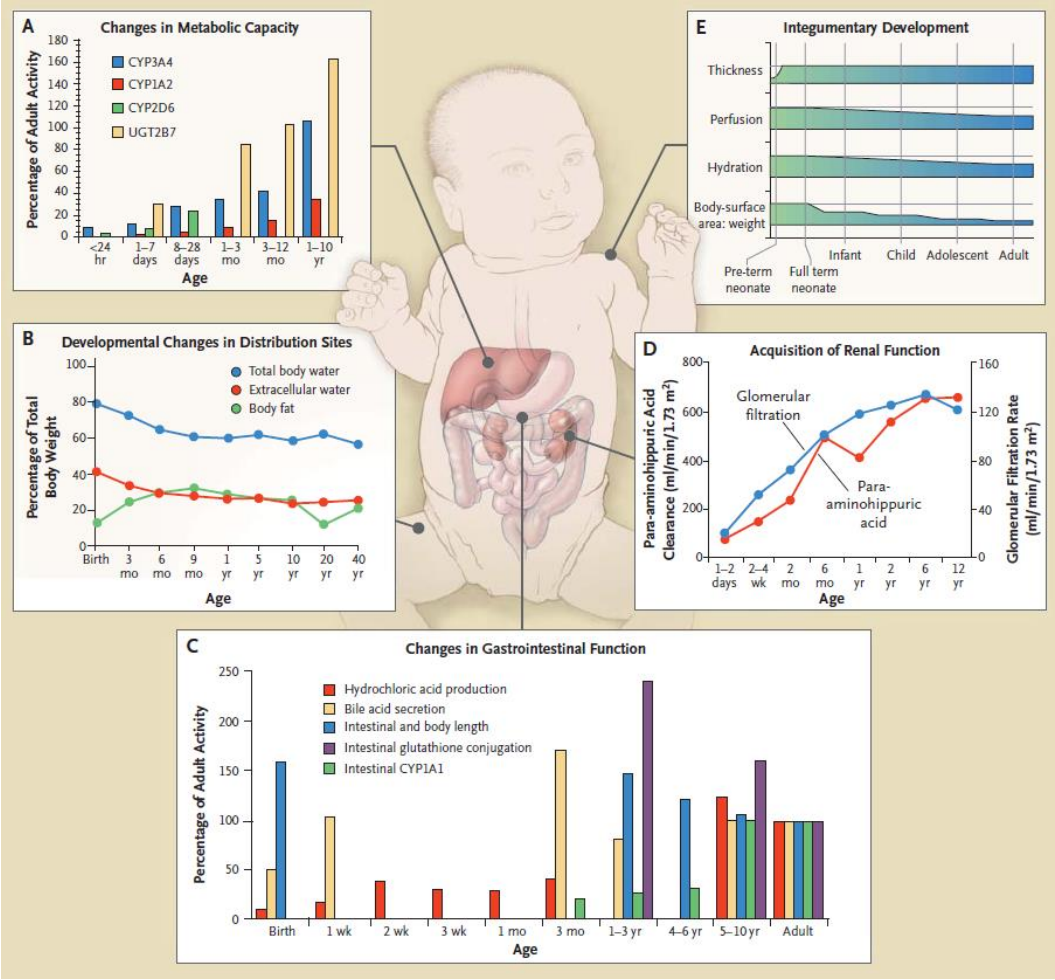


Figure 3 : Changement des facteurs qui influencent la pharmacocinétique des médicaments chez les nouveau-nés, les enfants et les adolescents [15].

Le **métabolisme** des médicaments est une autre étape de la pharmacocinétique qui est influencée par l'âge. Il est composé de deux phases : la phase I a pour but d'augmenter l'hydrophilie des substrats afin de faciliter leur excrétion rénale ou leur métabolisme de phase II. Les CYPs font partie de cette étape et sont responsables des réactions d'oxydo-réductions de la plupart des médicaments. La phase II comporte des réactions de gluroconjugaison ou d'acétylation dans le but d'augmenter la polarité des substrats et de faciliter leur excrétion rénale ou biliaire [2]. L'immaturité des enzymes hépatiques est souvent évoquée quand on mentionne la vulnérabilité des nourrissons face aux médicaments. En effet, différents taux d'activité des CYPs peuvent être observés en fonction de l'âge, comme montré dans le tableau A de la figure 3. De manière générale, on estime que l'activité de toutes les enzymes hépatiques est comparable à celle des adultes à partir de 1-2 ans. De même, l'**élimination** rénale des médicaments est comparable à celle de l'adulte vers l'âge de 1 an [17].

Polymorphisme du CYP2D6

Comme pour les autres iso-enzymes hépatiques, l'activité du CYP2D6 chez les enfants et les adolescents est comparable à celle des adultes. Cet aspect est à souligner dans notre contexte car cette enzyme hépatique est responsable de la métabolisation d'environ 25% des

médicaments disponibles aujourd'hui [18], dont une grande proportion de médicaments psychotropes. Le CYP2D6 est connu pour avoir un polymorphisme génétique : il a été estimé qu'environ 1 à 10% de la population générale (2% chez les caucasiens) présente un iso-enzyme 2D6 métaboliseur ultrarapide et 1 à 20% (7% chez les caucasiens) présente un iso-enzyme 2D6 métaboliseur lent [18]. Ainsi, la population pédiatrique pourrait montrer une réponse variable aux traitements psychotropes en fonction de ce polymorphisme.

La problématique des changements des paramètres influençant la pharmacocinétique des médicaments est peu présente dans un contexte de pédopsychiatrie, puisque les enfants ne reçoivent généralement pas de médicaments psychotropes avant l'âge de 5 ans. A ce stade, le système physiologique est comparable à celui de l'adulte et un ajustement des doses en fonction du poids et de l'âge semble être suffisant. Toutefois, il est primordial de mentionner ces changements afin de guider le lecteur dans la bonne direction : en pédopsychiatrie, je dirais que la pharmacodynamique des médicaments joue un rôle plus intéressant que la pharmacocinétique et ce thème est abordé dans le chapitre suivant.

2.2.2 Le développement cérébral

Il est primordial de comprendre le développement de la cible des psychotropes : le cerveau. Les principales modifications morphologiques et fonctionnelles du cerveau se passent pendant l'adolescence mais peuvent déjà débuter plus tôt, dès la puberté [19]. En effet, les changements hormonaux qui caractérisent la période de la puberté contribuent aux changements physiques, émotionnels, intellectuels et sociaux subis pendant l'adolescence. L'**adolescence** et la **puberté** sont deux phases du développement de l'enfant qui vont de pair et qui permettent de faire la transition de l'enfance à la vie adulte. Cette période est l'une des plus dynamiques de la vie de l'homme et, en ce qui concerne le développement cérébral, est inférieur seulement au nombre de changements qui surviennent lors des premières années de vie. On estime que le développement du cerveau et les processus de nouvelles connexions cérébrales se complètent à l'**âge de 25** ans environ. Cet aspect est important pour la compréhension de certains changements et comportements qui se manifestent chez les jeunes adultes (18 – 25 ans). A la suite d'une prolifération neuronale qui a lieu juste avant la puberté, le cerveau crée de nouvelles connexions, en particulier surtout dans le cortex préfrontal dès le début de la puberté (débutant à un âge variable d'un individu à l'autre) et cela jusqu'à l'âge de 25 ans [19]. Durant cette période, les transmissions excitatrices médiées par le neurotransmetteur glutamate prédominent sur celles inhibitrices médiées par le neurotransmetteur GABA[2] : il en résulte un comportement impulsif caractérisé par de l'excitation, très typique de la période de l'adolescence.

[2] Acide γ-aminobutyrique

Des modifications importantes ont également lieu dans le système limbique (fig.4). Ce système (aussi appelé « cerveau émotionnel ») est un groupe de structures cérébrales qui contrôle l'expression des émotions comme la peur, la rage ou le plaisir liés à des activités indispensables pour la survie de l'homme comme l'alimentation ou le sexe [20]. En comparant des cerveaux d'adultes avec ceux d'adolescents, il a été démontré que chez ces derniers le système limbique est activé de manière plus intense lors des interactions interpersonnelles et de la prise de décisions. Cela pourrait partiellement expliquer le fait que les adolescents ont tendance à être davantage guidés par leurs émotions et à agir de manière plus impulsive [19].

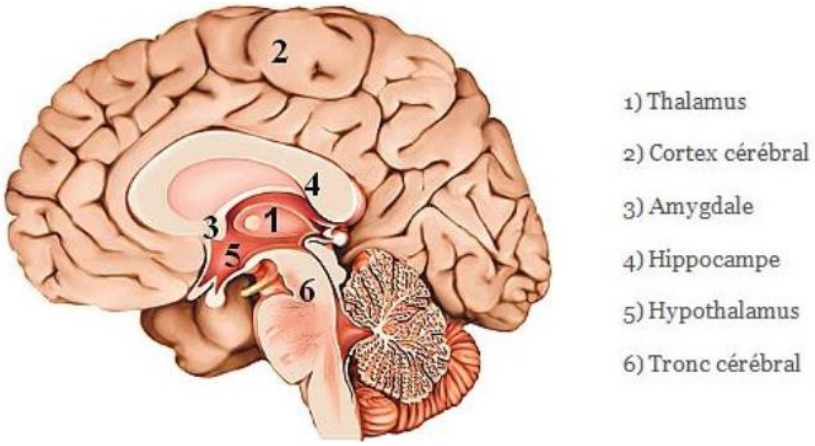


Figure 4 : Quelques structures cérébrales du système limbique.

Autour de l'âge de 12 ans, l'enfant a moins de pensées concrètes, commence à développer des pensées plus abstraites et une compréhension logique de cause à effet. Cependant, le cortex préfrontal, responsable de l'analyse cognitive, de la pensée abstraite et de l'adéquation du comportement face à des situations sociales, est l'une des dernières parties du cerveau à se développer et cela explique pourquoi la maturation du cerveau est considéré comme incomplète jusqu'à l'âge de 25 ans. Ainsi, d'un point de vue cérébral, entre 18 et 25 ans nous sommes considérés comme des « vieux adolescents » plutôt que des « jeunes adultes ».

En revanche, l'excitation neuro-développementale observée à l'adolescence, avec euphorie, excitation et une tendance aux comportements à risque peut être expliqué par le délai du développement de la transmission GABAergique, surtout dans cette région du cerveau. De plus, la transmission dopaminergique est sous l'influence des hormones sexuelles et est impliquée dans le système de récompense et de recherche des drogues, en compromettant l'autocontrôle, les émotions et la prise de décision [19]. Puisque la dopamine influence le cerveau dans le contrôle des mouvements, dans la réponse émotionnelle et la capacité de prouver du plaisir ou de la douleur, une baisse de dopamine pendant l'adolescence explique la difficulté à gérer les émotions. La sérotonine quant à elle joue un rôle dans les changements d'humeur, l'anxiété, le contrôle des impulsions et la vigilance et elle aussi diminue durant cette période. Finalement, la mélatonine règle le cycle circadien et les cycles de sommeils-éveil ;

une augmentation de sa production durant l'adolescence explique l'augmentation du besoin de sommeil.

Tous les psychotropes interfèrent avec la production, la libération ou tout simplement l'action de l'un de ces quatre neurotransmetteurs (GABA, dopamine, sérotonine et mélatonine). Il n'est donc pas étonnant que nous nous questionnions quant à l'utilisation de ces classes de médicaments et une potentielle entrave au développement cérébral normal de l'enfant. Concrètement, en absence d'études à court et long terme spécifiques à la population pédiatriques, nous sommes face à deux inconnues principales : du point de vue somatique, très peu d'informations sont disponibles quant à la pharmacocinétique des médicaments psychotropes et donc sur le rôle joué par les différents organes sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. D'un point de vue psychiatrique, il n'existe pas non plus d'informations quant aux conséquences à long terme de la perturbation des neurotransmissions engendrée par la prise de ces médicaments sur le développement normal du cerveau des patients pédiatriques.

2.3 Troubles psychiatriques typiques de l'enfant et de l'adolescent

De manière générale, il est difficile d'accepter qu'en pédiatrie la prescription de médicaments psychotropes soit possible et ce degré de difficulté est inversement proportionnel à l'âge de l'enfant.

En 2018, nous sommes toujours réticents à cette pratique : depuis la découverte et l'utilisation des premiers psychotropes dans les années '50, nous sommes toujours sceptiques à l'emploi de ces substances chez les plus petits, considérés comme fragiles et vulnérables face à toute substance chimique. À l'exception des maladies génétiques, nous allons toujours rechercher des facteurs déclencheurs d'une maladie pédiatrique dans l'entourage de l'enfant comme le tabagisme des parents en cas d'asthme ou une source de comptage de la fratrie en cas de rhume. L'enfant est perçu comme une feuille blanche, immaculée, qui prend les couleurs et les formes de son environnement au cours des années. Ainsi, en cas de troubles psychiatriques chez les patients de moins de 18 ans, le réflexe est de chercher en première intention des causes externes à ces comportements, des « triggers » indépendants de l'enfant même.

S'agit-il de la bonne approche ? Oui, bien sûr, mais pas seulement. Les raisons intrinsèques et extrinsèques d'une maladie psychiatrique sont parfois indissociables. Prenons par exemple l'autisme: les experts parlent à présent de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) dans le but de regrouper toutes les différentes formes rencontrées. Plusieurs facteurs de risques ont été attribués au TSA, dont la prise de médicaments par la mère durant la grossesse ou une composante génétique [21]. La relation de cause à effet n'est toujours pas clairement établie et, pour l'instant, les professionnels du monde médical doivent se limiter à en soulager les

symptômes et à en limiter les manifestations cliniques. C'est dans ce contexte que s'inscrit la prescription de médicaments psychotropes : le but est de modifier un processus biologique, tel que la production, la libération ou l'action de molécules dans le cerveau afin d'améliorer des symptômes psychiatriques, tout en remettant en cause périodiquement l'utilité d'une telle pratique, selon le principe de « *primum non nocere* ».

2.3.1 Prévalences et caractérisation

La prévalence des maladies psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent est très importante car elle permet de différencier les troubles se manifestant avec les mêmes symptômes. Ainsi, pour mieux guider le lecteur, les prévalences des troubles les plus courants retrouvés en pédiatrie ainsi que quelques généralités (comme l'âge d'apparition) ont été résumés ci-dessous à l'aide du *Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescents* [22]. Le but n'étant pas de décrire le diagnostic de chaque trouble de manière exhaustive, les personnes intéressées à avoir plus de détails pourront se tourner vers le manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux (DSM-V).

- Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité (TDAH) : la prévalence est estimée à 3-7% des enfants (4 à 12% aux USA) et les premiers symptômes peuvent apparaitre dès l'âge de 3 ans. Le déficit d'attention ainsi que l'impulsivité ou l'hyperactivité doivent se manifester avant l'âge de 12 ans afin que le diagnostic soit posé et les garçons seraient atteints 3 à 6 fois plus fréquemment que les filles. Environ 40% des enfants diagnostiqués continuent à avoir des symptômes à l'âge adulte.
- Trouble Dépressif Majeur (TDM) : contrairement à ce que l'on pourrait croire, la prévalence de trouble dépressif majeur chez l'enfant est comparable à celle retrouvée chez adulte, à savoir autour de 1-2%, sans différence entre les genres. En revanche, chez les adolescents, cette prévalence atteint une valeur de 12% avec une probabilité d'atteinte 2 fois supérieure chez les filles. Les symptômes changent en fonction de l'âge et peuvent se manifester déjà depuis l'âge de 3 ans. Les idées suicidaires peuvent survenir à n'importe quel moment de la croissance et le risque de suicide commence en général autour de l'âge de 10 ans, puis augmente chaque année et ce jusqu'à l'âge de 24 ans. Environ 1 adolescent sur 5 diagnostiqué avec un TDM aura un épisode chronique d'une durée de plus de 2 ans.

  D'ailleurs, un TDM pendant l'adolescence pourrait être un indice de trouble bipolaire (TB) ; le risque chez les jeunes de développer un TB étant de 1- 6% par année.
- Trouble Disruptif avec Dysrégulation Emotionnelle (TDDE) : la prévalence se situe entre 0.8 et 3% chez les enfants âgés de 6 à 18 ans, tout en sachant que les symptômes commencent à se manifester avant l'âge de 10 ans. Il s'agit de crises sévères et récurrentes qui sont disproportionnés en termes d'intensité et de durée. Les

patients sont à risque de présenter un TDM ou un trouble anxieux par la suite mais pas de TB.

- Trouble Bipolaire (TB) : environ 1% des adolescents sont touchés par ce trouble. Le TB est rarement diagnostiqué chez les enfants en raison de leur tableau clinique atypique. L'âge médian d'apparition est de 18 ans. La difficulté de diagnostiquer les TB est due au fait que la manie peut être faussement associée à une schizophrénie, un TDAH ou à des troubles du comportement. Le TB rencontrés au cours de l'enfance ne se traduit pas forcement par un TB au cours de l'âge adulte, raison pour laquelle le TDDE a été créé dans le DSM-V.
- Schizophrénie : rare chez l'enfant, l'incidence de ce trouble est de 0.2% à un âge inférieur à 13 ans. La maladie se manifeste généralement vers la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte. Les signes du prodrome avant l'âge de 7 ans incluent un retard de développement, des difficultés d'apprentissage, des problèmes comportementaux, une anxiété, des difficultés de langage et un retrait social. Il ne s'agit pas d'un début aigu mais les symptômes se manifestent de façon insidieuse, petit à petit. Le patient peut présenter des symptômes positifs, négatifs ou cognitifs[3].
- Trouble anxieux : il s'agit du diagnostic en pédopsychiatrie le plus fréquent qui touche 3 à 10% des enfants de moins de 12 ans et 10 à 24% des adolescents. Les facteurs de risque les plus marquants sont la présence d'un parent connu pour un trouble anxieux ou une dépression et un traumatisme dans l'enfance. Entre 30 et 50% des enfants connus pour un trouble anxieux présentent également un trouble de l'humeur. Les troubles anxieux sont un facteur du risque du suicide et l'augmentent d'un facteur 2 à 6.
    - Trouble anxieux de la séparation : la prévalence est entre 3 à 5% chez les enfants de 5 à 12 ans et de 0.7% chez les adolescents.
    - Trouble anxieux généralisé : la prévalence est de 2.2% chez les adolescents.
    - Phobie sociétale : la prévalence est de 1 à 2% chez les adolescents entre 13 et 20 ans.
    - Trouble de panique : la prévalence est de 2 à 3.3% chez les adolescents. Ces troubles peuvent commencer avant l'adolescence mais sont difficiles à diagnostiquer.

---

[3] *Symptômes positifs* : hallucinations, paranoïa, idées délirantes, etc.
Symptômes négatifs : émoussement des affects, apragmatisme (« perte de l'initiative motrice, incapacité à entreprendre des actions »), retrait social, hygiène négligée, etc.
Symptômes cognitifs : troubles de mémoire, altération du cours de la pensée, désorganisation du langage, etc.

- Phobie spécifique : ce trouble touche environ 10% des jeunes et il s'agit du trouble anxieux le plus commun en pédiatrie. Le pic d'incidence peut dépendre de la nature de la peur, par exemple : phobie lié aux animaux à 7 ans, phobie des orages à 12 ans, etc.
- Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) : la prévalence est d'environ 3% et ce trouble peut se manifester déjà à partir des 3 ans.

- Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) : on estime qu'environ 14 à 43% des enfants et adolescents ont subi au moins un évènement traumatisant dans leur vie. Les symptômes sont très variables et peuvent apparaitre directement après l'évènement ou dans un délai de temps important.
- Troubles de tics :
  - Syndrome de Gilles de la Tourette : la prévalence est de 0.1% chez les garçons et de 0.01% chez les filles. En général, une manifestation de tics moteurs apparaît dès l'âge de 7 ans et celle des tics vocaux à l'âge de 11 ans.
  - Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) : la prévalence est de 0.6% chez les enfants et un retard mental est mis en évidence chez environ 40% des patients portant ce diagnostic. Le TSA peut être diagnostiqué à partir de 2 ans et se base sur les difficultés dans 2 domaines spécifiques : la communication et l'interaction sociale ainsi que la présence de comportements, intérêts et activités restreints et répétitifs.
- Trouble perturbateur, trouble du contrôle des impulsions et trouble de conduite
  - Trouble de conduite : la prévalence de ce trouble est de 1 à 10% chez les enfants et commence souvent dans la phase de la préadolescence mais peut se manifester déjà depuis l'âge de 5 ans.
  - Trouble oppositionnel avec provocation : la prévalence de ce trouble est de 4 à 7% des enfants et peut être mis en évidence à un âge précoce (< 5 ans). Il est caractérisé par un enfant facilement irritable, vindicatif et avec une tendance à la confrontation.

Sur la base des informations présentées dans l'ouvrage, il est intéressant d'analyser le grand nombre de comorbidités en termes de troubles psychiatriques mis en évidence pour chaque diagnostic, comme montré dans le tableau suivant.

Tableau 1 : Diagnostics principaux et comorbidités les plus souvent retrouvées en pédopsychiatries, adapté de [22].

	Comorbidités psychiatriques les plus courantes										
Diagnostic principal	Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité	Trouble Dépressif Majeur	Trouble Disruptif avec Dysrégulation Emotionnelle	Trouble Bipolaire	Schizophrénie	Trouble Anxieux	Trouble de Stress Post-Traumatique	Syndrome de Gilles et de la Tourette	Trouble du Spectre de l'Autisme	Trouble de Conduite	Trouble Oppositionnel avec Provocation
Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité				x		x		x		x	x
Trouble Dépressif Majeur	x					x					
Trouble Disruptif avec Dysrégulation Emotionnelle		x									x
Trouble Bipolaire	x					x				x	x
Schizophrénie	x					x				x	x
Trouble Anxieux	x	x		x[1]			x	x[2]	x		
Trouble de Stress Post-Traumatique	x	x				x				x	x
Syndrome de Gilles et de la Tourette	x[3]	x	x			x[3]					x
Trouble du Spectre de l'Autisme	x	x									
Trouble des Conduites	x	x									
Trouble Oppositionnel avec Provocation	x	x									

1 : les troubles de panique ou les TOC ont comme comorbidité possible des troubles bipolaires.
2 : les TOC ont comme comorbidité le syndrome de Gilles de Tourette.
3 : le syndrome de Gilles de la Tourette a surtout comme comorbidité les TOC et le TDAH.

Grâce à ce tableau, il est plus simple de comprendre pourquoi la polymédication est parfois entreprise chez les enfants et les adolescents. Ainsi, un enfant diagnostiqué de TDAH se verra peut-être également prescrit des anxiolytiques sans qu'un vrai trouble anxieux soit mis en évidence chez lui. D'ailleurs, il est parfois possible, pour de courte durée de temps, de cibler des symptômes avec une médication sans qu'un diagnostic précis ne soit posé. Les critères de diagnostic imposent très souvent une connaissance de **l'évolution de la maladie psychiatrique dans le temps** et cela n'est pas possible dans un contexte hospitalier où le médecin ne voit qu'une « photo » de l'état du patient. Voici donc une autre voie menant à la prescription off-label !

2.3.2 Tentative de suicide et idées suicidaires

En Suisse, le suicide représente la 4ème cause de mort précoce, après les cancers, les maladies cardiovasculaires et les accidents [7]. Il est la cause de 16 décès sur 1000, à ne pas confondre avec le suicide assisté, une pratique légale en Suisse, qui est la cause de 14 décès sur 1000. Selon les données publiées par l'Office Fédéral de la Statique (OFS), le risque de suicide augmente avec l'âge. Pourtant, la première cause de mortalité des jeunes

suisses âgés de 15 à 29 ans en 2012 était le suicide: cela s'explique par le fait que les décès causés par une maladie sont plus rares chez les jeunes. En effet, selon l'OMS, il représente la 2ème cause de décès chez les adolescents et les jeunes adultes de 15 à 24 ans [23].
Les facteurs de risque liés au suicide sont nombreux mais le principal serait un antécédent de tentative de suicide. De manière générale, les personnes ayant présenté un épisode d'automutilation ou de tentative de suicide ont une probabilité 50 à 100 fois supérieure de mourir de suicide dans les 12 mois qui suivent par rapport aux personnes n'ayant pas présenté ce genre d'épisode [24]. De plus, une récente méta-analyse a mis en évidence qu'environ 4 fois plus de jeunes dans le système de protection de la jeunesse et pris en charge par l'Etat semblent faire une tentative de suicide par rapport aux jeunes dans la population normale (3.6% vs 0.8%) [25].
Quant aux méthodes, celles les plus couramment utilisées en Suisse en 2014 pour un suicide non assisté sont illustrées sur la figure 5.

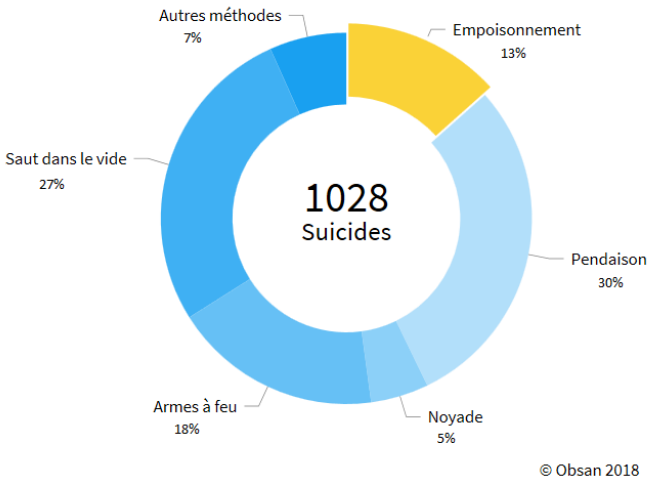


Figure 5 : Distribution en pourcentage des méthodes de suicide en 2014 en Suisse [7].

Environ 13% des suicides sont dus à un empoisonnement, dont la plupart correspondent à un tentamen médicamenteux, comme montré dans les résultats des statistiques plus anciens [26]. Par contre, ces chiffres ne tiennent pas compte des tentatives de suicide (TS) qui elles sont beaucoup plus fréquentes. En effet, seulement 10 à 15 % des TS aboutissent à un décès [27] et plus de 60% des personnes ayant fait une première TS récidivent dans leur geste [17]. Une étude récente mandatée par le canton de Neuchâtel et menée par l'Institut Universitaire de Médecine Sociale et Préventive de Lausanne (IUMSP) a montré des résultats alarmants : le taux de tentatives de suicide chez les jeunes de 15 ans a presque doublé au cours des sept dernières années, passant de 5.9% en 2010 à 11.2% en 2017. Ce phénomène toucherait trois fois plus les jeunes filles comparé aux garçons [28].

Les personnes les plus à risque et dont les idées suicidaires doivent être évaluées en priorité sont les personnes présentant des troubles de l'humeur, des troubles de la personnalité ou des troubles psychotiques [27]. L'outil utilisé par les cliniciens en milieu hospitalier est montré

en annexe 1 et permet d'évaluer l'urgence, le danger et le risque actuel (UDR) de passage à l'acte. Il s'agit d'une aide à la démarche d'évaluation et cet outil guide les intervenants dans leur prise de décisions. Le risque suicidaire est donc stratifié en risque faible, modéré ou important. En fonction du profil du patient et du potentiel d'auto-hétéro agressivité, la présence d'un sécuritas peut être nécessaire en milieu hospitalier ou même un transfert dans un hôpital psychiatrique. Le potentiel suicidaire est réévalué régulièrement (au minimum quotidiennement) par le médecin et le consultant de psychiatrie de liaison.

En plus d'interventions psychologiques, une intervention pharmacologique pourrait être nécessaire, visant à diminuer la tension psychique et l'impulsivité du patient. Une maladie psychiatrique sous-jacente doit impérativement être recherchée. En effet, une étude australienne a montré que plus de deux tiers des adolescents admis pour une tentative de suicide avaient un antécédent psychiatrique, dont la moitié souffrait de dépression. Cette étude a aussi montré que jusqu'à un tiers de tous les patients pédiatriques souffrant d'une dépression a présenté au moins un épisode d'automutilation ou d'idées suicidaires [29].

2.3.3 Dépression

La dépression chez l'enfant est restée longtemps ignorée, voir méconnue par les cliniciens eux-mêmes. Dans cette population, elle peut évoquer l'existence d'une maltraitance, d'abus sexuel ou de viol. En effet, deux types de dépression existent dans la population générale : le premier type, la dépression réactionnelle, s'associe avec un événement particulier tel qu'un divorce, un deuil, un abus etc. Tout événement stressant sur le plan émotionnel et traumatisant peut engendrer un état dépressif qui peut être en décalage avec l'événement qui l'a déclenché. Au contraire, la dépression endogène est due à une susceptibilité génétique familiale. La souffrance chez les enfants dans ce cas de figure est plus intense et l'autodévalorisation et le risque suicidaire sont plus importants [30].

Selon les données issues des études menées par l'OMS, la dépression toucherait 2 à 3% de la population générale (enfants et adultes). Elle concerne de manière plus importante certaines tranches d'âge, touchant jusqu'à 10% des adolescents [23]. De plus, une dépression précoce pourrait être signe d'un trouble bipolaire maniaco-dépressif dans 20-30% des cas.

Tristesse et dépression ne sont pas synonyme : la première peut être présente sans l'autre et inversement. Les manifestations cliniques d'une dépression chez l'enfant peuvent inclure des troubles du sommeil, des troubles du comportement, des troubles alimentaires ou des troubles de l'humeur. En général, plus l'enfant est jeune, plus son mode d'expression d'une tension psychique et de réponse à cette tension passe par le corps. Quant au diagnostic, des questionnaires validés chez l'enfant et l'adolescent permettent de mettre en évidence des troubles dépressifs chez cette population [31].

Les situations les moins à risque sont prises en charge en ambulatoire à l'aide de la psychothérapie, de la thérapie familiale, de la thérapie comportementale, de la sociothérapie

et/ou d'un traitement médicamenteux. En pédiatrie, ce dernier n'est jamais préconisé en première intention et est réservé aux enfants et aux adolescents qui ne répondent pas aux autres thérapies [32]. Les antidépresseurs peuvent diminuer certains symptômes comme les troubles du sommeil, la perte d'appétit ou l'anxiété. Cependant, le taux de réponses des traitements les plus efficaces n'excèdent pas 70%. **Ainsi, environ un tiers des patients ne verront pas d'amélioration sous traitement médicamenteux** [17]. Il est difficile de discriminer l'efficacité des différentes molécules antidépressives car la population pédiatrique répond fortement au placebo : une réponse jusqu'à 50% des cas est mise en évidence lors de troubles émotionnels (anxieux et dépressifs) [22]. Si nécessaire, le médecin devrait privilégier un antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) [32, 33], en raison d'une meilleure balance bénéfices risques par rapport aux antidépresseurs plus anciens.

2.3.4 Crise clastique

Une crise clastique est définie comme une crise au cours de laquelle les petits enfants ou en âge préscolaire crient, pleurent, tapent et lancent des objets. Ces crises peuvent continuer jusqu'à la fin de l'enfance et persister même à l'adolescence, où le sujet peut devenir violent et avoir un langage agressif [34]. Un grand nombre d'hospitalisations dans le secteur S3 de l'HEL semble être en lien avec une crise clastique à domicile ou en foyer. En effet, l'accès de colère incontrôlable lors d'une crise clastique, disproportionné dans l'intensité et la durée, pousse souvent les parents ou les éducateurs à faire appel au secours.
Crise clastique et crise de colère ou agressivité ne sont pas synonymes : la première indique une réponse émotive complexe plutôt que l'expression d'un seul sentiment. Une autre distinction peut être qu'en cas de crise clastique, l'enfant ou l'adolescent aura tendance à diriger sa frustration vers des objets inanimés ou même à faire preuve d'auto-agressivité; en revanche, en cas de crise de colère, l'agressivité est souvent dirigé vers une autre personne [35].

L'étiologie de ces crises est difficile à caractériser et les experts invitent à investiguer de manière approfondie toutes les pistes possibles : une cause somatique (épilepsies, tumeurs cérébrales, intoxication médicamenteuse, etc), psychiatrique (trouble psychotique débutant, épisode dépressif, crise d'anxiété aigue, etc) ou familiale (carence éducative, maltraitante, viol, etc) [36]. Une crise clastique n'est pas un diagnostic médical mais plutôt une manifestation clinique d'un trouble sous-jacent : la prise en charge à l'hôpital dépend en grand partie de l'issu des investigations menées par l'équipe médicale lors du séjour hospitalier.

2.3.5 Troubles du comportement alimentaire

Selon la DSM-V, les troubles du comportement alimentaire (TCA) regroupent plusieurs troubles différents, parmi lesquels on retrouve l'anorexie mentale, la boulimie ou l'hyperphagie. L'anorexie mentale est subdivisée en deux sous-groupes: le type restrictif, caractérisé par une restriction alimentaire et, dans 60 à 70% des cas, par une hyperactivité physique, et le type purgatif avec des vomissements ou avec une utilisation de laxatifs. Les formes restrictives évoluent souvent vers des formes purgatives [37]. Dans le contexte de ce travail, l'anorexie mentale est le TCA le plus fréquent, car peut justifier l'hospitalisation dans un service pédiatrique dans un but de renutrition. En effet, l'hospitalisation est impérative pour la pose de sonde nasogastrique et pour la surveillance d'un syndrome de renutrition inappropriée, une complication fréquente et potentiellement mortelle [38]. Bien que l'anorexie mentale soit une pathologie psychiatrique, la prescription de psychotropes est rare et vise plutôt à traiter des éventuelles comorbidités (troubles anxieux, état dépressif, etc.). En effet, les psychotropes ne sont pas mentionnés systématiquement dans les recommandations internationales de la prise en charge de l'anorexie. Dans une récente revue systématique, Hilbert *et al* [39] ont comparé les recommandations cliniques basés sur les preuves (*evidenced-based clinical guidelines)* de la prise en charge de l'anorexie mentale de plusieurs pays comme illustré dans la figure 6.

Recommendation	AUS	DEN	FR	GER	NETH	SP	UK	US	WFSBP
Medication									
In general	N.R.	N.R.	(No specific medication to treat AN)	N.R.	N.R.	Not as only primary treatment	Not as sole treatment	N.R.	N.R.
Antidepressants	(+)[c]	N.R.	+ Depressive disorders, anxious disorders, OCD	– Weight gain + depressive symptoms	N.R.	N.R	N.R.	+ Depressive, anxiety, or obsessive-compulsive symptoms, or bulimic symptoms	N.R.
SSRIs	–[c]	N.R.	N.R.	N.R.	–	N.R.	N.R.	– Weight gain + depressive, anxiety, obsessive-compulsive, or bulimic symptoms (in combination with psychotherapy or after weight restoration)	N.R.
TCAs	N.R.	N.R.	(+)	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	–	N.R.
MAOIs	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	–	N.R.
Antipsychotics	(+) Obsessional thinking (olanzapine)	N.R.	(+)	– Weight gain (+) Obsessional thinking (only short-term)	(+) Obsessional thinking (olanzapine)	N.R.	N.R.	(+) Weight gain (+) Obsessional thinking (olanzapine, risperidone, quetiapine, chlorpromazine)	N.R.
Appetizers	N.R.	N.R.	N.R.	–	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
Lithium	N.R.	N.R.	N.R.	–	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
Estrogen	N.R.	N.R.	(+)	N.R.	N.R.	(+)	(+)	(+)	N.R.
Other medication	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	+ Pro-motility agents – Buproprion (+) Antianxiety agents	N.R.
Other treatments	N.R.	+ Meal support/ eating training (as adjunct) + Supervised physical activity (as adjunct during weight gain phase)	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	– Physical therapy (transcranial magnetic stimulation, acupuncture, weight training, yoga or warming therapy)	– Electroconvulsive therapy (or only for severe cooccuring disorders)	N.R.
Special issues	Separate recommendations for children and adolescents and for severe and long-standing AN, refeeding syndrome, medical management		Weighing, pregnancy, medical management	Detailed information on artificial feeding, different settings of care, weighing, specific recommendations for treatment of core symptoms	Separate recommendations for children and adolescents and for severe and long-standing AN, progress monitoring, relapse prevention	Treatment of comorbidities, pregnancy, medical management	Separate recommendations for children and adolescents, detailed information on psychotherapies, carer support, weighing, medical management, treatment of comorbidities, pregnancy	Recommendations for acute AN versus after weight restoration versus chronic AN, refeeding syndrome	

Note: ✓ recommendation given; + explicit recommendation in favor; (+) cautious recommendation in favor; – recommendation against; N.R., no recommendation reported; AUS, Australia and New Zealand; CBT, cognitive-behavioral therapy; DEN, Denmark; FBT, family-based therapy; FR, France; GER, Germany; IPT, interpersonal therapy; OCD, obsessive-compulsive disorder; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; MANTRA, Maudsley Anorexia Nervosa Treatment for Adults; NETH, The Netherlands; SSCM, Specialist Supportive Clinical Management; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; SP, Spain; TCAs, tricyclic antidepressants; UK, United Kingdom; US, United States; WFSBP, World Federation of Societies of Biological Psychiatry.

[a]Recommendations for weight gain and energy intake were derived from both the guideline's text and recommendations.

[b]Information on energy intake for the UK guideline was obtained from the Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa (MARSIPAN) guideline, because the UK guideline refers to it in this respect

[c]Indicates that the recommended intervention refers to children and adolescents only.

Figure 6 : Tableau de comparaison des traitements médicamenteux recommandés dans les guidelines internationales de la prise en charge de l'anorexie mentale, tiré de [39].

Ce tableau met en évidence l'absence de recommandations concernant le traitement médicamenteux de l'anorexie mentale (« *NR - No recommandation reported »)* qui touche pratiquement tous les pays analysés à l'exception de l'Espagne et du Royaume-Uni. En effet, les recommandations anglaises par exemple ne proposent jamais un traitement médicamenteux comme seul traitement, la psychothérapie étant la pierre angulaire de la prise en charge avec une alternance de thérapie familiale et thérapie individuelle [40].

2.4 Les psychotropes en pédiatrie

2.4.1 Utilisation off-label des psychotropes

La problématique de la prescription de médicaments off-label est particulièrement importante lors de l'utilisation de psychotropes. Les psychotropes sont définis comme toute substance chimique agissant sur le psychisme, tels que les antipsychotiques, les antidépresseurs, les stabilisateurs de l'humeur, les anxiolytiques, les psychostimulants, les hypnotiques et les sédatifs. Le tableau suivant montre les psychotropes les plus fréquemment utilisés en fonction des diagnostics psychiatriques posés chez les enfants et les adolescents [22].

Tableau 2 : Classes médicamenteuses le plus fréquemment utilisées en fonction des diagnostics, adapté de [22].

	Classe médicamenteuse						
Diagnostic	Antipsychotiques	Stabilisateurs de l'humeur	Antidépresseurs	Anxiolytiques	Psychostimulants	Hypnotiques et sédatifs	Alfa2 agonistes
Troubles du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité			x		x		x
Troubles Dépressifs Majeurs			x				
Troubles Disruptifs avec Dysrégulation Emotionnelle	x[1]	x					
Troubles Bipolaires	x	x	x				
Schizophrénie	x						
Troubles anxieux			x	x			
Trouble de stress post-traumatique	x	x	x	x			x
Syndrome de Gilles et de la Tourette	x			x			x
Troubles du spectre autistique	x	x	x		x		x
Troubles des conduites	x	x	x	x	x		
Trouble oppositionnel avec provocation	x	x	x		x		

[1] : nouveau diagnostic, pas encore de RCT disponible

De nombreux cliniciens encouragent à prendre en charge les troubles mentaux le plus précocement possible afin de garantir un fonctionnement correct de la personne sans que sa maladie puisse entraver les activités de la vie quotidienne. Ainsi, pour les maladies psychiques

qui se manifestent en bas âge, une détection précoce est fondamentale pour assurer un soutien lors du développement de l'enfant (scolaire, social, affectif). Chez les adolescents, les maladies mentales type schizophrénie ou troubles bipolaires non diagnostiquées peuvent aboutir sur des gestes agressifs et impulsifs, voire même sur des problèmes avec la justice. Savoir reconnaître ces symptômes précoces et les prendre en charge correctement serait d'une énorme utilité [41]. Malgré le fait que les interventions psychosociales restent un pilier de la prise en charge des maladies psychiatriques chez les enfants et les adolescents, une médication peut se révéler efficace et, pour les nombreuses raisons énumérées jusqu'à présent, une prescription off-label de psychotropes pourrait être nécessaire.

Prévalences des prescriptions off-label

Dans la littérature, nous retrouvons des prévalences variables de l'utilisation off-label des psychotropes en fonction du pays étudié. En France, Winterfeld U. et al ont mis en évidence que les prescriptions off-label de psychotropes touchaient 2 patients sur 3 dans un hôpital universitaire pédiatrique, correspondant à environ 68% des toutes les prescriptions effectuées sur une période de 6 mois [42]. Au Danemark, ce taux s'élève à 95% des prescriptions étudiées grâce au registre national de la statistique de produits médicinaux sur une période de 6 ans chez les patients âgés de moins de 18 ans [43]. En Suisse, lors d'une étude rétrospective dans un hôpital psychiatrique universitaire, Ansermot N. *et al* ont analysé l'utilisation des psychotropes chez 76 patients âgés entre 12 et 18 ans en 2008 et celle d'un échantillon comparable en terme de taille et d'âge en 2014. Au cours de ces deux enquêtes, les prévalences de la prescription off-label ont été de 69% et 68% respectivement, ce qui est comparable [44]. La variabilité des taux retrouvés dans ces études dépend fortement de la présence des AMM pour un médicament donné dans le pays concerné. Un exemple est la fluoxétine qui est approuvée par la FDA chez l'enfant en cas de dépression majeure ou de trouble obsessionnel compulsif, alors qu'en Suisse son utilisation n'est autorisée que chez l'adulte. La quétiapine est un exemple de molécule dont les AMM diffèrent d'un pays à l'autre en fonction de la forme galénique employée. En effet, la forme à libération immédiate possède une AMM en Suisse pour les enfants à partir de 10 ans en cas d'épisode aigue de manie dans un contexte de trouble bipolaire. Par contre, la forme retard XR est approuvée par la FDA aux USA [45] mais pas par Swissmedic [46].

L'important taux de prescription off-label de psychotropes en pédiatrie pourrait être lié à une amélioration de la prise en charge des patients, avec une pose de diagnostic de troubles mentaux plus précoce. Une autre hypothèse est que les données concernant la sécurité des traitements dans cette population sont lacunaires, ce qui devrait faire intervenir les autorités [47]. L'explication se situe sans doute entre les deux.

2.4.2 Effets indésirables des psychotropes et surveillance clinique

Dans le but de se familiariser avec les problématiques liés à l'utilisation des psychotropes en pédiatrie, un intérêt particulier a été porté sur les effets indésirables fréquents ou rares mais graves. L'accent a été mis sur une sélection des effets indésirables les plus débattus dans le monde médical, afin d'éviter de copier les effets indésirables cités dans le Compendium sans aucune discrimination, ce qui aurait peu d'intérêts aux yeux du lecteur.

2.4.2.1 Antipsychotiques

L'action pharmacologique des antipsychotiques (AP) de première génération repose sur un antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2, comme pour l'halopéridol ou la lévomépromazine. La forte affinité à ces récepteurs des AP plus anciens et les importants effets indésirables extrapyramidaux qui en découlent ont mené au développement d'une nouvelle classe de médicaments, appelé antipsychotiques « atypiques ». Ces molécules se lient de manière plus faible aux récepteurs D2 et l'action pharmacologique repose également sur un antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT2. Parmi les AP atypiques disponibles sur le marché suisse nous retrouvons par exemple la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et l'aripiprazole. Les principales molécules retrouvées dans la classe des AP atypiques et l'halopéridol, ainsi que les affinités pour les récepteurs sont illustrés en figure 7.

Récepteurs	Clozapine	Olanzapine	Quétiapine	Rispéridone	Halopéridol
D2	+	++	+	++++	++++
5-HT1A	+	0	+	+	0
5-HT1D	0	+	0	+	0
5-HT2A	++++	++++	+	+++++	+
5-HT2C	++	++++	0	++++	0
α1	++++	++	++	++++	++++
H1	++++	++++	++++	++	+
M1	++++	++++	++	0	0
5-HT uptake	0	0	0	0	0
NA uptake	+	0	+	0	0
Prise de poids	+++	+++	++	++	+

Figure 7 : Comparaison de l'affinité des récepteurs des antipsychotiques atypiques et de l'halopéridol, tiré de [48].

Comme montré dans la figure ci-dessus, une moindre affinité est aussi présente pour d'autres récepteurs sérotoninergiques, antihistaminiques et adrénergiques. Ce manque de sélectivité est à la base du profil d'efficacité et de sécurité des AP atypiques.

Ainsi, l'utilisation prolongée en pédiatrie de cette classe de psychotropes augmente le risque de survenue d'effets extrapyramidaux, de troubles cardiaques, de prise de poids et de troubles métaboliques [49]. De plus, une utilisation prolongée serait également associée à des perturbations endocriniennes, telles qu'une hyperprolactinémie, responsable de galactorrhée

et de gynécomastie, d'hypogonadisme secondaire avec oligo-/aménorrhée, de troubles sexuels et d'infertilité [50]. Les enfants seraient une population particulièrement à risque et la probabilité de développer ces effets indésirables dépend de la dose du médicament administré et de la durée d'exposition. Une étude hollandaise récente portant sur la prescription d'antipsychotiques en ambulatoire a pu montrer qu'environ 12% des patients pédiatriques ont eu un traitement d'au moins 48 mois pendant la période étudiée [51]. L'exposition prolongée aux AP atypiques impose un monitoring et un suivi clinique rapproché, particulièrement en début du traitement, afin d'assurer un développement normal de l'enfant. L'*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (AACAP) préconise un contrôle régulier de certains paramètres vitaux et de valeurs de laboratoires lors de la prescription d'antipsychotiques, comme montré dans le tableau 3.

Tableau 3 : Monitoring recommandés par l'AACAP lors de prescriptions d'antipsychotiques atypiques [52].

Temps	Antécédents et anamnèse familiale	Poids, taille et BMI	Circonférence de la taille	Tension artérielle	Glycémie à jeun	HDL, LDL, TG* Cholestérol total
Baseline	x	x	x	x	x	x
4 semaines		x				
8 semaines		x				
12 semaines		x		x	x	x
Annuel	x		x	x	x	

*HDL = Lipoprotéines de haute densité, LDL = Lipoprotéines de basse densité, TG = Triglycérides

Dans la littérature nous retrouvons aussi d'autres guidelines comme celles anglaises publiées par la *National Institue for Health and Care Excellence* (NICE), qui préconisent également un contrôle de la prolactine, des troubles du mouvement et de l'état nutritionnel du régime et de l'activité physique des patients sous antipsychotiques et, dans certains cas, également un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG, tableau 26, annexe 2) [53].

2.4.2.2 Antidépresseurs

Concernant les antidépresseurs (AD), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS ou SSRI en anglais) sont les molécules de choix en pédiatrie, en raison de leur action plus spécifique comparé aux autres classes d'antidépresseurs et une meilleure balance bénéfice risques. Comme chez l'adulte, les AD peuvent engendrer chez l'enfant et l'adolescent de nombreux effets indésirables qui sont résumés et présentés par classes dans le tableau 4.

Tableau 4 : Profils d'effets indésirables des antidépresseurs, tiré de [54].

Drug	Action	Side effect								Inhibition of hepatic enzymes	Lethality in overdose
		Anti-cholinergic[a]	Sedation	Insomnia/ agitation	Postural hypotension	Nausea/ gastro intestinal	Sexual dysfunction	Weight gain	Specific adverse effects		
Tricyclic antidepressants											
clomipramine	SRI+NRI	++	++	+	++	+	++	+		–	moderate
amitriptyline, dosulepin	NRI>SRI	++	++	–	++	–	+	++		–	high
imipramine	NRI>SRI	++	+	+	++	–	+	+		–	high
desipramine, nortriptyline	NRI	+	+	+	+	–	+	–		–	high
lofepramine	NRI	+	–	+	+	–	?	–	sweating	–	low
Selective serotonin reuptake inhibitors											
citalopram, sertraline	SRI	–	–	+	–	++	++	–		–	low
fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine	SRI	–	–	+	–	++	++	–		++	low
Other reuptake inhibitors											
maprotiline	NRI	++	++	–	–	–	+	++	increased seizure potential	?	high
reboxetine	NRI	+	–	+	–	–	+	–		–	low
venlafaxine	SRI>NRI	–	–	+	–	++	++	–	hypertension, sweating	+	moderate
duloxetine	SRI+NRI	–	–	+	–	++	++	–		–	?low
bupropion[b]	?DRI+NRI	–	–	+	–	–	–	–	increased seizure potential	–	? moderate
Receptor antagonists											
trazodone	$5\text{-HT}_2 + \alpha_1 > \text{SRI}$	–	++	–	++	–	–	+	priapism	?	low
nefazodone	$5\text{-HT}_2 > \text{SRI}$	+	+	–	+	+	–	++		++	low
mianserin	$5\text{-HT}_2 + \alpha_1 + \alpha_2$	+	++	–	–	–	–	–		?	low
mirtazapine	$5\text{-HT}_2 + 5\text{-HT}_3 + \alpha_2$	–	++	–	–	–	–	++		–	low
Monoamine oxidase inhibitors											
phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid	Irreversible	+	+	++	++	+	++	++	hypertensive crisis with sympatheto-mimetics, oedema	?	high
moclobemide	RIMA	–	–	+	–	+	–	–		–	low
Other											
agomelatine	$M + 5\text{-HT}_{2C}$	–	+	+	–	+	–	–	Requires LFT monitoring	–	?
vortioxetine	$SRI + 5\text{-HT}_3 + 5\text{-HT}_7 + 5\text{-HT}_{1B} + 5\text{-HT}_{1A}$	–	–	–	–	++	+/–	–		–	?

NRI: noradrenaline reuptake inhibitor; SRI: serotonin reuptake inhibitor; DRI: dopamine reuptake inhibitor; 5-HT_{1A}: 5-HT_{1A} agonist; 5-HT_{1B}: 5-HT_{1B} partial agonist; $5\text{-HT}_2/5\text{-HT}_{2C}$: $5\text{-HT}_2/5\text{-HT}_{2C}$ antagonist; 5-HT_3: 5-HT_3 antagonist; 5-HT_7: 5-HT_7 antagonist; α_1/α_2: α_1 antagonist/α_2 antagonist; M: melatonin agonist; RIMA: Reversible inhibitor of monoamine oxidase-A.
++relatively common or strong.
+may occur or moderately strong.
-absent or rare/weak.
? unknown/insufficient information.
[a] These refer to symptoms commonly caused by muscarinic receptor blockade including dry mouth, sweating, blurred vision, constipation and urinary retention; however, the occurrence of one or more of these symptoms may be caused by other mechanisms and does not necessarily imply that the drug binds to muscarinic receptors.
[b] These are not licensed in the UK but are elsewhere in the world.
These side-effect profiles are not comprehensive, have been compiled from various sources and are for rough comparison only. Details of drugs used and potential cautions and interactions should be looked up ideally in the original SPCs, or in a suitable reference book such as the British National Formulary (Joint Formulary Committee, 2014).

Les patients doivent être également sensibilisés aux effets engendrés par les AD qui vont au-delà des effets indésirables somatiques. En effet, la FDA a publié en 2004 une mise en garde concernant le risque de tentative de suicide suite à l'initiation d'un traitement antidépresseur. Selon cette nouvelle mise en garde (appelé « black box warning », car présente sur la notice d'emballage dans un carré noir), une analyse groupée de plusieurs essais d'initiation d'un traitement antidépresseur de type ISRS ou autre contrôlé par placebo a mis en évidence une augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires chez les enfants et les adolescents. Ainsi, surtout en début du traitement, la prise d'un AD peut désinhiber le patient, lever des barrages et conduire à un passage à l'acte. Par conséquent, la FDA propose un **monitoring rapproché** de ces patients à risque dans le but de mettre en évidence n'importe quelle péjoration clinique, risque de suicide ou de changement dans le comportement (anxiété, agitation, attaques de panique, insomnie, irritabilité, agressivité, impulsivité, manie, etc.) et cela surtout pendant les premiers mois de traitement ou lors d'un changement de

posologie [55]. En 2007, cette mise en garde a été étendue également aux jeunes adultes entre 18 et 24 ans [56].

De l'autre côté de l'atlantique, l'EMA a publié en 2005 une mise en garde concernant cette problématique, en décourageant une utilisation off-label des ISRS et des IRSN chez les enfants et les adolescents en raison de l'augmentation du comportement suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) [57]. En Suisse, un paragraphe est toujours dédié au risque de suicide dans le chapitre « Mise en garde et précautions » de l'information officielle des antidépresseurs disponibles sur le marché. Selon les fabricants et l'information présente dans les monographies, le risque de suicide serait plutôt en lien avec l'épisode dépressif en soi et non avec le traitement médicamenteux; le lien entre la prise d'antidépresseurs et le suicide reste à ce jour controversé.

Malgré les nombreuses mises en garde, les antidépresseurs sont des médicaments utilisés en pédiatrie en cas d'épisode dépressif ou en cas d'anxiété avec une prescription off-label élevé, atteignant un taux de 92% dans une étude française [42].

2.4.2.3 Anxiolytiques

Les principaux anxiolytiques utilisés en cas de crise aigüe sont les médicaments de la classe de benzodiazépines. Leur action pharmacologique repose sur la liaison aux récepteurs spécifiques du système de transmission GABAergique : la liaison aux canaux chloriques situés dans les membranes cellulaires renforce l'action du neurotransmetteur GABA. Leur effet sur la diminution de l'anxiété serait dû à l'inhibition des circuits neuronaux basés dans l'amygdale [58].

Lors d'une de benzodiazépines, on redoute des effets indésirables tels qu'un risque d'accoutumance, d'effets désinhibiteurs ou de troubles mnésiques suite à une prise régulière de ces traitements [42]. Une utilisation ponctuelle est préconisée et par conséquent peu de données sont disponibles concernant une exposition prolongée chez l'enfant et l'adolescent. Le risque majeur est de traiter pharmacologiquement des patients qui n'ont pas de troubles mentaux mais qui ont des réactions psychologiques normales suites à des traumatismes (abus, abandon, violence) ou des évènements faisant partie du cours de la vie (deuil, rupture amoureuse, difficultés scolaires, etc). De plus, un syndrome de sevrage important peut apparaitre à l'arrêt brusque d'une benzodiazépine, se manifestant par une anxiété, une dépression, une irritabilité, des tremblements, des nausées et des changements des perceptions [59].

Chez l'enfant comme chez l'adulte, un antihistaminique de première génération comme l'hydroxyzine est utilisé pour son effet sédatif en cas de troubles de sommeil et calmant en cas d'anxiété. A hautes doses, ce médicament peut engendrer des effets anticholinergiques, tels qu'une vision floue, une sécheresse buccale et une rétention urinaire [22]. De plus, l'EMA a publié récemment une mise en garde concernant l'hydroxyzine, en raison d'un potentiel

risque d'allongement de l'intervalle QT ainsi que d'arythmies cardiaque. Cette molécule est donc à proscrire chez les patients connus pour des problèmes cardiaques ou avec d'importants facteurs de risques d'arythmie. Son utilisation devrait se limiter à la plus courte période possible et à la plus faible dose efficace [60].

2.4.2.4 Hypnotiques et sédatifs

Un traitement médicamenteux n'est pas le premier choix chez les enfants et les adolescents ayant un trouble du sommeil ou de l'endormissement. Toutefois, les hypnotiques et sédatifs sont souvent prescrits en pédiatrie.

L'hydroxyzine figure parmi les traitements de choix car autorisée en Suisse à partir de 1 an chez l'enfant en cas traitement symptomatique du prurit. L'indication off-label de trouble du sommeil prend probablement exemple de nos voisins français qui autorisent son utilisation à partir de 3 ans en cas de d'insomnie. Les effets indésirables sont ceux mentionnés pour son utilisation en tant qu'anxiolytique (chapitre 2.4.2.3) et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les benzodiazépines, malgré leur AMM en Suisse pour des troubles de sommeil, ne sont que rarement utilisées chez l'enfant en raison de leur profil d'efficacité et de sécurité défavorables (chapitre 24.2.3).

La mélatonine, une hormone naturelle produite par la glande pinéale, est responsable du rythme circadien : sa sécrétion est régulée par l'alternance lumière-obscurité et favorise ainsi l'endormissement [61]. En cas de troubles de l'endormissement, son utilisation n'est pas dénouée d'effets indésirables dont les plus courant sont une somnolence matinale, des vertiges, des maux de tête ou une hypothermie. Comme pour beaucoup de médicaments off-label utilisés en pédiatrie, les doses prescrites peuvent être très variables et les effets physiologiques à long terme engendrés par une prise régulière sont peu connus [62].

2.4.2.5 Stimulants

Les médicaments stimulants, aussi connus comme psychostimulants, sont indiqués pour traiter l'impulsivité et l'hyperactivité en cas de TDAH. L'action pharmacologique du méthylphénidate, la molécule la plus utilisée en cas de TDAH, repose sur l'inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Le mécanisme par lequel le méthylphénidate agit au niveau mental et comportemental chez l'enfant n'a pas été élucidé complètement [22], mais l'effet observé est une augmentation de la concentration, une réduction de l'impulsivité, de l'agressivité et/ou des comportements antisociaux [63].

Nous retrouvons également des risques d'effets indésirables cardiaques liés à l'utilisation de stimulants. Comme pour les antipsychotiques atypiques, ce risque impose une mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QT avant l'instauration du traitement et ce à des intervalles réguliers [64]. Une agitation, une insomnie et des troubles

de sommeil peuvent aussi se manifester lors de l'utilisation de stimulants. Une diminution de la dose, un changement de molécule ou de forme galénique sont alors à envisager afin d'éviter une cascade médicamenteuse avec prescription d'anxiolytiques, d'hypnotiques et de sédatifs.

En conclusion, dans un monde idéal, les enfants et les adolescents devraient être exposés aux psychotropes qu'à certaines conditions bien précises :

- d'autres options thérapeutiques ont été explorées et essayées,
- le trouble est suffisamment sévère et invalidant,
- le traitement médicamenteux choisi a clairement montré ses bénéfices,
- les conséquences à long terme sur cette population sont disponibles.

La réalité est bien différente et nous allons l'explorer à l'aide de ce travail de maîtrise réalisé dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire.

3 Méthode

3.1 Contexte des études

Les études menées lors de ce travail de maîtrise ont eu lieu à l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL). Cet hôpital compte de 18 à 29 lits d'hospitalisation dans le service de pédiatrie et chirurgie pédiatrique ainsi que 4 lits de soins continus, accueillant des nourrissons, des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Dans le but d'étudier une entière année, l'étude a été séparée en deux parties distinctes : une étude rétrospective et une étude prospective observationnelle menée dans le même service. Les deux études ont reçu l'autorisation de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD) : elles partageaient les mêmes objectifs, les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion (à l'exception des critères concernant le consentement) et par conséquent le même protocole (annexe 3).

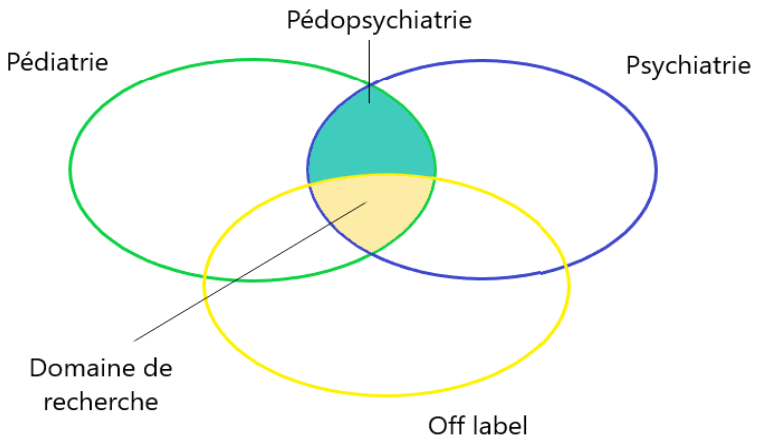


Figure 8 : Domaine de recherche des deux études.

Le domaine de recherche étant restreint (figure 8), le nombre d'inclusions pour l'étude rétrospective avait été estimée à environ 80 patients et celui de l'étude prospective à environ 50 patients.

3.2 But et objectifs

Le but de l'étude est l'analyse de l'utilisation off-label de médicaments psychotropes dans un service de pédiatrie au sein d'un hôpital universitaire suisse, avec un intérêt particulier pour les effets indésirables engendrés et le suivi clinique mis en place par les soignants pour assurer une prise en charge sûre et efficace.

Objectif principal :

- Caractériser la prescription des psychotropes selon l'indication, l'âge, la posologie et leur prescription off-label

Objectifs secondaires :

- Comparer la prescription à l'entrée et le traitement habituel du patient après anamnèse médicamenteuse auprès de la famille et du patient (uniquement pour l'étude prospective).
- Caractériser la prescription de psychotropes off-label selon la forme galénique ou la voie d'administration choisie.
- Analyser l'utilisation des médicaments prescrits en réserve (administration, fréquence, doses, etc.).
- Répertorier les indications d'arrêt de traitement de psychotropes, de changement de doses ou de molécules (« switch ») et les interactions.
- Analyser le suivi clinique de l'utilisation de psychotropes (poids, formule lipidique, glycémies, tension artérielle, fréquence cardiaque, QT).
- Evaluer l'ordonnance de sortie lors de la présence d'un médicament psychotrope.

En raison du design différent, la récolte de données et l'analyse statistique des résultats sont présentées séparément pour les deux études.

3.3 Etude rétrospective

3.3.1 Récolte des données

La ***période*** définie pour mener l'étude rétrospective a été du 1er décembre 2017 au 28 juin 2018. Le ***critère d'inclusion*** a été la présence d'une prescription de tout psychotrope portant le code ATC N03 (antiépileptiques), N05 (psycholeptiques) ou N06 (psychoanaleptiques). La prescription pouvait être d'office ou en réserve à l'entrée, durant l'hospitalisation ou à la sortie Les ***critères d'exclusion*** ont été la présence soit d'une prescription d'antiépileptique dans un contexte d'épilepsie ou de convulsions fébriles soit d'un psychotrope dans une indication de sédation periopératoire ou antérieur à une intervention. En cas de ré-hospitalisation, les patients ont été exclus sauf en cas de changement de psychotrope ou en cas d'un motif d'hospitalisation significativement différent.

Toutes les données ont été obtenues grâce au dossier du patient informatisé (DPI) sur Soarian® et grâce à l'accès aux archives présents sur Archimède®. Les ***données démographiques*** récoltées ont été les suivantes : Identifiant permanent de patient, date de naissance, poids, taille, indice de masse corporel (*Body Mass Index, BMI*), sexe, date d'entrée, date de sortie et destination. Les ***données médicales*** recueillies ont été le motif d'hospitalisation, le diagnostic principal, les antécédents, les diagnostics secondaires et les comorbidités. Quand disponibles, les valeurs du profil lipidique (cholestérol total et

triglycérides) ainsi que les paramètres vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque et l'intervalle QT corrigé) ont été récoltées. Ces données médicales ont été principalement recueillies grâce à l'anamnèse d'entrée présente sur Soarian® et à la lettre de sortie de pédiatrie sur Archimède®. La lettre de sortie de pédopsychiatrie n'a pas pu être obtenue pour des raisons administratives.

Pour les ***médicaments psychotropes*** habituels utilisés avant l'hospitalisation, pour la prescription et l'administration de nouveaux médicaments psychotropes pendant le séjour ainsi que pour les psychotropes prescrits à la sortie les données suivantes ont été notées : nom de la spécialité, dénomination commune internationale (DCI), forme galénique, indication, dose, fréquence et voie d'administration.

Suite à la récolte des données, les patients ont été ***anonymisées*** dans le but de garder la confidentialité selon le protocole de recherche.

3.4 Etude prospective

3.4.1 Récolte des données

La ***période*** définie pour mener l'étude prospective observationnelle a été du 29 juin 2018, date de réception de l'autorisation de la commission d'éthique, au 30 novembre 2018. Les patients hospitalisés au moment de l'arrêt de l'étude ont été suivi jusqu'au 10 décembre 2018 au plus tard.

Les ***critères d'inclusion*** ont été les suivants :

- Présence d'une prescription de tout psychotrope portant le code ATC N03 (antiépileptiques), N05 (psycholeptiques) ou N06 (psychoanaleptiques). La prescription pouvait être d'office ou en réserve à l'entrée, durant l'hospitalisation ou à la sortie.
- Obtention du consentement éclairé par les parents des patients âgés de moins de 14 ans ou des patients mêmes en cas de a) âge supérieur à 14 ans, b) capacité de discernement et c) situation familiale complexe empêchant l'obtention du consentement des parents (cas de placement en foyer, retrait de garde, parents difficilement atteignables).

Les **critères d'exclusion** ont été la présence soit d'une prescription d'antiépileptique dans un contexte d'épilepsie ou de convulsions fébriles soit d'un psychotrope dans une indication de sédation préopératoire ou antérieur à une intervention. En cas de re-hospitalisation, les patients ont été exclus sauf en cas de changement de psychotrope ou en cas d'un motif d'hospitalisation significativement différent.

Les ***données démographiques*** récoltées ont été les suivantes : Identifiant Permanent de Patient, date de naissance, poids, taille, BMI, sexe, date d'entrée, date de sortie et destination. Les ***données médicales*** recueillies ont été le motif d'hospitalisation, le diagnostic principal, les antécédents, les diagnostics secondaires et les comorbidités. Quand disponibles, les valeurs du profil lipidique (cholestérol total et triglycérides) ainsi que les paramètres vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque et l'intervalle QT corrigé) ont été récoltées. Ces données médicales ont été obtenues tout au long de l'étude. Cependant, la lettre de sortie de pédopsychiatrie n'a pas pu être obtenue pour des raisons administratives.

Pour les ***médicaments psychotropes*** habituels utilisés avant l'hospitalisation, pour la prescription et l'administration de nouveaux médicaments psychotropes pendant le séjour ainsi que pour les psychotropes prescrits à la sortie les données suivantes ont été notées : nom de la spécialité, DCI, forme galénique, indication, dose, fréquence et voie d'administration.
Le nom des spécialités, la dose et la fréquence des médicaments ayant une interaction avec les médicaments psychotropes ont également été récoltés. Les ***interactions*** ont été évaluées grâce à la base de données Lexicomp® Drug Interactions et classées selon leur degré de gravité comme montré dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : classement des interactions selon Lexicomp®.

Degré de gravité	Action
1	Aucune action nécessaire
2	Monitorer la thérapie en cours
3	Considérer une modification de la médication
4	Eviter la combinaison de ces médicaments

Seules les interactions de degré 4 ont été signalées systématiquement aux médecins en charge du patient. En cas d'absence de certaines molécules dans cette base de données, la base de données Compendium® interactions a été exploitée.
De plus, les ***effets indésirables*** des médicaments psychotropes motivant un changement de posologie ou de molécule ont été également récoltés. Le cas échéant, ces événements ont été signalés à l'autorité compétente via une annonce de pharmacovigilance.

De plus, plusieurs ***sources d'informations complémentaires*** ont été exploitées : toutes les données concernant les patients inclus dans l'étude ont été obtenues grâce au DPI sur Soarian®, au dossier papier contentant les notes de suite de pédopsychiatrie et à la participation aux différents moments d'échanges interdisciplinaires (visites médicales, révision des dossiers, colloques, remises d'informations lors des changements d'équipes infirmiers). En cas de doutes ou questions, les médecins et les infirmières de pédiatrie ou de pédopsychiatrie ont été interrogés.

3.4.2 Anamnèse médicamenteuse

Suite à l'obtention du consentement par le patient ou ses parents/son autorité parentale, une anamnèse médicamenteuse a été effectuée. Les informations recueillies ont été l'âge, le motif d'hospitalisation, les comorbidités, les antécédents médicaux, les allergies aux médicaments ainsi que les traitements habituels du patient (nom de la spécialité, DCI, dose, fréquence, voie d'administration et indication). De plus, les arrêts récents de médicaments ou la survenue d'effets indésirables liés à la prise d'un ou plusieurs médicaments ont été questionnés. Enfin, la gestion de la prise de médicaments à domicile ou en foyer a été également investiguée selon le modèle présent en annexe 4.

3.4.3 Etude de cas

Deux patients présentant des effets indésirables médicamenteux ont été sélectionnés durant cette étude prospective. L'anamnèse d'entrée ainsi que les valeurs de laboratoire ont été soumis sous forme d'étude de cas à deux groupes de médecins et de pharmaciens ayant un niveau d'expertise différent. Pour la pédiatrie, un médecin chef de clinique, un médecin assistant et un pharmacien clinicien ont été invités à participer à l'étude. Pour la pédopsychiatrie, un médecin hospitalier et un médecin assistant ont été sollicités ainsi qu'un pharmacien clinicien répondant pour la psychiatrie adulte. Les cas sélectionnés ont été appelés cas Y et cas X en référence au sexe des patients traités et les six participants ont répondu à 4 questions pour le cas Y et 3 questions pour le cas X (annexes 5 et 6). L'étude de cas consistait à répondre aux questions dans un délai de minimum de 30 minutes par cas, avec la possibilité de poser des questions à l'investigatrice (présente au moment de la résolution du cas). La catamnèse, réalisée grâce à l'opinion d'experts en pédopsychiatrie et en pharmacologie clinique extérieurs à cette partie de l'étude (cf annonces d'effets indésirables et consultation de pharmacologie clinique en annexes 5 et 6), a été ensuite discutée avec chaque participant pour chaque cas (annexes 5 et 6). D'autres éléments ont été récoltés, tels que les sources d'informations consultées ou les questions posées lors de la résolution des cas. Le but de ces études de cas était de percevoir de manière qualitative la différence de raisonnement clinique entre plusieurs professionnels de santé et d'évaluer le rôle du pharmacien dans un contexte de prescription de psychotropes en pédiatrie.

3.4.4 Codage

Afin de préserver la confidentialité selon les exigences du protocole, un code a été attribué à chaque patient dont le consentement éclairé de participation a été obtenu. La clé de lecture reliant le code à l'identité du participant a été gardée par l'investigatrice principale dans son profil personnel d'utilisateur et était inaccessible à des tierces personnes. Une fois l'étude terminée, la clé de lecture a été gardée sous format papier dans un classeur sous clé.

3.5 Analyse des données

3.5.1 Analyses statistiques

Les statistiques concernant les résultats obtenus étaient de nature descriptive et ont été obtenues à l'aide du logiciel Excel®. Les données sont présentées sous forme de pourcentage, de moyenne ± écart-type ou médiane avec l'écart interquartile [$q_{25\%}$; $q_{75\%}$] selon leur distribution.

3.5.2 Prescription off-label

Les prescriptions off-label concernant la période avant pendant et après l'hospitalisation ont été identifiés grâce à une comparaison avec l'âge, l'indication et la posologie (dose et fréquence) recommandés par le fabricant et présents sur la notice d'emballage émise par trois autorités nationales, à savoir Swissmedic (Suisse, [46]), FDA (USA, [65]), Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, France, [66]) et une internationale (EMA, Europe, [67]). À noter que certains médicaments peuvent ne pas présenter une AMM au sein de l'EMA, mais plutôt dans plusieurs pays européens de façon indépendante. L'absence d'une AMM unique et délivrée par l'EMA confère au médicament en question un status de « unlicensed » au niveau européen, raison pour laquelle la France a été rajouté parmi les pays comparateurs.

En cas de prescription off-label au niveau de l'âge du patient, la prescription a été considérée automatiquement comme étant off-label pour l'indication et la posologie également car les AMM sont obtenues par tranches d'âge en pédiatrie.
Une prescription a été considérée comme étant off-label pour l'indication, si cette dernière ne correspondait pas à celle mentionnée par le fabricant dans la monographie officielle. En absence d'informations concernant la raison de la prescription d'un psychotrope dans la lettre de sortie et en absence de symptômes faisant référence à une des indications mentionnées par le fabricant, la prescription a été encore une fois considérée comme étant off-label.
Par contre, en ce qui concerne la posologie (dose et fréquence), la prescription était considérée off-label quand la dose maximale journalière autorisée était dépassée. La prescription d'une dose plus faible que celle recommandée par le fabricant comme dose cible » n'était pas considérée comme off-label car, selon le bon sens, en pédopsychiatrie on vise la dose et la posologie la plus faible efficace.

4 Résultats

Les résultats de l'étude prospective et de l'étude rétrospective sont présentés séparément car la méthode de récolte de données n'a pas été la même entre les deux études. Par conséquent, la qualité et l'exhaustivité des informations obtenues diffèrent d'une étude à l'autre.

4.1 Etude rétrospective

4.1.1 Démographie

La période choisie pour l'inclusion de patients pour cette étude rétrospective a été du 1er décembre 2017 au 28 juin 2018, date à laquelle l'étude prospective a été débuté. Durant cette période, 1060 patients ont été admis à l'HEL et 66 patients ont été inclus dans l'étude, dont 6 ont été hospitalisés 2 fois, 4 ont été hospitalisés 3 fois, 1 patient a été hospitalisé 6 fois et 1 patient a été hospitalisé 7 fois. Parmi les 12 patients qui ont été hospitalisés plusieurs fois pendant la période d'étude, 8 ont été inclus deux fois en raison d'une différence de motif d'hospitalisation, de diagnostic ou de traitement médicamenteux. Au total, 74 hospitalisations ont été retenues pour l'analyse des données, et attribuées ainsi, pour des raisons de clarté, à 74 patients. Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude rétrospective (n = 74).

Patients hospitalisés pendant la période d'étude	1060
Patients inclus	66
Patients re-hospitalisés pris en compte	8
Nombre de patients analysés	**74**
Patients de pédiatrie	74 (100%)
Patients de chirurgie pédiatrique	0 (0%)
Age	
0 – 5 ans	3 (4%)
6 – 11 ans	19 (26%)
12 – 17 ans	52 (70%)
Age moyen ± écart type	13 ± 3 ans
Sexe	
Filles	31 (47%)
Garçons	35 (53%)
Médiane de durée de séjour (jours)	7 [2-94]

En ce qui concerne les motifs d'hospitalisations, les diagnostics principaux et les diagnostics secondaires et les comorbidités, les résultats sont décrits dans les tableaux 7, 8 et 9. A noter que les diagnostics secondaires et les comorbidités notées ont été celles de nature psychiatriques ou qui pourraient avoir un lien avec cette dernière (obésité, TCA, épilepsie, etc).

Tableau 7 : Motifs d'hospitalisation des patients inclus dans l'étude rétrospective (n = 74).

Motif d'hospitalisation	Nombre (%)
Idées suicidaires	14 (19%)
Troubles de comportement +/- hétéro-agressivité	11 (15%)
Tentamen	10 (14%)
Raison somatique	10 (14%)
Crise clastique	9 (12%)
Trouble psychotique/hallucinations	5 (7%)
Angoisse/phobie	4 (5%)
Anorexie/TCA	4 (5%)
Episode dépressif/tristesse	3 (4%)
Epuisement parental/décharge parental	3 (4%)
Troubles de sommeil	1 (1%)
Total	**74 (100%)**

Tableau 8 : Diagnostics principaux des patients inclus dans l'étude rétrospective (n = 74).

Diagnostics principaux	Nombre (%)
Episode dépressif/Etat dépressif	13 (17%)
Idées suicidaires	12 (15%)
Problèmes somatiques	9 (11%)
Troubles du comportement/agressivité	9 (11%)
Crises clastiques	8 (10%)
Tentamen	7 (9%)
TED/TSA	5 (6%)
Troubles psychotiques/hallucinations	5 (6%)
Crises d'angoisse/phobie	4 (5%)
TCA	4 (5%)
Epuisement parental/décharge parental	2 (2%)
Absence de diagnostic principal	2 (2%)
Troubles de sommeil	1 (1%)
Total	**81 (100%)**

Tableau 9 : Diagnostics secondaires et comorbidités des patients inclus dans l'étude rétrospective (n = 74).

Diagnostics secondaires/comorbidités	Nombre (%)
Obésité/surpoids	9 (19%)
TED/TSA	8 (17%)
Troubles du comportement	6 (14%)
Troubles anxio-dépressifs	5 (10%)
Retard de développement	4 (8%)
Epilepsie	4 (8%)
Episode dépressif	3 (6%)
Haut potentiel	2 (4%)
Crises d'angoisse	2 (4%)
TDAH	2 (4%)
TCA	1 (2%)
TSPT	1 (2%)
Troubles psychotiques	1 (2%)
Total	**48 (100%)**

Cette classification a été discutée avec un pédopsychiatre mais n'a pas été analysée dans les détails par ce dernier. Le diagnostic principal retrouvé dans les lettres de sortie contenait parfois plusieurs diagnostics retenus (ex. tentamen dans un contexte d'épisode dépressif) : pour cette

raison, le total des diagnostics est supérieur au nombre de patients inclus (81 vs 74). En revanche, 29 patients ne présentaient pas de diagnostics secondaires ou de comorbidités.

Sortie

A la sortie de l'HEL, les destinations des 74 patients étaient les suivantes :

- retour à domicile (n = 40, 54%) avec un suivi ambulatoire
- retour/transfert en foyer (n = 12, 16%) avec un suivi ambulatoire
- transfert dans l'unité d'hospitalisation psychiatrique de l'enfant et l'adolescent (UHPEA) de Nant (n = 8, 11%)
- transfert dans l'unité d'hospitalisation psychiatrique de l'adolescent (UHPA) du CHUV (n = 12, 16%)
- transfert dans un autre hôpital/service somatique (n = 2, 3%).

4.1.2 Prescription de psychotropes

Généralités

Au total, 179 prescriptions de psychotropes ont été recensées lors cette étude, dont la **médiane de prescriptions par patient était égale à 2**, avec un $q_{25\%}$ égal à 1 et un $q_{75\%}$ égal à 3 (min 1 prescription et max 8 prescriptions). En raison de la distribution non normale des prescriptions par patient, la médiane a été préférée à la moyenne. Ces prescriptions pouvaient concerner le même principe actif (changement de dosage et/ou changement de modalité de prescription office/réserve) ou des principes actifs différentes. En effet, le nombre de principe actifs différents prescrits par patient avait une médiane de 1.5 [1 ; 2]. Les patients ayant une monothérapie psychotrope qui n'a pas subi de changements étaient 28 (38%).

Lors de l'analyse détaillée des prescriptions de psychotropes, 3 prescriptions ont été exclues pour différentes raisons (traitement d'office non administré à cause d'un tentamen médicamenteux, traitement non administré malgré la prescription d'office ou mention du médicament parmi les traitements à l'entrée sans pour autant avoir été prescrit pendant le séjour). Ainsi, seulement **176 prescriptions** ont été retenues pour la suite de l'analyse, dont 101 d'office (57%) et 75 en réserve (43%), appartenant à **71 patients.**

Distribution des prescriptions

La distribution des prescriptions en fonction des médicaments psychotropes et du nombre de patients est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10 : Distribution des prescriptions de psychotropes par molécule, modalité et par nombre de patients (n = 71).

	Molécule	Nb prescriptions	Office /réserve	Nb patients
Antipsychotiques typiques	Halopéridol	1	0/1	1
	Lévomépromazine	39	6/33	24
	Total	**40**	**6/34**	**25**
Antipsychotiques atypiques	Amisulpride	1	1/0	1
	Aripiprazole	17	17/0	11
	Quétiapine	17	16/1	9
	Rispéridone	27	25/2	18
	Total	**62**	**59/3**	**39**
Antidépresseurs	Sertraline	3	3/0	3
	Escitalopram	3	3/0	3
	Fluoxétine	1	1/0	1
	Duloxétine	1	1/0	1
	Trazodone	1	1/0	1
	Total	**9**	**9/0**	**9**
Anxiolytiques	Clorazépate	1	1/0	1
	Lorazépam	24	4/20	19
	Hydroxyzine	25	9/16	22
	Total	**50**	**14/36**	**42**
Stimulants	Méthylphénidate	3	2/1	2
	Total	**3**	**2/1**	**2**
Hypnotiques et sédatifs	Mélatonine	5	5/0	5
	Diphénhydramine	2	1/1	2
	Doxylamine	1	1/0	1
	Zopiclone	1	1/0	1
	Total	**9**	**8/1**	**9**
Stabilisateurs de l'humeur	Lamotrigine	1	1/0	1
	Total	**1**	**1/0**	**1**
Plantes	Hypericum	2	2/0	2
	Total	**2**	**2/0**	**2**
	Total général	**176**	**101/75**	

Dans certains cas, le médecin prescrit un psychotrope en OM pour « ordre médical » : cela signifie que malgré la présence de la prescription sur Soarian®, l'infirmière responsable du patient doit consulter le médecin avant d'administrer tel psychotrope. Pour des raisons de facilité d'analyse, les prescriptions OM ont été considérées comme étant en réserve.

Voies d'administration

Seules deux voies d'administrations ont été exploitées pour l'administration de médicaments psychotropes : la voie orale et la voie intramusculaire (IM). La lévomépromazine IM a été prescrite chez 7 patients en cas de refus d'une prise orale et son administration a été nécessaire

seulement chez 2 patients. Un de ces 2 patients a également eu une prescription d'une forme IM d'halopéridol, administré également qu'une fois au cours du séjour hospitalier.

Introduction d'un nouveau médicament psychotrope

Les changements de médication ont également été recensés. Pendant l'hospitalisation, 49 patients ont reçu au moins un **nouveau traitement psychotrope** (d'office ou en réserve), correspondant à **69% des patients analysés**. Au total, **72 nouveaux principes actifs** ont été introduits chez ces patients (n = 49). Le changement de dosage ou de modalité de prescription n'ont pas été comptés comme de nouvelles prescriptions.

Aucun traitement par antidépresseur, stimulant, stabilisateur de l'humeur ou par plante n'a débuté pendant la période d'étude.

Gestion des réserves

Au total, 75 prescriptions de psychotropes en réserve ont été recensées appartenant à 49 patients. Les molécules le plus souvent prescrites étaient la lévomépromazine, le lorazépam et l'hydroxyzine (tableau 8). Seulement **26 (53%) patients ont effectivement reçu** au moins une dose. Toutes les prescriptions avaient comme indication une crise d'angoisse, une agitation psychomotrice ou un trouble du sommeil.

Prescriptions à la sortie

En ce qui concerne la médication, sur les 74 patients inclus dans l'étude :

- 27 (36%) patients ont eu une prescription d'un nouveau médicament lors de leur séjour qui n'a pas été maintenue à la sortie,
- 18 (24%) patients n'ont subi aucun changement de leur médication psychotrope entre l'entrée et la sortie de l'hospitalisation,
- 17 (23%) patients ont bénéficié de l'introduction d'au moins un médicament psychotrope pendant le séjour hospitalier qui a été maintenu à la sortie (5 fois l'hydroxyzine, 4 fois la quétiapine, 3 fois le lorazépam, 2 fois la lévomépromazine, 1 fois l'aripiprazole, 1 fois la rispéridone et 1 fois la doxylamine),
- 5 (7%) patients ont eu un changement de dose,
- 4 (5%) patients ont eu un changement de médication (« switch ») d'une molécule à une autre pour la même indication (3 fois rispéridone à aripiprazole et 1 fois rispéridone à quétiapine),
- 2 (3%) patients n'ont pas eu de traitements pendant le séjour malgré la présence d'un psychotrope parmi les traitements habituels,
- 1 (2%) seul patient a arrêté son traitement en réserve de lorazépam, sans que ce médicament ait été remplacé par un autre.

4.1.3 Prescription off-label

4.1.3.1 Suisse

Sur les 176 prescriptions retenues lors de l'analyse, une prescription de lorazépam était trop incomplète pour qu'on puisse en estimer la pertinence vis-à-vis de son AMM suisse. De plus, 7 prescriptions concernant la lévomépromazine IM ont été exclues car cette forme galénique est « unlicensed » en Suisse. Ainsi, **168 prescriptions** de psychotropes ont été analysées, dont 101 (60%) étaient d'office et 67 (40%) en réserve, appartenant à **70 patients**.

Le premier critère pour la prescription off-label était l'âge, suivi par l'indication et enfin la posologie. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 9.

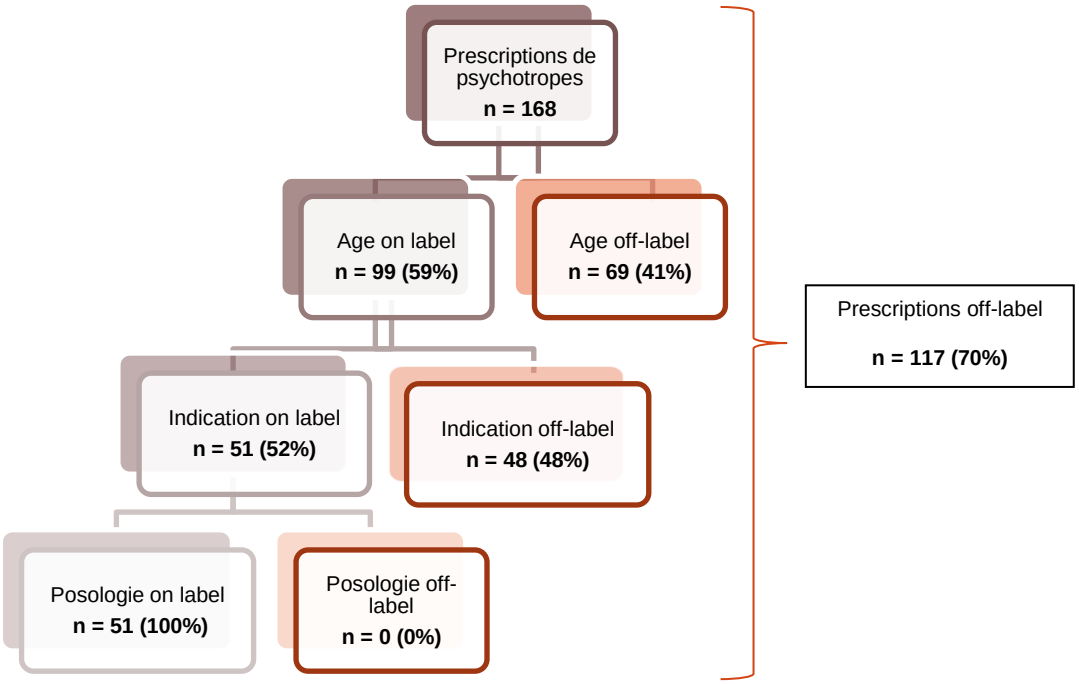


Figure 9 : Résultats obtenus pour la prescription off-label de psychotropes dans l'étude rétrospective selon l'AMM suisse.

Au total, 117 prescriptions étaient off-label, ce qui équivaut à un taux de prescriptions off-label de 70%. Sur les 70 patients, 63 (90%) ont eu au moins une prescription off-label.

Le top 5 des médicaments prescrits en off-label est montré dans le tableau 11.

Tableau 11 : Top 5 des molécules les plus prescrites en off-label selon l'AMM suisse.

DCI	Nb prescriptions off-label / n° prescriptions totales	Taux de prescription off-label (%)
Lévomépromazine	32/39	32/168 (**19%**)
Hydroxyzine	25/25	25/168 (**15%**)
Aripiprazole	17/17	17/168 (**10%**)
Quétiapine	17/17	17/168 (**10%**)
Lorazépam	6/17	6/168 (**4%**)

En ce qui concerne la forme galénique, les données récoltées était trop incomplètes pour pouvoir être analysées et cela pour différentes raisons (médicament noté sans forme galénique, patient recevant son traitement personnel, etc.). L'évaluation off-label en fonction de la forme galénique utilisée a été donc abandonnée. En revanche, aucun médicament n'a été prescrit par une voie d'administration considérée comme off-label (ex : ampoules injectables par voie orale, etc).

4.1.3.2 USA

Sur les 175 prescriptions analysées, 51 prescriptions concernaient un médicament « unlicensed » aux USA (29%). Ainsi, ces prescriptions ont été exclues et l'analyse off-label a été effectuée sur les **124 prescriptions** restantes (71%), montrée dans la figure suivante.

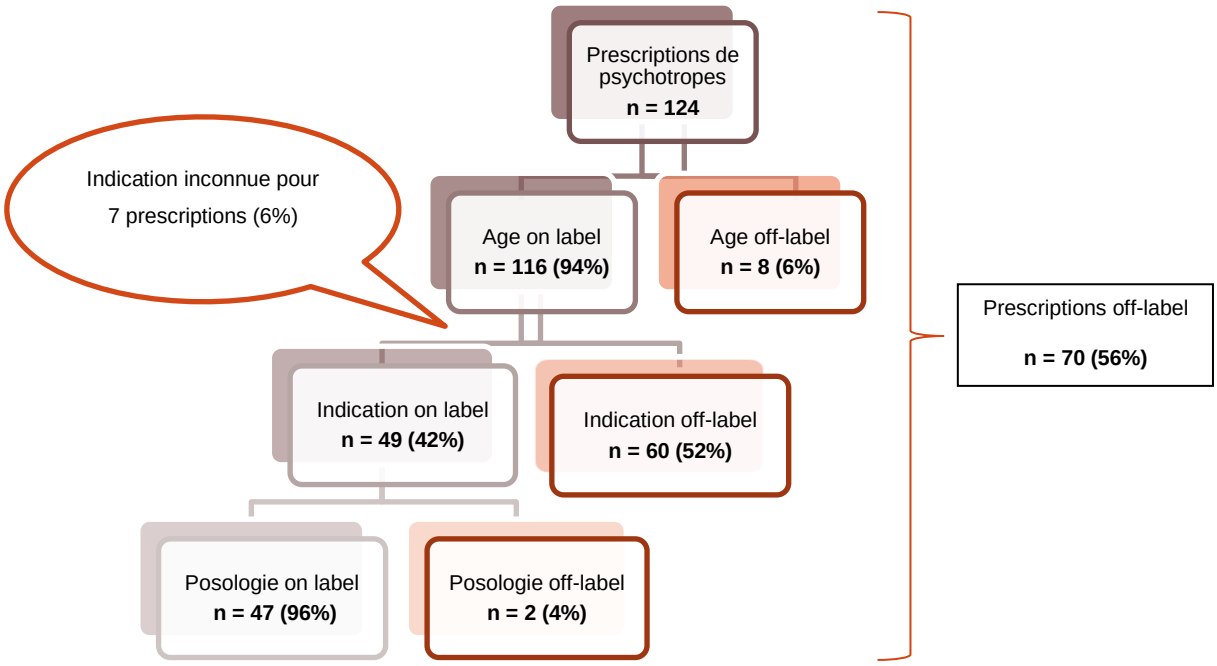


Figure 10 : Résultats obtenus pour la prescription off-label de psychotropes dans l'étude rétrospective selon l'AMM américaine.

Puisque l'âge auquel la prescription de plusieurs médicaments autorisés aux USA est inférieur à celui autorisé en Suisse, beaucoup plus de prescriptions ont été analysées pour les indications off-label. A ce stade, il a été constaté que l'indication était peu claire pour 7 prescriptions concernant des médicaments utilisés en cas de troubles de sommeil **et/ou** de troubles de l'anxiété. Par conséquent, ces prescriptions ont été exclues de l'analyse off-label.
Au total, 70 prescriptions étaient off-label, ce qui équivaut à un taux de prescriptions off-label de 56%.

4.1.3.3 Europe et France

Comme mentionné, la forme galénique des psychotropes administrés lors de cette étude rétrospective n'était pas précisée par les soignants. Ainsi, en cas d'une différence d'âge

d'autorisation entre deux formes orales du même médicament (ex : comprimés vs sirop), l'âge plus jeune a été retenu. Par contre, comme la voie d'administration était toujours précisée lors de la prescription, les différences d'âge ont été prises en considération entre la voie parentérale et la voie orale.

En cas d'absence d'autorisation au niveau européen d'un médicament psychotrope, sa prescription a été considérée comme « unlicensed ». Ainsi, 102 prescriptions ont été « unlicensed » (58%) et exclues de l'analyse qui porte sur les **73 prescriptions restantes** (42%), montrée dans la figure suivante.

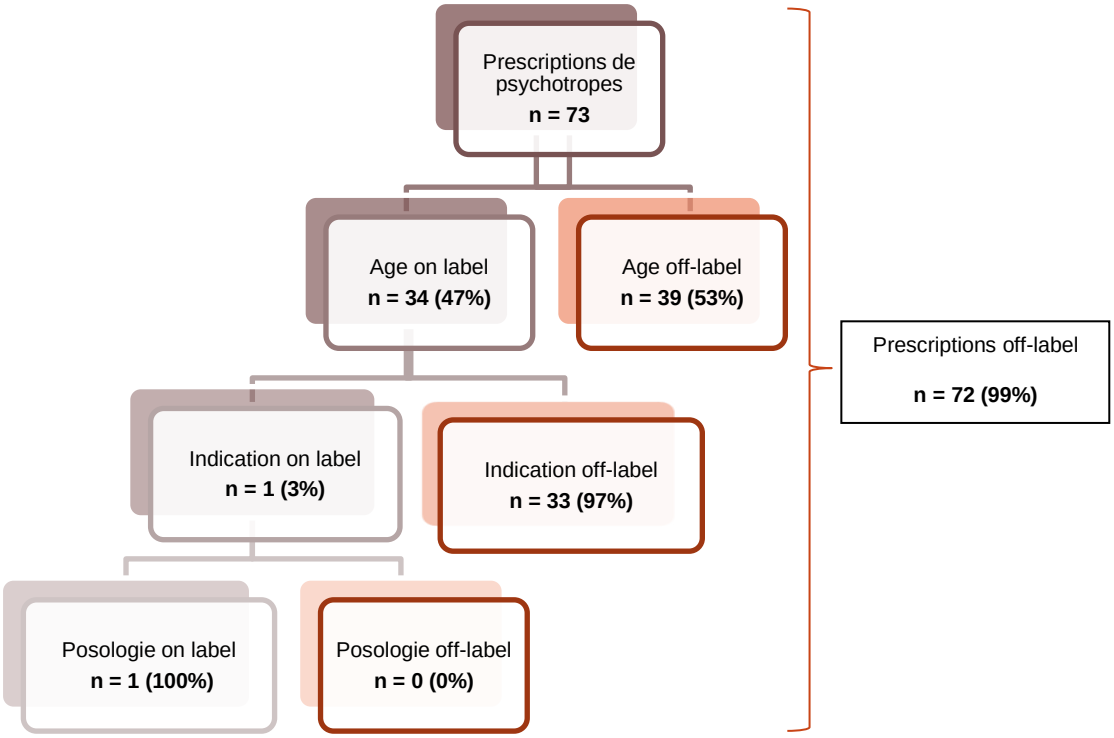


Figure 11 : Résultats obtenus pour la prescription off-label de psychotropes dans l'étude rétrospective selon l'AMM européenne.

Au total, 72 prescriptions étaient off-label, ce qui équivaut à un taux de prescriptions off-label de 99%.

Pour la France, une seule prescription concernait un médicament unlicensed et a été donc été exclue de l'analyse qui porte sur les **174 prescriptions restantes**, comme montrée dans la figure 12.

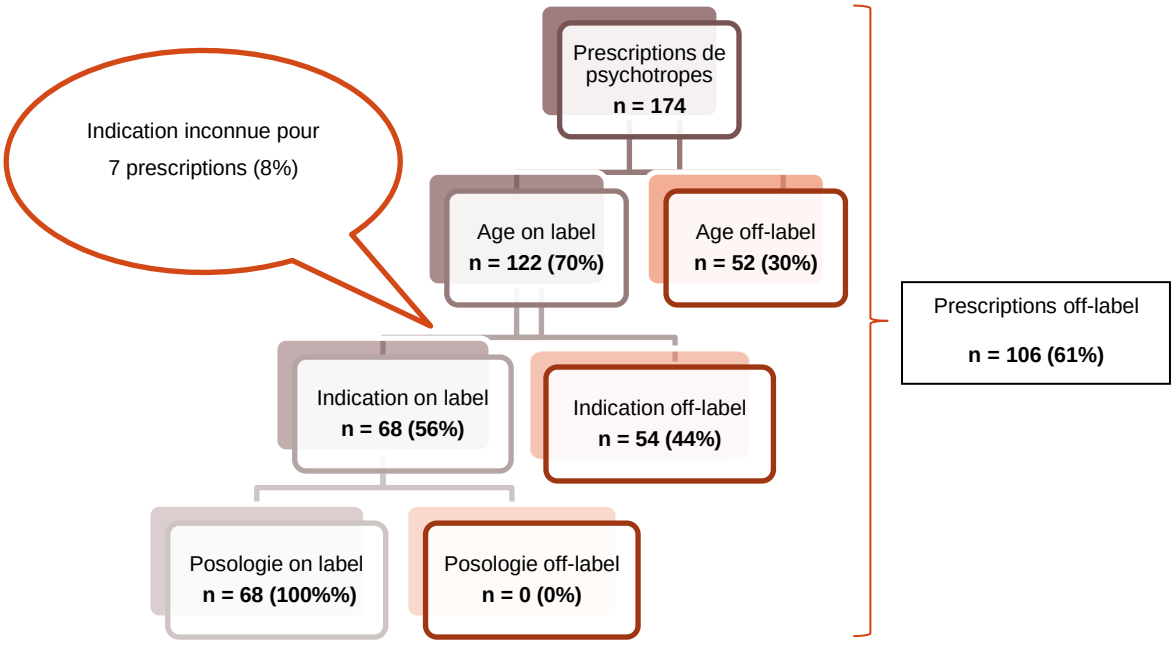


Figure 12 : Résultats obtenus pour la prescription off-label de psychotropes dans l'étude rétrospective selon l'AMM française.

Au total, 106 prescriptions étaient off-label, ce qui équivaut à un taux de prescriptions off-label de 61%.

Le tableau 12 récapitule le nombre de prescriptions prises en compte et le taux de prescription off-label pour la Suisse, l'USA, l'Europe et la France.

Tableau 12 : Comparaison des prescriptions et du taux de prescription off-label pour la Suisse, l'USA, l'Europe et la France.

Pays	N° de prescriptions prises en compte	Taux de off-label
Suisse	168	70%
USA	124	56%
Europe	73	99%
France	106	61%

Le taux de prescriptions off-label le plus proche du taux suisse est celui de la France.

4.1.4 Paramètres vitaux et valeurs de laboratoire

4.1.4.1 Contrôles lors de l prescription d'antipsychotiques

ECG

Sur les 74 patients inclus, 35 patients avaient au moins une prescription d'antipsychotique atypique (47%) et 10 patients avaient une prescription uniquement d'une antipsychotique typique tel que la lévomépromazine (14%). La présence d'un contrôle ECG lors d'une

prescription de lévomépromazine a été pistée car le fabricant recommande dans la monographie d'effectuer un ECG lors de l'introduction d'un tel traitement.
Sur ces 45 patients, 21 ont eu un contrôle ECG pendant le séjour hospitalier, dont 15 en raison de la prescription d'un antipsychotique (33%) comme montré dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13 : Raisons d'un contrôle ECG en fonction de l'antipsychotique prescrit.

Raisons d'ECG	Nombre	Molécule (nombre)
Tentamen	6	NA
« Switch » de molécule	4	• Rispéridone à aripiprazole (3) • Rispéridone à quétiapine (1)
Augmentation de dose	1	• Rispéridone
Introduction d'une molécule	8	• Quétiapine (4) • Aripiprazole (1) • Lévomépromazine et halopéridol (1) • Transfert avant l'introduction de l'antipsychotique (2)
Contrôle car AP	1	• Rispéridone (1)
Inconnue	1	• Rispéridone (1)

*NA : non applicable, un tentamen médicamenteux en soi est une indication à faire un contrôle ECG en fonction de la molécule ingérée.

Les valeurs de l'intervalle QT corrigé (QTc) n'étaient pas mentionnées systématiquement dans le dossier du patient et n'ont donc pas été investiguées en détail. Par contre, le médecin mentionnait presque toujours que la valeur se trouvait dans la norme.

Profil lipidique

La présence d'un contrôle sanguin du profil lipidique (cholestérol total et triglycérides) a été également investiguée. Sur les 35 patients qui présentaient au moins une prescription d'antipsychotique atypique, seulement 12 (34%) ont eu un contrôle du profil lipidique comme montré dans le tableau suivant.

Tableau 14 : Raisons d'un contrôle sanguin du profil lipidique en fonction de l'antipsychotique atypique prescrit.

Raisons du contrôle du profil lipidique	Nombre	Molécule (nombre)
Switch de molécule	3	• Rispéridone à aripiprazole (3)
Augmentation de dose	1	• Rispéridone
Introduction d'une molécule	7	• Quétiapine (4) • Aripiprazole (1) • Transfert avant l'introduction de la molécule (2)
Contrôle car AP	1	• Rispéridone

La plupart des patients ayant eu un contrôle ECG en raison de la prescription d'un antipsychotique atypique ont également eu un contrôle du profil lipidique, à l'exception d'un patient qui avait eu ce contrôle deux mois avant le switch de molécule en cours (rispéridone à quétiapine).

Autres valeurs de laboratoire

Sur les 35 patients qui présentaient au moins une prescription d'antipsychotique atypique, seulement 15 (43%) ont eu un contrôle du sodium, du potassium, de la créatinine, des transaminases hépatiques et de la glycémie. Afin d'avoir un bilan des valeurs d laboratoire complet, deux patients auraient dû avoir également un contrôle de la formule lipidique qui n'était pas présente sur Soarian®. En revanche, un patient a eu un contrôle de ces valeurs de laboratoire uniquement probablement en raison de son épilepsie.

Poids, taille et BMI

Suite à l'exclusion des patients dont le poids ou la taille étaient absents, les données de 25 patients ayant eu au moins une prescription d'antipsychotique atypique ont été analysées. L'évaluation de ces paramètres en pédiatrie se font à l'aide des courbes de croissance spécifique à la population étudiée : ces courbes sont présentes en annexe 7 et permettent de calculer des percentiles de taille, de poids et de BMI. Les résultats obtenus pour les percentiles de BMI des patients ayant une prescription de psychotrope sont présentés en figure 13.

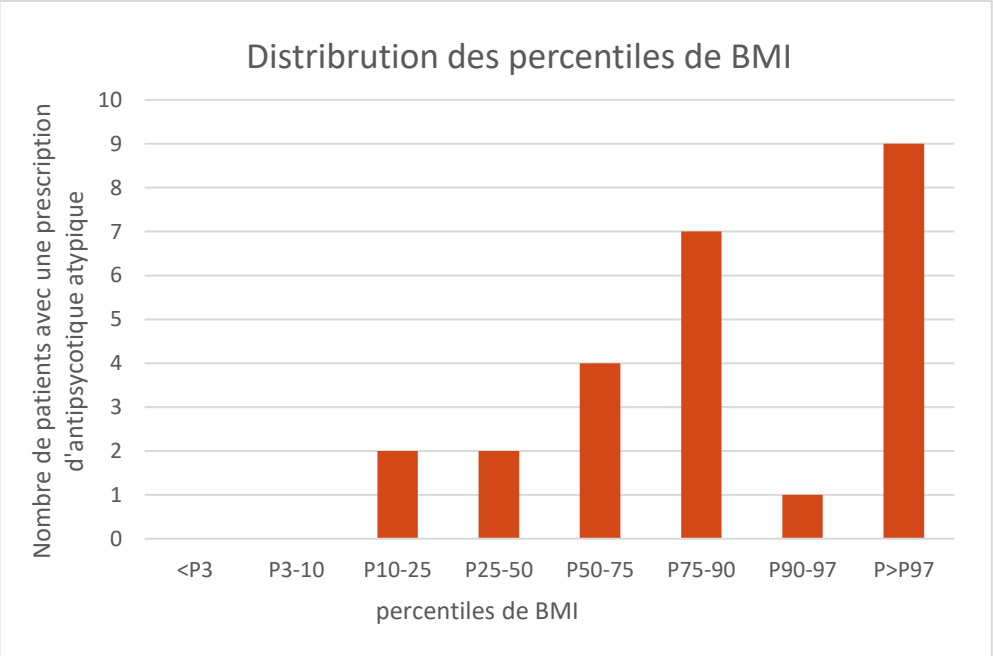


Figure 13 : Distribution des percentiles de BMI des patients ayant une prescription d'antipsychotique atypique (n = 25).

A noter que selon les résultats présentés dans la figure ci-dessus, sur les 35 patients ayant une prescription d'un antipsychotique atypique, un seul patient est considéré en surpoids (P90-97) alors que 9 (26%) patients sont considérés comme étant obèses (>P97) [68]. Une analyse de l'évolution du poids suite à l'introduction d'un traitement antipsychotique n'a pas pu être réalisée en raison d'un manque d'informations (date du début du traitement, contrôles effectués en ambulatoire, changements de médicaments psychotropes dans le passée, etc).

4.1.4.2 Tension artérielle

En ce qui concerne la tension artérielle (TA), les valeurs du percentile 90 (seuil « normotension ») et du percentile 95 (seuil « hypertension ») ont été calculées pour chaque patient en fonction de l'âge, selon les formule présentées dans l'article de Simonetti *et al* [69]. Ces valeurs ont été comparées avec celles obtenues pour les 65 patients inclus dans l'étude rétrospective (absence de valeurs de la TA chez 11 patients). Les données retenues ont été celles mentionnées dans la lettre de sortie (bilan de sortie). En absence de ces valeurs, les mensurations prises au moment le plus proche de la sortie ont été récoltées.

Cinq patients présentaient une valeur de TA systolique supérieure à la valeur seuil pour une hypertension calculée en fonction de l'âge, dont deux patients connus pour une obésité (percentile de BMI >P97), un patient pour une hypertension et une obésité et un patient pour un diabète de type 1. De plus, trois des patients ayant eu une TA en dessus de la norme avaient au moins une prescription d'antipsychotique atypique (60%). Les deux patients recevant du méthylphénidate, et dont le monitoring cardiaque et tensionnel s'impose, avaient une TA dans la norme pour leur âge.

4.2 Etude prospective

4.2.1 Démographie

Durant la période de l'étude, à savoir du 29 juin 2018 au 30 novembre 2018, il y a eu **83 jours d'inclusion**. Sur les 377 patients hospitalisés, 49 patients avaient au moins une prescription d'un médicament psychotrope, mais seulement 33 patients ont pu être inclus grâce à l'obtention du consentement par le patient même, les parents ou la personne ayant la garde parentale.

Parmi ces 33 patients :

- 4 patients ont été hospitalisés deux fois pendant la période d'étude : 2 patients n'ont pas eu de changements ni de médications ni de motif d'hospitalisation, raisons pour lesquelles seulement la première hospitalisation a été retenue. En revanche, les autres 2 patients ont eu des changements de traitement et ont donc été inclus 2 fois.
- 2 patientes ont été hospitalisées 3 fois, mais seules deux hospitalisations ont été retenues pour chacune à cause d'un changement de médication.

Ainsi, au total, le nombre d'inclusions dans cette étude a été de **37 patients**. Le résumé des patients inclus est montré dans la figure ci-dessous.

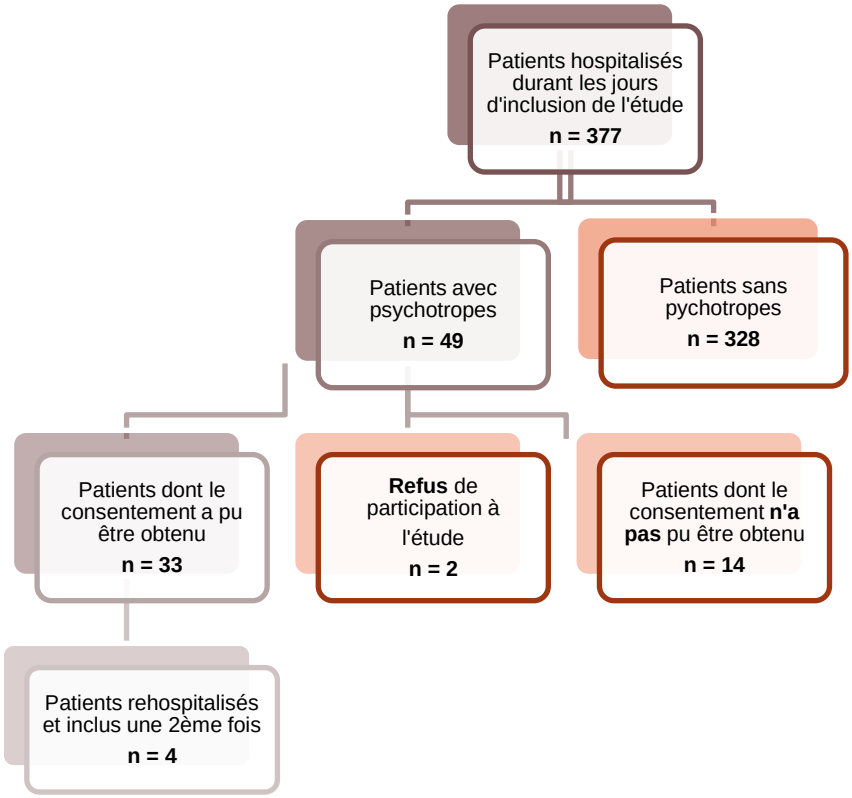


Figure 14 : Résumé des patients inclus dans l'étude prospective.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus sont montrées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude prospective (n =37).

Patients hospitalisés pendant la période d'étude	377
Patients inclus	33
Patients re-hospitalisés pris en compte	4
Nombre de patients analysés Patients de pédiatrie Patients de chirurgie pédiatrique	**37** 32 (86%) 5 (14%)
Age 0 – 5 ans 6 – 11 ans 12 – 17 ans	 0 (0%) 6 (16%) 31 (84%)
Age moyen ± écart type	14 ± 2 ans
Sexe Filles Garçons	 23 (62%) 14 (38%)
Médiane de durée de séjour (jours)	9 [2-78]

A noter qu'un patient était toujours hospitalisé au moment de l'arrêt de l'étude le 10 décembre 2018. La valeur maximale de 78 jours n'est donc pas une valeur précise.

En ce qui concerne les motifs d'hospitalisations, les diagnostics principaux et les diagnostics secondaires et comorbidités, les résultats sont illustrés dans les tableaux 16. 17 et 18. A noter que les diagnostics secondaires et les comorbidités notées ont été celles de nature psychiatriques ou qui pourraient avoir un lien avec cette dernière (obésité, TCA, épilepsie, etc). En cas de re-hospitalisation, les mêmes diagnostics secondaires et comorbidités ont été pris en compte qu'une fois.

Tableau 16 : Motifs d'hospitalisation des patients inclus dans l'étude prospectives (n = 37).

Motif d'hospitalisation	**Nombre (%)**
Tentamen médicamenteux	8 (22%)
Raison somatique	6 (16%)
Crise clastique	5 (14%)
Chirurgie	5 (14%)
Idées suicidaires	4 (11%)
Décharge parental/mise à l'abri	4 (11%)
Angoisse/anxiété	2 (5%)
TCA	2 (5%)
Episode dépressif	1 (2%)
Total	**37 (100%)**

Tableau 17 : Diagnostics principaux des patients inclus dans l'étude prospectives (n = 37).

Diagnostic principal	**Nombre (%)**
Episode dépressif/Etat dépressif	8 (20%)
Autre trouble psychiatrique	8 (20%)
Troubles anxieux	6 (14%)
Diagnostic concernant une chirurgie	5 (12%)
Idées suicidaires	5 (12%)
Diagnostic pas clair	3 (7%)
TCA	2 (5%)
Troubles psychosomatiques	2 (5%)
Troubles somatiques	2 (5%)
Total	**41 (100%)**

Tableau 18 : Diagnostics secondaires et comorbidités des patients inclus dans l'étude prospectives (n = 37).

Diagnostics secondaires/comorbidités	**Nombre (%)**
Obésité/surpoids	7 (25%)
Scarifications	4 (14%)
Trouble anxieux/phobie	3 (11%)
TSA	3 (11%)
Autre trouble	3 (11%)
Troubles de sommeil	2 (7%)
TDAH	2 (7%)
Trouble neurodéveloppemental	2 (7%)
Episode/état dépressif	2 (7%)
Total	**28 (100%)**

Quatre patients portaient 2 diagnostics principaux, le total était donc de 41. Par contre, 12 patients ne présentaient aucun diagnostic secondaire ou comorbidité, alors que d'autres patients en présentaient plusieurs.

Sortie

Une patiente était toujours hospitalisée lors de l'arrêt de l'étude, avec un probable retour à domicile et un suivi ambulatoire. L'issue de son hospitalisation n'a pas pu être évaluée.
A la sortie de l'HEL, les destinations des autres 36 patients étaient les suivantes :

- retour à domicile (n = 31, 86%) avec un suivi ambulatoire
- retour/transfert en foyer (n = 1, 2%) avec un suivi ambulatoire
- transfert à l'UHPEA (n = 2, 6%)
- transfert à l'UHPA (n = 2, 6%).

4.2.2 Anamnèse médicamenteuse

Suite à l'obtention du consentement, une anamnèse médicamenteuse a été effectuée chez tous les patients inclus dans l'étude prospective, à l'exception d'un patient dont la garde parentale appartenait à une personne de l'office des curatelles et tutelles professionnelles et la signature du consentement a été reçue par e-mail.
Sur les 36 patients analysés, 24 (67%) patients avaient au moins un psychotrope à l'entrée, tandis que la quasi-totalité des patients restants n'avaient pas du tout de traitement médicamenteux (31%). Un seul patient avait un traitement non psychotrope à l'entrée (2%).
Parmi les patients avec un traitement habituel (n = 25), une discordance avec l'anamnèse médicamenteuse d'entrée effectuée aux urgences a été mise en évidence dans 9 cas (36%) concernant plusieurs classes de médicaments. Dans la plupart des cas, les discordances concernaient l'absence de prescription de médicaments utilisés par voie topique (crèmes, inhalations) ou concernaient la posologie.

4.2.3 Prescription de psychotropes

Généralités

Au total, **88 prescriptions** ont été retenues lors cette étude, dont 50 (57%) d'office et 38 (43%) en réserve, avec une **médiane de 1 [1 ; 3] prescription** de médicaments psychotropes par patient (minimum 1 prescription et maximum 13 prescriptions pour les 37 patients analysés). Ces prescriptions pouvaient concerner la même molécule (changement de dosage et/ou changement de modalité de prescription office/réserve) ou des molécules différentes. Le nombre de principes actifs prescrits par patient avait une médiane de 1 [1 ; 2].
En terme de psychotropes, le traitement médicamenteux de 19 (51%) patients était une monothérapie qui n'a subi aucun changement.

Distribution en fonction des molécules

La distribution des prescriptions en fonction des psychotropes et du nombre de patients est présentée dans le tableau 19.

Tableau 19 : Distribution des prescriptions de psychotropes par molécule, modalité et par nombre de patients (n = 37).

	Molécule	Nb prescriptions	Office /réserve	Nb patients
Antipsychotiques typiques	Lévomépromazine	7	0/7	5
	Total	**7**	**0/7**	**5**
Antipsychotiques atypiques	Aripiprazole	13	13/0	4
	Quétiapine	3	2/1	2
	Rispéridone	7	6/1	6
	Total	**22**	**20/2**	**12**
Antidépresseurs	Sertraline	5	5/0	5
	Paroxetine	1	1/0	1
	Mirtazapine	2	2/0	2
	Trazodone	2	2/0	1
	Trimipramine	1	1/0	1
	Total	**11**	**11/0**	**10**
Anxiolytiques	Clorazépate	2	1/1	1
	Lorazépam	13	2/11	11
	Clonazépam	1	0/1	1
	Hydroxyzine	20	7/13	14
	Total	**36**	**10/26**	**27**
Stimulants	Atomoxétine	1	1/0	1
	Lisdexamphétamine	1	0/1	1
	Total	**2**	**1/1**	**2**
Hypnotiques et sédatifs	Mélatonine	5	5/0	5
	Diphénhydramine	2	1/1	1
	Total	**7**	**6/1**	**6**
Plantes	Valériane	1	1/0	1
	Valériane/Mélisse	1	0/1	1
	Total	**2**	**1/1**	**2**
	Total général	**88**	**50/38**	

En cas de prescription sur OM, la prescription a été considéré comme étant en réserve.

Voies d'administration

Seules deux voies d'administration ont été exploitées pour l'administration de médicaments psychotropes : la voie orale et la voie intramusculaire (IM). La lévomépromazine IM a été prescrite chez deux patients en cas de refus d'une prise orale mais son administration n'a pas été nécessaire.

Introduction d'un nouveau médicament psychotrope

Les changements de médications ont également été recensés. Pendant l'hospitalisation, 20 patients ont reçu au moins un **nouveau traitement psychotrope** (d'office ou en réserve), correspondant à **54% des patients analysés**. Au total, **28 nouveaux principes actifs** ont été

introduits chez ces patients. Le changement de dosage ou de modalité de prescription n'ont pas été comptés comme des nouvelles prescriptions.
Aucun traitement par antidépresseur, stimulant, stabilisateur de l'humeur ou par plante n'a débuté pendant la période d'étude.

Gestion des réserves

Au total, 37 prescriptions de psychotropes en réserve ont été recensées appartenant à 26 patients. Les molécules le plus souvent prescrites étaient l'hydroxyzine, le lorazépam et la lévomépromazine (tableau 16). Seulement **16 (43%) patients ont effectivement reçu** au moins une dose. Toutes les prescriptions avaient comme indication une crise d'angoisse, une agitation psychomotrice ou un trouble de l'endormissement.

Prescriptions à la sortie

En ce qui concerne la médication, sur les 37 patients inclus dans l'étude :

- 14 (39%) patients n'ont subi aucun changement de leur médication psychotrope entre l'entrée et la sortie de l'hospitalisation
- 10 (28%) patients ont eu une prescription d'un nouveau médicament lors de leur séjour qui n'a pas été maintenue à la sortie, dont 8 patients sans aucun traitement psychotrope à l'entrée
- 8 (22%) patients ont bénéficié de l'introduction d'au moins un médicament psychotrope pendant le séjour hospitalier qui a été maintenu à la sortie (3 fois l'hydroxyzine, 2 fois le lorazépam, 1 fois l'aripiprazole, 1 fois la rispéridone + le lorazépam et 1 fois la diphénhydramine)
- 3 (8%) patients ont eu un changement de médication (« switch ») d'une molécule à une autre pour la même indication (rispéridone à aripiprazole, quétiapine et rispéridone à aripiprazole et lorazépam à hydroxyzine)
- 1 (3%) seul patient a arrêté son traitement habituel de rispéridone, sans que ce médicament n'ait été remplacé par un autre.

4.2.4 Interactions

Sur les 37 patients inclus dans l'étude prospective, 12 (32%) patients avaient une monothérapie et le psychotrope représentait donc le seul médicament prescrit. De plus, pour 5 (14%) patients ayant plusieurs médicaments aucune interaction médicamenteuse n'a pas été mise en évidence. En revanche, les patients restants (n = 20, 54%) avaient au moins une interaction médicamenteuse. Dans la totalité des cas, les interactions médicamenteuses analysées concernant les psychotropes mettaient en évidence une augmentation d'une dépression du système nerveux central (SNC) et étaient donc de nature pharmacodynamique. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été relevée par la base de données Lexicomp® Drug

Interactions. Toutes les interactions mises en évidence étaient de grade 2 ou 3 et n'ont donc pas été signalées aux médecins en charge. Aucune interaction de grade 4 n'a été constatée. Toutes les molécules analysées étaient présentes dans cette base de données, raison pour laquelle la base de données du Compendium® n'a pas été utilisée.

4.2.5 Prescription off-label

4.2.5.1 Suisse

Sur les 88 prescriptions retenues, deux prescriptions concernaient la lévomépromazine IM. Ce médicament n'est pas disponible en Suisse et est actuellement importé de l'Allemagne (« unlicensed » en Suisse). Ainsi, l'analyse a été effectuée sur les **86 prescriptions** restantes (50 d'office et 36 en réserve) appartenant aux 37 patients inclus.
Le premier critère pour la prescription off-label était l'âge, suivi par l'indication et enfin la posologie. Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 15.

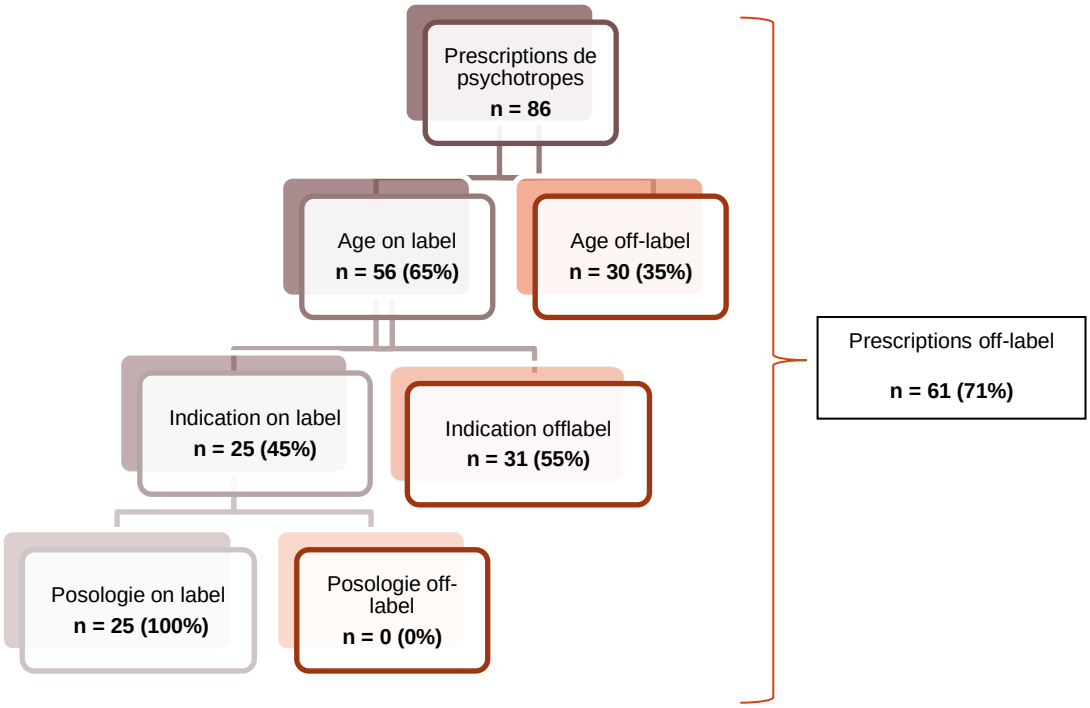


Figure 15 : Résultats obtenus pour la prescription off-label de psychotropes dans l'étude rétrospective selon l'AMM suisse.

Au total, 61 prescriptions étaient off-label, ce qui équivaut à un taux de prescriptions off-label de 71%. Sur les 37 patients, 29 (78%) ont eu au moins une prescription off-label.

Le top 5 des médicaments prescrits en off-label est présenté dans le tableau 20.

Tableau 20 : Top 5 des molécules les plus prescrites en off-label selon l'AMM suisse.

DCI	Nb prescriptions off-label / n° prescriptions totales	Taux de prescription off-label (%)
Hydroxyzine	20/20	20/86 (23%)
Lorazépam	6/13	6/86 (7%)
Aripiprazole	13/13	13/86 (15%)
Lévomépromazine	7/9	7/86 (8%)
Rispéridone	1/7	1/86 (1%)

En ce qui concerne la forme galénique, les données récoltées étaient trop incomplètes pour pouvoir être analysées et cela pour différentes raisons (médicament disponible différent de celui administré, patient recevant son traitement personnel, etc.). L'évaluation off-label en fonction de la forme galénique utilisée a été abandonnée. En revanche, aucun médicament n'a été administré sur une voie considérée comme off-label (ampoules injectables par voie orale etc).

4.2.5.2 USA

Sur les 88 prescriptions analysées, 16 (18%) prescriptions concernaient un médicament « unlicensed » aux USA. Ainsi, ces prescriptions ont été exclues et l'analyse off-label a été effectuée sur les **72 prescriptions restantes**, comme détaillé dans la figure 16.

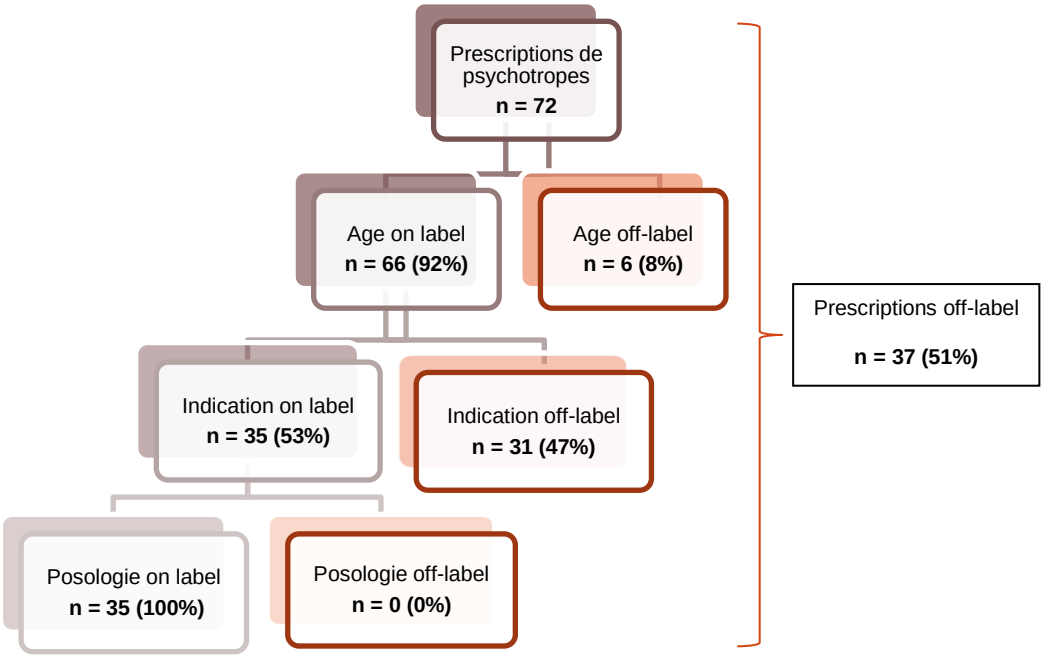


Figure 16 : Résultats obtenus pour la prescription off-label de psychotropes dans l'étude prospective selon l'AMM américaine.

Au total, 37 prescriptions étaient off-label, ce qui équivaut à un taux de prescriptions off-label de 51%.

4.2.5.3 Europe et France

Comme déjà mentionné, la forme galénique des psychotropes administrés lors de cette étude ne correspondait pas systématiquement à celle prescrite par les médecins. Ainsi, en cas de différence d'âge d'autorisation entre deux formes orales du même médicament (ex : comprimés vs sirop), l'âge plus jeune a été retenu. Par contre, comme la voie d'administration était toujours précisée, les différences d'âge ont été prises en considération entre la voie parentérale et la voie orale.

En cas d'absence d'autorisation au niveau européen d'un médicament psychotrope, sa prescription a été considérée comme « unlicensed ». Au total, 54 prescriptions ont été « unlicensed » (61%) et exclues de l'analyse qui portait sur les **34 prescriptions restantes** (39%).

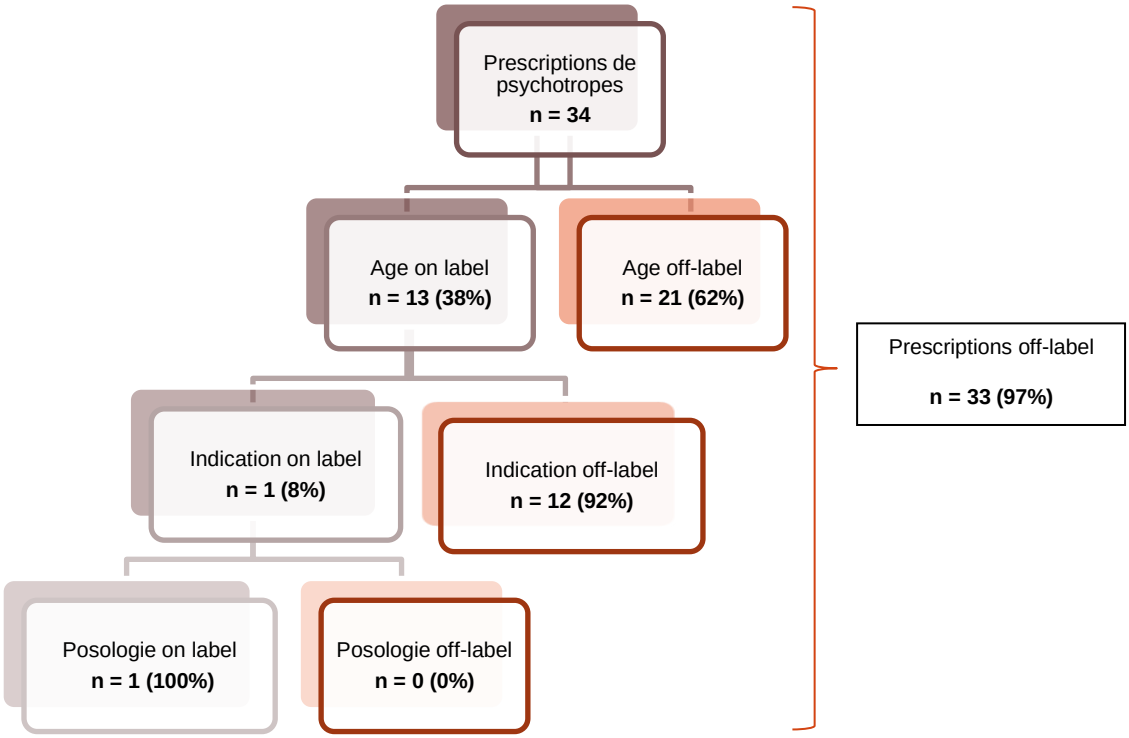


Figure 17 : Résultats obtenus pour la prescription off-label de psychotropes dans l'étude prospective selon l'AMM européenne.

Au total, 33 prescriptions étaient off-label, ce qui équivaut à un taux de prescriptions off-label de 97%.

Par contre, sur les 88 prescriptions de psychotropes, seules 4 (5%) concernaient des médicaments non commercialisés en France et exclues de l'analyse qui portait sur les 84 prescriptions restantes (95%) comme montré dans la figure 18.

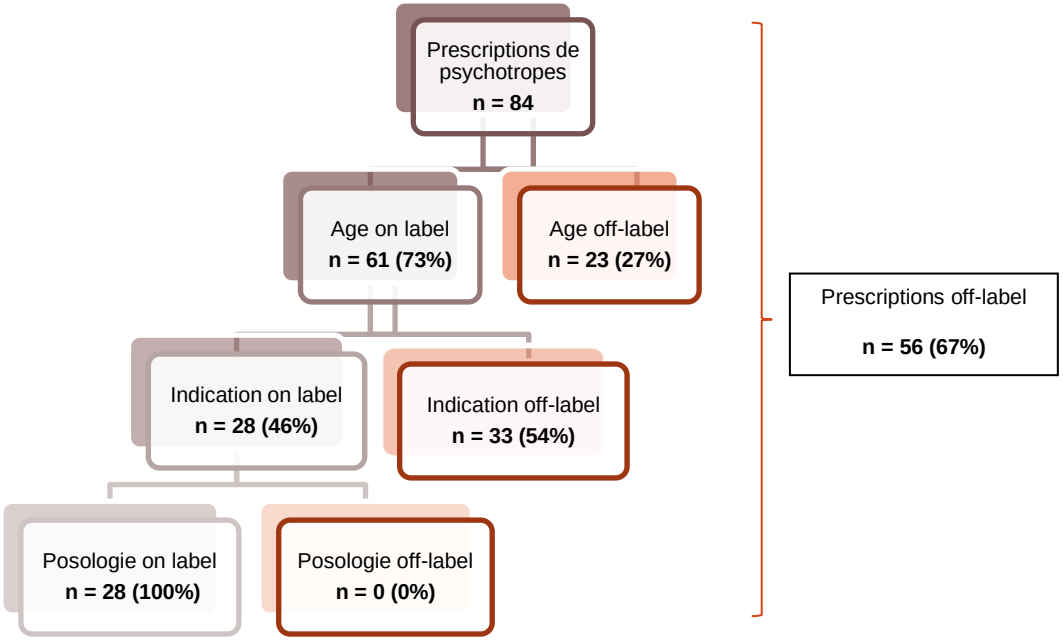


Figure 18 : Résultats obtenus pour la prescription off-label de psychotropes dans l'étude prospective selon l'AMM française.

Au total, 56 prescriptions étaient off-label, ce qui équivaut à un taux de prescriptions off-label de 67%.

Le tableau 21 récapitule le nombre de prescriptions prises en compte et le taux de prescription off-label pour la Suisse, l'USA, l'Europe et la France.

Tableau 21 : Comparaison des prescriptions et du taux de prescriptions off-label pour la Suisse, l'USA, l'Europe et la France.

Pays	N° de prescriptions prises en compte	Taux de off-label
Suisse	86	71%
USA	72	51%
Europe	34	97%
France	84	67%

Le taux de prescriptions off-label le plus proche du taux suisse est celui de la France.

4.2.6 Effets indésirables

Trois patients ont présenté des effets indésirables liés à la médication psychotropes pendant cette étude. A noter que seulement les effets indésirables dus à un médicament qui ont justifié une diminution de la dose ou un changement de traitement ont été recensés (tableau 22).

Tableau 22 : Effets indésirables médicamenteux mis en évidence lors de l'étude prospective.

Molécule	Effet indésirable	Mentionné dans la monographie du médicament	Action entrepris
Lorazépam	Réaction paradoxal	oui	Remplacé par la lévomépromazine
Lorazépam	Réaction paradoxal	oui	Remplacé par l'hydroxyzine
Sertraline	Tremblements*	oui	TDM et diminution de la dose
Rispéridone et quétiapine	Hyperprolactinémie*	oui	Remplacés par l'aripiprazole

*Cet effet indésirable a fait l'objet d'une annonce de pharmacovigilance.

Un des 3 patients a présenté 2 effets indésirables (réaction paradoxal et hyperprolactinémie). Les patients dont les effets indésirables ont fait l'objet d'une annonce de pharmacovigilance ont été choisis pour les études de cas présentés en annexes 5 et 6.

La prise de poids n'a pas été recensée comme effet indésirable dans cette étude : les seuls deux cas de prise de poids recensées lors de l'étude prospective ont eu une hospitalisation élective pour effectuer le relai médicamenteux avec une autre médication (cf tableau 23).

4.2.7 Etudes de cas

En ce qui concerne les études de cas, les participants ont acceptés de répondre aux questions des deux cas. Les deux groupes ont été composés par un pharmacien clinicien de psychiatrie adulte, un médecin assistant de pédopsychiatrie, un médecin hospitalier de pédopsychiatrie, ainsi qu'un pharmacien clinicien de pédiatrie, un médecin assistant de pédiatrie et un médecin chef de clinique en pédiatrie. Les résultats obtenus ont été analysés séparément pour les deux cas cliniques.

Cas X : Les résultats obtenus pour l'étude de cas X sont présentés dans le tableau 23. Le cas avec les questions détaillées et la catamnèse sont présentés en annexe 5.

Tableau 23 : Réponses obtenues pour l'étude de cas X.

Question	Médicament	Réponse	P1	P2	M1	M2	PP1	PP2
Classe de médicaments ?	Sertraline	Classe ok, 1er choix	+	+	+	+	+	+
	Lorazépam	Pas bon choix (OH + abus)	-	-	+	-	+	+
Doses des médicaments ?	Sertraline	Dose un peu élevée mais dans la cible	+	+	+	+	+	+
	Lorazépam	Dose ok	+	-	-	-	+	+
Surveillance clinique ?	Sertraline	Péjoration clinique, risque de suicide	+	+	+	+	+	-
	Lorazépam	Arrêter/substituer	-	-	-	-	+	+
Raison des tremblements ?	Sertraline	Effet indésirable/surdosage	+	+	+	+	+	+
Justification ?	Sertraline	TDM* ou sevrage	+	+	+	-	-	+
Attitude ?	Sertraline	Diminuer la dose	+	+	+	-	+	-
		Puis switch de médicament	+	+	+	+	+	+

P1= pharmacien de psychiatrie, P2 = pharmacien de pédiatrie, M1 = médecin assistant de pédiatrie, M2 = médecin cheffe de clinique de pédiatrie, PP1 = médecin assistant de pédopsychiatrie et PP2 = médecin hospitalier de pédopsychiatrie.

*TDM : Therapeutic Drug Monitoring

Le symbole « + » indique que la bonne réponse cherchée était évoquée par le répondant, alors que le « - » indique une réponse absente ou considérée plutôt fausse.
Le PP1 et le PP2 ont suggéré de substituer le lorazépam par des petites doses de quétiapine (25 mg) en cas de crise d'anxiété aigue : cette indication est off-label en Suisse.

Cas Y : Les résultats obtenus pour l'étude de cas Y sont présentés dans le tableau 24. Le cas avec les questions détaillées et la catamnèse sont présentés en annexe 6.

Tableau 24 : Réponses obtenues pour l'étude de cas Y.

Question	Médicament	Réponse	P1	P2	M1	M2	PP1	PP2
Attitude face à l'augmentation de la prolactine ?	Quétiapine + rispéridone	Arrêter les deux traitements et introduire l'aripiprazole	-	+	-	-	+	+
Justification du choix/exclusion de l'antipsychotique ?	Quétiapine	Hyperprolactinémie très fréquente	+	-	-	-	-	
	Rispéridone	Hyperprolactinémie fréquente	+	-	+	-	-	+
	Aripiprazole	Hyperprolactinémie occasionnelle	+	-	+	-	+	+
	Olanzapine	Hyperprolactinémie très fréquente + médicament contre-indiqué < 18 ans	+	+	-	-	-	-
Explication de perturbations endocriniennes rencontrées ?	-	Diagnostic différentiel	+	-	+	+	+	+
Prise de poids ?	Tous	Prise de poids liée aux antipsychotiques atypiques	+	+	+	+	+	+
		Prise de poids liée à l'hypothyroïdie	-	-	-	-	-	-
**Monitoring pour la suite de la prise en charge ?*	Antipsychotiques atypiques	Anamnèse familiale	-	-	-	-	-	-
		Poids, taille et BMI	+	+	+	-	+	+
		Circonférence de la taille	+	-	-	-	-	-
		Tension artérielle	-	-	-	-	-	-
		ECG et QTc	+	+	+	-	+	-
		Profil lipidique	+	+	+	+	+	-
		Glycémie à jeun	+	-	-	+	-	-

*Les éléments notés dans la réponse à cette question ont été tirés des recommandations de l'AACAP présentés dans le tableau 3.

A noter que les trois professionnels de santé travaillant en psychiatries (P1, PP1 et PP2) avaient tous la notion que le contrôle de la prolactine est nécessaire qu'en cas de symptômes évoquant une hyperprolactinémie.

Les sources d'informations consultées par les médecins ont été les suivantes pour les deux cas cliniques :

- P1 : le site internet du Compendium® et le livre « Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents » [22].
- P2: les sites internet de Swissmedicinfo® et UpToDate®, les livres « BNF for Children 2011-2012 » [70], « Psychotropes d'usage courant : guide pratique » [71] et un article sur la classification des AP (non spécifié).

- M1 : le site internet du Compendium®.
- M2 : le site internet du Compendium® et un article de la Revu Médicale Suisse [72].
- PP1 : le livre « Répertoire commenté des médicaments 2017 » [73], un ouvrage belge correspondant à peu près au Compendium® suisse.
- PP2 : le site internet de Swissmedicinfo® et le livre « Vade-mecum de thérapeutique psychiatrique » [74].

4.2.8 Paramètres vitaux et valeurs de laboratoire

4.2.8.1 Contrôles lors de l'emploi d'antipsychotiques

Contrôle ECG

Sur les 37 patients inclus, 9 avaient au moins une prescription d'antipsychotique atypique et 3 d'un antipsychotique typique pour un total de 12 patients (32%). Cinq patients avaient un antipsychotique qu'en réserve : les 4 patients n'ayant que de la lévomépromazine n'ont jamais reçu cet antipsychotique durant le séjour hospitalier ce qui pourrait justifier une absence de contrôle ECG chez ces patients. Le 5ème patient recevait également de la rispéridone en réserve le soir en cas d'agitation.

Seules 11 patients ont eu un ECG à l'entrée ou pendant le séjour hospitalier, dont 5 à cause de la prescription d'un antipsychotique (46%). Les raisons de ce contrôle sont indiquées dans le tableau 25.

Tableau 25 : Raisons d'un contrôle d'ECG en fonction de l'antipsychotique prescrit.

Raisons d'ECG	Nombre	Molécule (nombre)
Tentamen	4	NA*
Introduction d'une molécule	3	• Rispéridone (1) • Aripiprazole (1) • Quétiapine (1)**
Switch de molécule	2	• Quétiapine + Rispéridone à aripiprazole (1) • Rispéridone à aripiprazole (1)
Douleurs retrosternales	1	• NA*
Anorexie	1	• NA*

*Non applicable, l'indication à faire un contrôle ECG est due à un contrôle en lien avec le diagnostic. ** Introduction envisagée mais non effectué durant l'hospitalisation.

Les valeurs de l'intervalle QT corrigé (QTc) n'étaient pas mentionnées systématiquement dans le dossier du patient et n'ont donc été investiguées en détail. Par contre, le médecin mentionnait presque toujours que la valeur se trouvait dans la norme.

Profil lipidique

La présence d'un contrôle sanguin du profil lipidique (cholestérol total et triglycérides) a été également investiguée. Sur les 9 patients qui avaient au moins une prescription

d'antipsychotique atypique, seulement 4 (44%) ont eu un contrôle sanguin du profil lipidique. Deux patients ont eu le contrôle au moment de l'introduction d'un antipsychotique atypique et deux patients en raison d'un switch d'une molécule à une autre de la même classe.

Autres valeurs de laboratoire

Sur les 9 patients qui présentaient au moins une prescription d'antipsychotique atypique, seulement 4 (44%) ont eu un contrôle du sodium, du potassium, de la créatinine et des transaminases hépatiques. Les valeurs de la glycémie étaient absentes pour deux patients.

Poids, taille et BMI

En ce qui concerne le poids, la taille et le BMI, l'analyse a été effectuée sur l'ensemble des patients inclus (n = 37) en raison du faible nombre de patients ayant eu une prescription d'antipsychotique. L'évaluation de ces paramètres en pédiatrie se font à l'aide des courbes de croissance spécifique à la population étudiée : ces courbes sont présentes en annexe 7 et permettent de calculer des percentiles de taille, de poids et de BMI. Le graphique regroupant les percentiles des BMI est présenté en figure 19.

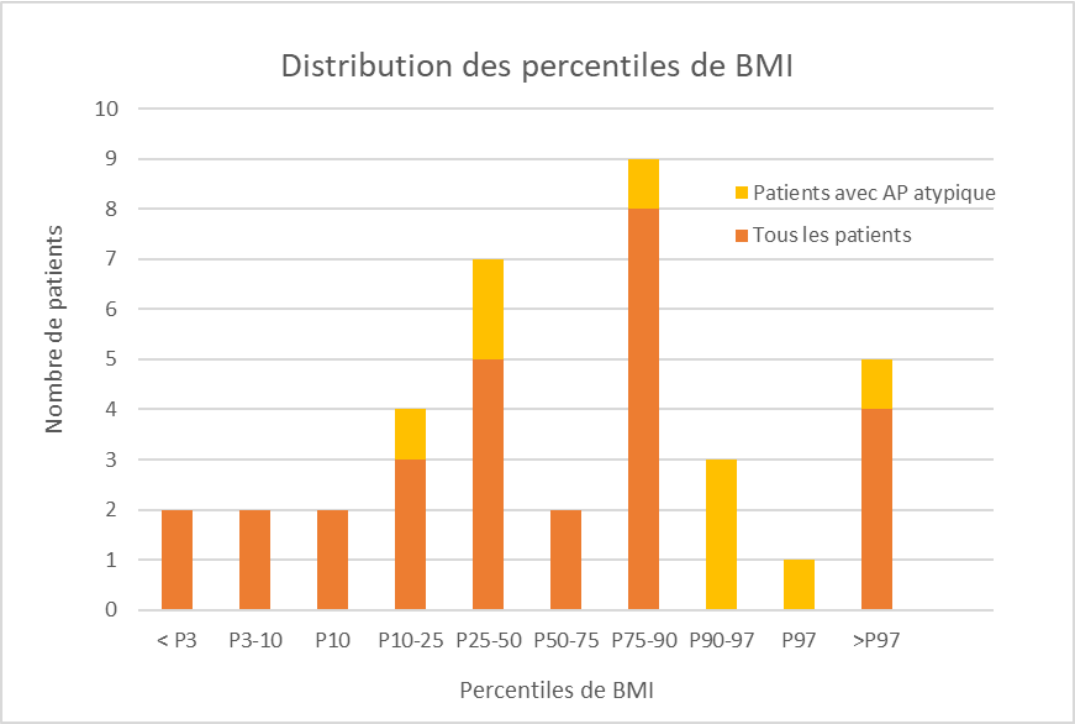


Figure 19 : Distribution des percentiles de BMI des patients inclus dans l'étude prospective (n = 37).

Les percentiles de BMI des patients ayant un antipsychotique atypique sont montrés en orange clair (n = 9). A noter que les 3 patients en surpoids (P90-97) avaient tous un antipsychotique atypique, ainsi que 2 (33%) des 6 patients considérés comme étant obèses (≥ P97).

Une analyse de la prise de poids suite à l'introduction d'un traitement antipsychotique n'a pas pu être réalisée en raison d'un manque d'informations (date du début du traitement, contrôles effectués en ambulatoire, changements de médicaments psychotropes dans le passé, etc).

4.2.8.2 Tension artérielle

En ce qui concerne la tension artérielle (TA), les valeurs du percentile 90 (seuil « normotension ») et du percentile 95 (seuil « hypertension ») ont été calculées pour chaque patient en fonction de l'âge, selon les formule présentées dans l'article de *Simonetti et al* [69]. Ces valeurs ont été comparées avec celles obtenues pour les 34 patients inclus dans l'étude prospective (absence de valeurs de la TA chez 3 patients). Les mesures de la TA retenues ont été celles à l'entrée (sauf en cas de tentamen). En absence d'une mensuration de la TA à l'entrée, les premières valeurs notées durant l'hospitalisation ont été récoltées.

Quatre patients présentaient une valeur de TA systolique supérieure à la valeur seuil pour une hypertension, dont un patient obèse (percentile de BMI > P97), un patient connu pour un diabète de type 1 mal contrôlé et une obésité et un patient connu pour une hypertension artérielle (HTA), un pré-diabète et une obésité. Le 4ème patient n'avait pas de facteurs de risques pour une hypertension, qui était très probablement liée au tentamen par sertraline de la veille (seuls valeurs de TA disponibles à J2, juste avant le transfert dans une unité pédopsychiatrique).

5 Discussion

A notre connaissance, il s'agit de la première étude en Suisse à évaluer la prescription off-label de psychotropes dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire. Il s'agit d'une pratique croissante, à laquelle tous les professionnels de santé devraient être sensibilisés. La prescription de psychotropes n'est pas rare en pédiatrie et sera discutée plus en détails dans les prochains chapitres.

5.1 Caractéristiques des populations étudiées

Au total, **74 patients** ont été inclus dans l'étude rétrospective et **37 patients** dans l'étude prospective. Malgré le fait que les 2 études portaient sur une période de temps similaires (7 mois pour la première et 5 mois pour la deuxième), la population inclue dans l'étude prospective correspond exactement à la moitié de celle de l'étude rétrospective. Cette frappante différence de taille est due à deux facteurs principaux : le nombre de jours d'inclusion et l'obtention du consentement (patients/parents/autorité parentale). En effet, dans la deuxième étude, le nombre de jours d'inclusion était limité aux jours de la semaine et aux jours de présence de l'investigatrice à l'HEL. De plus, l'absence des parents a empêché la récolte de données pour une partie des patients éligibles. De manière générale, l'étude prospective a eu une **bonne acceptabilité**, tant par les patients que par leurs parents. Un refus de participation a été obtenu que dans deux cas (un parent et un patient âgé de plus de 14 ans). Ce moment d'échange a permis également aux parents de partager leurs inquiétudes vis-à-vis de la médication de leur fils/fille ou de se renseigner sur les bénéfices et les effets indésirables.

En ce qui concerne le **sexe**, dans la deuxième étude une plus grande disparité entre filles et garçons (62% et 38% respectivement) a été mise en évidence par rapport à la première étude (47% et 53% respectivement). Cette différence pourrait tout simplement être due au faible nombre de patients inclus dans la deuxième étude. En revanche, l'**âge** des deux populations était similaire, avec une moyenne de 13 ± 3 ans pour l'étude rétrospective et de 14 ± 2 ans pour celle prospective. En effet, la population était en majorité adolescente, définie de 12 à 17 ans (70% des patients de la première étude et 84% de la deuxième). Les enfants entre 6 et 11 ans inclus était de 26% et de 16% respectivement. Dans l'étude rétrospective, 2 patients avaient 5 ans (dont une incluse 2 fois), alors que dans celle prospective, aucun patient n'avait un âge inférieur à 6 ans. Un des patients portait un diagnostic de TSA modéré à sévère, alors que le deuxième montrait des troubles de comportement dont le diagnostic plus précis de dysharmonie évolutive a été attribué par la suite (mois de juin-juillet de cette année). Ce diagnostic rentre dans la catégorie de troubles de conduite et, comme pour les TSA, son apparition est précoce chez l'enfant, nécessitant souvent un traitement par un antipsychotique (cf. tableau 2).

Dans l'étude rétrospective, aucun patient n'a été admis pour une **intervention chirurgicale**. En effet, les lettres de sortie des patients de chirurgie générale pédiatrique (CHIR) ou de l'unité pédiatrique de chirurgie orthopédique et traumatologique (UPCOT) ne mentionnent pas forcement des traitements habituels psychiatriques et cela a donc empêché leur inclusion. Par contre, dans celle prospective, la médication de tous les patients PED/CHIR/UPCOT hospitalisés était contrôlée tous les jours. Ainsi, les informations concernant les psychotropes étaient exhaustives et ont permis d'inclure 5 patients nécessitant une chirurgie dans l'étude prospective. Dans 3 cas, une nouvelle prescription de **lorazépam** a été nécessaire pour traiter l'anxiété liée à la douleur, à l'intervention ou à la crainte de complications engendrées par cette dernière. Dans les autres 2 cas, le traitement habituel avait été simplement maintenu. Dans la littérature, l'utilisation en pédiatrie des benzodiazépines dans un contexte d'anxiété préopératoire ou toute autre intervention a été largement investiguée [75]. Une récente méta-analyse de 21 études a mis en évidence une efficacité significative des benzodiazépines, dont la tolérance était comparable à celle du placebo lors d'une utilisation ponctuelle en cas d'une intervention en pédiatrie [75]. Ainsi, les chirurgiens pédiatriques ont probablement plus l'habitude de se tourner vers cette classe de molécules en cas d'anxiété liée à une chirurgie, car considérée comme sure et efficace. Par conséquent, la prescription d'un psychotrope tel que le lorazépam peut souvent être maintenue en réserve pendant l'hospitalisation mais arrêtée à la sortie.

5.2 Séjour hospitalier et sortie

5.2.1 Motifs d'hospitalisation et diagnostics principaux

Le suicide est un sujet qui peut être encore considéré aujourd'hui comme un sujet « tabou ». Il s'agit d'un thème délicat qui devrait être abordé avec les jeunes de tout âge, mais en particulier avec ceux qui traversent une période aussi bouleversante que l'adolescence. En effet, l'ensemble de motif d'hospitalisation pour des **idées suicidaires** et de **tentatives de suicides** (tentamens) des deux études était exactement le même, à savoir 33% des patients hospitalisés. Ainsi, un tiers des patients ayant des prescriptions de psychotropes était donc confronté à des idéations suicidaires. La méthode choisie pour les tentamens a été principalement le surdosage médicamenteux, à l'exception d'un patient de l'étude rétrospective qui a été adressé à l'HEL après avoir avoué à son psychiatre d'avoir essayé de se suicider par pendaison quelques jours auparavant. Les patients avaient entre 12 et 17 ans dans les deux études et les médicaments utilisés étaient très variables, mais comprenant surtout le paracétamol, l'ibuprofène, le lorazépam et d'autres psychotropes (citalopram, aripiprazole, sertraline, etc). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Sheridan *et al* [76] qui, dans une étude rétrospective récente menée aux USA, ont analysé les données récoltées dans le National Poison Data System de l'année 2004 à l'année 2013 concernant les ingestions médicamenteuses codées comme

intentionnelles dans un but suicidaire vrai ou suspecté. Sur les 390'560 appels reçus, 80% concernaient une population adolescente, entre 13 et 19 ans. Les substances utilisées le plus fréquemment ont été le paracétamol (11%), l'ibuprofène (9%), un ISRS (8%), un antipsychotique atypique (6%) ou un antihistaminique (5%). Ces résultats sont également comparables à ceux obtenus par une étude australienne publiée dans la même année. En effet, une analyse de 721 admissions aux urgences pédiatriques de trois hôpitaux australiens de 2012 à 2015 pour des tentamens médicamenteux a mis en évidence l'utilisation de paracétamol, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'un ISRS dans 28%, 15% et 10% des cas respectivement chez des jeunes patients de 12 à 17 ans [77].

Les professionnels de santé, mais également les membres de la famille et les enseignants, devraient être sensibilisés au fait que la **crise suicidaire**, définie comme « une crise psychique dans un contexte de vulnérabilité avec l'expression d'idées et d'intentions suicidaire » [37], s'exprime de manière différente en fonction de l'âge. Chez l'enfant, elle peut être repérée via des plaintes somatiques mal étiquetées, des troubles de la communication, une hyperactivité, des troubles de l'apprentissage ou des préoccupations exagérées pour la mort, car à cet âge on exprime rarement des idées ou des intentions suicidaires. En revanche, chez l'adolescent, l'expression des idées suicidaires doit toujours être prise en considération très sérieusement et induire une intervention. La crise suicidaire peut s'exprimer à travers une baisse des résultats scolaires, des conduites excessives ou déviantes, une anorexie ou une boulimie, une violence sur soi (type scarifications) ou sur autrui et des fugues [37].

Un des **facteurs de risque** le plus connus des idées suicidaires et de tentamen est un **épisode dépressif majeur (EDM)** [78]. Dans l'étude rétrospective menée à l'HEL, 7 patients sur 9 admis pour un tentamen étaient connus pour un état dépressif ou pour un EDM (77%). En revanche, dans l'étude prospective, les raisons du tentamen et les diagnostics principaux n'étaient pas comparables car très hétérogènes (agression sexuelle, agression physique, harcèlement scolaire, situation familiale complexe) et seulement 3 patients sur 8 étaient connus pour un état dépressif ou un EDM (38%). Dans l'étude australienne citée ci-dessus, le pourcentage de patients connus pour une dépression était de 57% : la comparaison de ces pourcentages est peu concluante en raison du faible nombre de patients inclus dans les deux études.

L'évaluation des enfants et des adolescents à risque de développer une dépression porte sur des **facteurs de risque** tels que l'âge, le genre, la présence d'harcèlement scolaire, de conflits familiaux, d'abus sexuels, physiques ou émotionnels, d'antécédents familiaux de dépression et d'autres comorbidités dont une consommation à risque de drogues et d'alcool. De plus, d'autres facteurs peuvent augmenter le risque de survenue d'une dépression tels que des problèmes de santé ou de statut social (sans abri, refugié, vivant dans un foyer) [32].

Un autre groupe important de patient a été hospitalisé dans les deux périodes d'étude en raison d'une **crise clastique et/ou un trouble de comportement** avec/sans hétéro-agressivité ou auto-agressivité. A noter qu'un patient peut présenter une crise clastique sans avoir un trouble de comportement et inversement. Les taux d'hospitalisation en raison de crises clastiques étaient similaires pour les deux études (12% et 14%). L'agitation et l'agressivité peuvent être secondaire à un état dépressif [36]. Dans d'autres cas de figure, les crises clastiques et l'agressivité des enfants (envers autrui ou envers soi-même) sont des manifestations cliniques qui surviennent lors d'un trouble de comportement non spécifié. Le contexte hospitalier ne permet pas un suivi prolongé des patients, raison pour laquelle le corps médical ne peut qu'émettre des **hypothèses de diagnostic**, mais c'est souvent le rôle du médecin qui suit l'enfant en ambulatoire (pédiatre ou pédopsychiatre) de confirmer ou de mieux aiguiller le diagnostic psychiatrique. De ce fait, le diagnostic de trouble du comportement sans autre précision apparaît souvent dans l'étude rétrospective. En revanche, dans l'étude prospective un tiers des patients hospitalisés pour une crise clastique étaient connus pour un trouble d'envahissement du développement (TED), remplacé à ce jour par l'appellation de trouble du spectre de l'autisme (TSA).

Il est important de faire une parenthèse, car il y a beaucoup de confusion à ce sujet et cette double nomenclature sera un aspect important pour la prescription off-label de psychotropes. Dans le DSM-IV, le terme de TED recouvrait plusieurs catégories (trouble autistique, syndrome d'Asperger, trouble envahissant du développement non spécifié, trouble désintégratif de l'enfance et syndrome de Rett) [79]. Depuis 2013, la DSM-V a fait un « tri » et a exclu le trouble désintégratif de l'enfance et le syndrome de Rett de cette catégorie en raison d'une origine neurobiologique. Par conséquent, ces diagnostics sont à ce jour considérées des diagnostics médicaux non psychiatriques [37]. Quant aux troubles autistiques, ils étaient anciennement mis en évidence grâce à des anomalies dans trois domaines différents (triade diagnostique) : la communication, l'interaction sociale et des intérêts restreints avec/sans des comportements stéréotypés. À l'heure actuelle, dans la forme révisée du DSM-V, la triade diagnostique a été regroupée en « deux dimensions symptomatiques : A. Déficit persistant de la communication et des interactions sociales observés dans les contextes variés et B. Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités », et le terme TED a été remplacé par le terme TSA [79]. À présent, le changement de nomenclature n'est pas présent dans la classification internationale des maladies (CIM), dont une nouvelle version a été publiée par l'OMS en 2018 mais qui entrera en vigueur qu'à partir de 2022 [80]. Dans l'attente de cette mise à jour, une **coexistence des deux termes TED et TSA** est désormais inévitable en fonction du système de classification pris en considération.

5.2.2 Diagnostics secondaires/comorbidités

Dans les deux études, le **surpoids ou l'obésité** étaient une comorbidité retrouvée chez 9 patients de l'étude rétrospective (12%) et 7 patients de l'étude prospective (19%), représentant ainsi la comorbidité qui a été le plus souvent mise en évidence chez les deux populations. Cet aspect est important pour deux raisons, liées au diagnostic et au traitement.

Tout d'abord, le surpoids et la mauvaise image de soi pendant l'adolescence seraient selon certaines études un facteur de risque de développer une dépression par la suite, surtout chez les filles [81]. De même, une obésité dans cette période de la croissance augmenterait le risque de développer une dépression [81]. D'autres études montrent des résultats similaires concernant d'autres troubles psychiatriques comme l'anxiété : un exemple est celle d'Anderson *et al* [82], où une corrélation entre l'obésité chez les jeunes adolescentes et le développement de troubles anxieux à l'âge adulte a été mise en évidence grâce à l'analyse d'une cohorte de presque 800 patients suivis pendant 20 ans.

Deuxièmement, cette comorbidité est très importante à prendre en compte lors de la prescription de certains psychotropes responsables d'une prise de poids. Un exemple sont les antipsychotiques atypiques, connus pour engendrer des troubles métaboliques [83] ou certains antidépresseurs (mirtazapine, trazodone) qui peuvent également provoquer cet effet via une liaison aux récepteurs antihistaminiques H1 ou sérotoninergiques $5HT_{2c}$ [48] (cf tableau 4).

5.2.3 Sortie

Les urgences pédiatriques sont une porte d'entrée et de tri des cas pédopsychiatriques. Après l'hospitalisation, les médecins peuvent envisager un retour à domicile avec un suivi ambulatoire pour les cas bénins ou, dans les cas plus grave nécessitant une prise en charge plus spécialisée, un transfert dans un service de pédopsychiatrie réservés aux enfants et aux adolescents (UHPEA) ou uniquement aux adolescents à partir de 12 ans (UHPA). Le transfert dépend non seulement du cas clinique en soi, mais également de la présence d'antécédents psychiatriques, de l'accord des parents et de la place disponible dans les services spécialisés.

Dans les deux études, **la plupart des patients ont eu un retour à leur domicile** (54% dans l'étude prospective et 86% dans celle prospective) ou **à leur foyer** (16% et 2%) avec un suivi ambulatoire par un pédopsychiatre et/ou par le pédiatre traitant. Le reste des patients a été principalement transféré dans un des deux services pédopsychiatriques cités ci-dessus (27% et 12% respectivement).

5.3 Anamnèse médicamenteuse

Du point de vue médicamenteux, l'anamnèse médicamenteuse est une étape primordiale dans la prise en charge hospitalière, car elle assure l'exhaustivité du traitement médicamenteux à l'entrée et à chaque transition de soins. Sur les 37 patients inclus dans l'étude prospective, 33% des patients n'avaient pas de traitement psychotrope à l'entrée et 31% n'avaient aucun

traitement médicamenteux habituel. Au total, une **discordance** entre le traitement prescrit à l'entrée et le traitement habituel a été mise en évidence dans **25% des cas**. Malheureusement cette étape n'a pas été effectuée systématiquement à l'entrée du patient, en raison de l'absence des parents ou de l'autorité parentale. Ainsi, le consentement a parfois été obtenu après plusieurs jours d'hospitalisation, rendant l'anamnèse médicamenteuse peu utile ou concluante. Le vrai taux de discordance pourrait donc être plus élevé que celui obtenu, mais la taille réduite de notre échantillon ne permet pas d'émettre une telle conclusion avec certitude.

Dans la littérature, les « bonnes pratiques » d'anamnèse médicamenteuse préconisent l'utilisation d'au moins **deux sources** en termes de récolte de données. Une étude canadienne sur 99 patients admis dans un service de pédiatrie générale a mis en évidence qu'un entretien avec les patients après avoir consultés d'autres sources (dossiers médicaux, appels à la pharmacie habituelle ou consultation de la base de données de prescription de l'Etat de résidence du patient) était la méthode la plus efficace pour obtenir une liste de traitements habituels la plus exhaustive possible [84]. Ainsi, une anamnèse médicamenteuse effectuée par le pharmacien clinicien à l'étage pourrait permettre de compléter celle déjà rédigée par un/e infirmier/ère ou un médecin des urgences.

5.4 Prescription de psychotropes

La distribution des prescriptions récoltées a été différente entre les deux études (179 pour la première et 88 pour la deuxième). En effet, la médiane de prescriptions par patient était de 2 [1 ; 3] dans l'étude rétrospective et de 1 [1 ; 3] dans celle prospective. Les tests statistiques permettant d'évaluer si cette différence est statistiquement significative n'ont pas pu être effectués en raison de la différence de design de l'étude et, par conséquent, de la qualité des données obtenues. La présence de plusieurs prescriptions pour un patient donné ne se traduisait pas forcement par l'utilisation de deux médicaments différents : le même médicament pouvait avoir eu un changement de dose ou de modalité (office/réserve). Dans ce travail de maîtrise, il a été décidé de comptabiliser chaque changement de posologie ou de modalité afin d'évaluer les habitudes de prescription présents à l'HEL. Cela se révèle important surtout pour la prescription off-label car la même molécule peut être prescrite pour plusieurs indications différentes. Un exemple est l'hydroxyzine, souvent prescrite pour des troubles de sommeil chez l'enfant. Cette molécule est prescrite <u>en réserve</u> à 25 mg une fois par jour pour favoriser l'endormissement, surtout en présence de ruminations mentales présentes le soir. En raison de l'échec de ce traitement, certains patients se voient prescrire et administrer une deuxième dose dans la même soirée. Cette prescription est tout à fait justifiée, car les adolescents ayant un poids supérieur à 40 kg peuvent recevoir la dose maximale adulte, à savoir 100 mg par jour. Par contre, en cas d'épisode aigu d'anxiété, un changement de modalité de la même prescription (hydroxyzine 25 mg 2x/j) serait justifié : le patient aurait dans ce cas de figure un traitement d'office. Ainsi, la différence de modalité indique indirectement une nouvelle indication.

De plus, chaque augmentation de posologie a été prise en considération comme une nouvelle prescription dans le but d'analyser plus en détail le caractère off-label.
Cependant, l'écart obtenu entre les deux études pourrait être également expliqué par les contraintes liées à la récolte de données : dans l'étude prospective, les patients présentant des pathologies plus graves et nécessitant une médication importante étaient souvent ceux dont le consentement n'a pas pu être obtenu. L'exclusion des patients ayant plusieurs classes de psychotropes pourrait donc avoir influencé le résultat obtenu et amener le lecteur à penser que le nombre de prescriptions de psychotropes ait baissé durant l'année.

5.4.1 Polymédication

La **polymédication**, définie dans ce travail comme la prescription de deux ou plus psychotropes pour le même ou pour plusieurs troubles, a été une pratique relativement courante dans le contexte de ces études, compte tenu de la vulnérabilité de la population pédiatrique. La médiane de **principes actifs différents** prescrits a été de **1.5 [1 ; 2]** dans l'étude rétrospective et de **1 [1 ; 2]** dans celle prospective. Une partie des patients des deux études (38% pour la première et 51% pour la deuxième) avaient une monothérapie qui n'a pas subi de changements durant l'hospitalisation. Par contre, le reste des patients s'est vu prescrire au moins deux médicaments psychotropes différents. Lors de l'introduction d'un nouveau psychotrope, la prescription était souvent en réserve, en particulier pour des molécules choisies en cas d'agitation psychomotrice comme la lévomépromazine ou pour traiter une anxiété et des troubles de sommeil comme l'hydroxyzine. Cet aspect est rassurant car la polymédication serait donc plutôt théorique : presque la moitié des prescriptions des deux études sont en réserve (cf tableau 8 et 15) et seulement un patient sur deux a reçu au moins une dose prescrite en réserve (chapitre « gestion des réserves »).
Dans la littérature, nous retrouvons peu d'études comparables à la nôtre à ce sujet. Dans une revue de la littérature des années 2000, Zonfrillo *et al* [85] dénonçaient déjà il y a 15 ans le fait que la polymédication de médicaments psychotropes en pédiatrie est une pratique qui continue à augmenter au cours du temps, ce qui a été confirmé par des études plus récentes [44, 86]. A l'époque, le taux de polymédication de psychotropes en pédiatrie n'avait pas pu être évalué en raison des l'hétérogénéité des études analysées. A ce jour, les études rétrospectives sur les psychotropes en pédiatrie ou en pédopsychiatrie sont réalisées dans plusieurs pays grâce à l'extraction de données de **registres nationaux** de diagnostics et de prescriptions de la médication [43, 86-88]. Dans la plupart des cas, ces données concernent les ordonnances traitées dans les pharmacies et la prise concomitante de plusieurs médicaments psychotropes est donc plus difficile à démontrer. De plus, les médicaments en vente libre ne sont pas pris en considération. Dans d'autres cas, les études sont menées dans des services de pédopsychiatrie où la polymédication est plus importante [42], mais biaisée par la gravité des pathologies psychiatriques des patients hospitalisés et par une éventuelle pharmaco-résistance.

5.4.2 Interactions

Les interactions médicamenteuses ne semblent pas être un problème majeur lors de la prescription de psychotropes en milieu pédiatrique. Dans l'étude prospective, 32% des patients avaient une monothérapie et 14% n'avaient pas d'interactions médicamenteuses. Ainsi, environ un patient sur deux présentait une interaction, concernant dans la totalité des cas une **augmentation de la dépression du système nerveux central**. Cet effet n'est pas anodin, mais en milieu hospitalier le contact rapproché des patients avec le personnel médical et soignant permet une détection rapide de cet effet indésirable et une modification de la médication si nécessaire. Or, le faible nombre de patients inclus dans cette étude ne permet pas d'exclure la survenue d'interactions beaucoup plus importantes avec d'autres classes de médicaments, notamment des anciens antiépileptiques inducteurs des CYPs. La détection des interactions médicamenteuses par un pharmacien est donc importante, car permet d'aiguiller le personnel soignant vers une surveillance plus efficace des signes d'alerte d'effets indésirable médicamenteux. Cependant, comme détaillé plus loin, dans l'étude prospective moins d'un patient sur deux a reçu un médicament prescrit en réserve, ce qui diminue la probabilité d'une polymédication et de la survenue d'interactions.

Malgré l'absence de détection d'interactions pharmacocinétiques dans notre étude, il est primordial de connaître les voies métaboliques des psychotropes et cela principalement en raison du polymorphisme génétique liés au CYP2D6. Dans l'étude prospective, un patient présentait des tremblements du visage et des membres supérieurs depuis l'introduction d'un traitement par sertraline. Suite au dosage du taux sanguin de cet antidépresseur, le patient a été diagnostiqué comme étant un **probable métaboliseur lent**, raison pour laquelle une diminution de la posologie a été envisagée. La connaissance du profil polymorphique de ce cytochrome pourrait être utile en pédopsychiatrie. En effet, les auteurs d'une récente étude menée dans une clinique pédopsychiatrique américaine ont étudié la faisabilité de l'implémentation d'un test pharmacogénétique détectant les polymorphismes CYP2D6 et CYP2C19, dans le but d'optimiser l'introduction ou le changement de dose d'un traitement antidépresseur [89]. Les barrières de cette pratique identifiée à ce jour ont été le la difficulté des médecins à interpréter les résultats, ainsi que la peur des aiguilles des patients pédiatriques. L'aspect financier n'avait pas été mentionné, mais cela s'ajoutera probablement à la liste des barrières de l'implémentation d'un tel outil en routine, qui pourrait toutefois représenter un aide non négligeable à la prescription en pédopsychiatrie.

Dans l'étude rétrospective, la problématique des interactions médicamenteuses n'a pas été abordée en raison des difficultés d'obtention d'informations exhaustives ainsi que pour des questions de temps.

5.4.3 Gestion des réserves

Au niveau des **prescriptions en réserve**, les médicaments le plus souvent choisies dans les deux études ont été l'hydroxyzine, le lorazépam et la lévomépromazine. L'indication était pratiquement toujours une anxiété, une agitation psychomotrice ou un trouble de l'endormissement, compatibles avec les utilisations reportées dans la littérature [90]. En général, seulement **un patient sur deux** a effectivement reçu au moins une dose du médicament prescrit et ce taux est comparable à celui retrouvé dans une étude prospective en milieu pédopsychiatrique [91].

Les infirmières interrogées lors de l'étude prospective affirment que les médicaments ne représentent jamais le traitement de choix en cas d'une crise aigüe. Elles privilégient plutôt un contact avec les patients et essaient de les calmer/rassurer en discutant ou proposant différentes alternatives : une tisane pour se détendre ou favoriser l'endormissement, un appel aux parents en cas d'angoisse (dans les limites du cadre imposé par les médecins) ou en les encourageant à participer à des jeux/activités qui leur sont proposés dans le service.

5.4.4 Médicaments psychotropes à la sortie

À la sortie, 24% des patients de la première étude et 39% de la deuxième **n'ont subi aucun changement de leur traitement psychotrope** et cela pour plusieurs raisons : la médication était déjà conséquente et adaptée aux besoins des patients, le transfert dans un milieu spécialisé a été rapide en raison de la gravité de la situation ou le patient était hospitalisée pour une raison somatique qui n'a pas nécessité une adaptation du traitement. Dans les deux études, environ un tiers des patients a eu une prescription d'un **nouveau médicament** psychotrope lors du séjour hospitalier qui a été arrêté à la sortie. Ce résultat indique que, dans un tiers des cas, les médicaments psychotropes sont prescrits dans le but d'aider les patients à surmonter une crise psychique aigue. Ce n'a pas été le cas pour d'autres patients, qui eux ont eu une prescription de psychotropes à l'hôpital qui a été maintenue à la sortie (23% de l'étude rétrospective et 22% de l'étude prospective). Les médicaments introduit à l'hôpital ont été surtout les **anxiolytiques** et les **antipsychotiques**. Les changements de doses des traitements habituels, les « switch » de molécules et les arrêts de traitement ont été plus rare dans les deux études.

5.5 Prescriptions off-label

5.5.1 Suisse

Les taux de **prescriptions de psychotropes off-label selon les AMM suisses** étaient élevés et comparables pour les deux études. Sur les 176 prescriptions de psychotropes récoltées dans l'étude rétrospective et les 88 dans celle prospective, 70% et 71% des prescriptions respectivement étaient off-label. Dans la première, les prescriptions off-label au niveau de l'âge

(59%) étaient légèrement supérieures à celles par rapport à l'indication (41%), alors que dans la deuxième étude cette répartition était équitable (49% pour l'âge et 51% pour l'indication). La prudence des prescriptions à fait si que dans les deux études, aucune posologie ne dépassait la posologie maximale autorisée pour la population pédiatrique : aucune prescription a été considérée comme étant off-label pour la posologie. En ce qui concerne la voie d'administration et la forme galénique, le manque d'informations n'a pas permis d'en évaluer le taux d'utilisation off-label.

Une étude prospective menée dans le service de pédiatrie du CHUV en 2002 a mis en évidence que 49% des prescriptions chez les enfants et les adolescents n'étaient pas conformes à l'AMM des médicaments employés et 25% des prescriptions étaient off-label [92]. Cependant, cette étude prenait en considération tous les médicaments prescrits durant le séjour hospitalier et la moitié de la population incluse était âgée de 0 à 2 ans. Nos résultats sont similaires à ceux publiés par Ansermot *et al* [44], qui, lors d'une étude rétrospective dans un service de pédopsychiatrie suisse (12-17 ans), ont obtenus un taux de prescription off-label de psychotropes de 69% chez 74 patients en 2008 et de 68% chez une population de taille comparable en 2014.

Les principes actifs prescrits dans les deux études étant comparables, la différence entre la répartition off-label selon l'âge ou selon l'indication des deux études pourrait être due à une question de taille de l'échantillon. En effet, les **tops 5 des médicaments les plus prescrits** off-label selon l'AMM suisse étaient presque identiques : lévomépromazine, hydroxyzine, aripiprazole, quétiapine et lorazépam pour la première étude et la même liste avec la rispéridone à la place de la quétiapine pour la deuxième étude. Ainsi, les **antipsychotiques** et les **anxiolytiques** seraient les classes de psychotropes les plus prescrites en off-label dans un service universitaire de pédiatrie.

Il est intéressant de mettre en évidence que dans l'étude rétrospective, la quétiapine a été le médicament de choix lors de l'introduction d'un traitement antipsychotique (chapitre 4.1.2, cf. « prescriptions à la sortie) et cela n'est pas vrai pour l'étude prospective (chapitre 4.2.3, cf. « prescriptions à la sortie). Le choix de ce principe actif pourrait dépendre du prescripteur (selon son expérience clinique) ou du profil des patients traités, en raison des propriétés de stabilisateurs de l'humeur attribuées à ce principe actif [93]. Dans les deux cas, la validation pharmaceutique devient plus difficile en cas de prescription off-label et requiert ainsi des connaissances approfondies dans le domaine de la pédopsychiatrie.

5.5.2 France et Europe

Les **taux de prescription off-label de psychotropes selon les AMM françaises** étaient comparables à ceux obtenues pour les AMM suisses (61% pour l'étude rétrospective et 67% pour l'étude prospective). Ce résultat n'est pas étonnant car d'une part, les médecins

prescripteurs peuvent avoir une forte influence par la France en raison d'une origine française, de collaboration étroite avec des collègues français ou de l'utilisation de manuels issus de ce pays. D'autre part, il n'est pas étonnant que deux pays voisins partageant la même langue aient des AMM similaires. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans une étude prospective menée dans un service de médicine dans un hôpital pédiatrique universitaire [42].

Le manque d'harmonisation au niveau européen implique que chaque pays membre tel que la France autorise les médicaments de façon indépendante. Par contre, en cas de procédure centralisée d'AMM, elle est gérée et coordonnée par l'EMA et plus particulièrement par le Comité des médicaments à usage humain (ou CHMP pour *Committee for medicinal products for human use*) [94]. Ainsi, seulement une partie de psychotropes présente une AMM délivrée par l'EMA : le taux de prescriptions pour des psychotropes « unlicensed » était de 58% pour l'étude rétrospective et de 61% pour celle prospective. Sur les prescriptions restantes, 99% étaient off-label selon l'AMM européenne pour la première étude et 97% pour la deuxième étude. Quand présentes, les AMM au niveau européen sont beaucoup plus restrictives comparées à celles suisses ou américaines. Un exemple est la **rispéridone**, autorisée dès 5 ans en Suisse et aux USA en cas d'autisme, alors que l'EMA, et par conséquence l'ANSM, autorise ce médicament en pédiatrie seulement en cas de troubles de conduites à partir du même âge.

5.5.3 USA

Le **taux de prescription off-label de psychotropes selon les AMM américaines** était de 56% pour l'étude rétrospective et de 51% pour celle prospective. Le grand écart avec le taux de prescription off-label selon les AMM suisses peut être expliqué en bonne partie par l'**aripiprazole** : ce médicament est autorisé par la FDA à partir de 6 ans en cas d'autisme, alors que Swissmedic préconise son utilisation à partir de 13 ans en cas de schizophrénie. L'utilisation de cette molécule, faisant partie des tops 5 de molécules les plus prescrites dans les deux études menées lors de ce travail, est parfois la seule alternative en cas d'effets indésirables médicamenteux sous antipsychotiques, tels qu'une importante prise de poids, une perturbation du profil lipidique ou de la prolactinémie, sur lesquels l'aripiprazole aurait un moindre impact [83].

5.6 Effets indésirables et études de cas

5.6.1 Effets indésirables

Dans l'étude prospective, les médicaments psychotropes ont été généralement bien tolérés pendant le séjour hospitalier. Seulement 3 (8%) patients ont présenté un effet indésirable justifiant un changement de leur traitement médicamenteux. Deux patients ont manifesté des

réactions paradoxales suite à la prise de lorazépam. Le traitement a été substitué par la lévomépromazine dans un cas d'agitation psychomotrice et l'hydroxyzine dans un cas d'anxiété. Ce dernier patient a également présenté une hyperprolactinémie lors d'un traitement par la rispéridone et la quétiapine, les deux substitués par l'aripiprazole qui aurait un moindre effet sur la prolactine [83]. Enfin, une patiente a présenté des tremblements du visage et des membres inférieurs et supérieurs dont la survenue était compatible avec le début d'un traitement par sertraline : suite à un dosage médicamenteux, la dose prescrite a été diminuée de 25%.

La population pédiatrique serait plus susceptible de présenter des effets indésirables médicamenteux comparés à la population adulte et cette probabilité augmenterait en cas de prescription off-label [4]. Toutefois, en milieu hospitalier, la prescription d'un nouveau traitement psychotrope est souvent faite en réserve. Cet aspect est plutôt rassurant car, comme mentionné auparavant, seul un patient sur deux a reçu une réserve lors de son séjour. De plus, le court délai entre la prise de médicament en réserve et l'apparition de l'effet indésirable (ex : lorazépam) permet une détection rapide. Or, la même chose n'est pas valable en cas de prescription d'un antipsychotique, d'un antidépresseur ou d'un stimulant : l'efficacité et la tolérance sont évalués sur un plus longue période de temps, raison pour laquelle un monitoring plus strict est souvent nécessaire.

5.6.2 Etudes de cas

Dans le cas X, les réponses des médecins et des pharmaciens étaient similaires pour les questions concernant la **sertraline** : l'indication off-label et la posologie ont été validées par tous les participants, tout en ayant une bonne connaissance de la surveillance clinique à mettre en place lors d'une telle prescription (effets indésirables, importance de l'adhésion thérapeutique et dangerosité en cas d'arrêt brusque ou de surdosage). En revanche, les pédopsychiatres ont préconisé l'arrêt de traitement par **lorazépam**, en raison de la forte consommation d'alcool de la patiente et le risque accru d'abus, de dépression respiratoire et des réactions paradoxales. En cas de crise d'angoisse, ils recommanderaient dans ce cas l'utilisation de quétiapine qui, à petites doses de 25 mg, a principalement un effet sédatif. Cette prescription est off-label en Suisse et ce médicament n'a jamais été prescrit dans cette indication dans les deux études menées dans ce travail. En effet, les pédopsychiatres interrogés travaillaient dans un autre service de pédiatrie du CHUV et avaient visiblement d'autres habitudes de prescription.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer les tremblements chez cette patiente : un effet indésirable de la sertraline, un arrêt brusque de la prise de sertraline ou du lorazépam (syndrome de sevrage), syndrome sérotoninergique, syndrome de sevrage à l'alcool, etc. La chronologie d'apparition des tremblements, leur persistance ainsi que leur localisation (visage et membres supérieurs/inférieurs) laissent plutôt entendre qu'il s'agit d'un effet indésirable : tous les participants ont répondu correctement, en suggérant ensuite de diminuer la dose (à l'exception des deux médecins cadres) et de faire un « switch » de traitement. Le pharmacien

clinicien répondant pour la psychiatrie a donné autant de réponses considérées comme « correctes » que les médecins pédopsychiatres : son expérience dans la psychiatrie adulte lui a probablement permis de répondre de manière pertinente à la plupart des questions.

Dans le cas Y, face à une **hyperprolactinémie**, les médecins pédopsychiatres et le pharmacien clinicien de pédiatrie auraient substitué la **quétiapine** et la **rispéridone** par de l'**aripiprazole**, malgré que son emploi en cas de TED soit une indication off-label en Suisse. Selon la FDA, ce choix est légitime. En revanche, selon l'EMA, l'efficacité et la sécurité d'un traitement d'aripiprazole pour l'irritabilité chez les patients TSA (et donc TED) n'ont pas encore été établies et son utilisation devrait donc être réservée aux patients âgées de 18 ans ou plus. L'écart entre ces deux autorités est frappant et la soi-disant absence d'études qui démontrent une efficacité ne correspond pas à une preuve d'absence d'efficacité. Par conséquent, une surveillance à long terme de l'exposition à l'aripiprazole s'impose afin que le personnel médical puisse avoir du recul sur l'efficacité et la sécurité de l'emploi de cet antipsychotique atypique. Les deux médecins pédiatres ont proposé une substitution par de l'**olanzapine** qui, selon l'AMM Suisse, est contre-indiquée chez les patients âgées de moins de 18 ans. L'EMA, et par conséquent la France, préconise son emploi que chez une population adulte, car les enfants et les adolescents seraient plus à risque d'effets indésirables métaboliques [95]. L'hyperprolactinémie est très fréquente lors de l'utilisation d'olanzapine, ce qui renforce l'idée que ce médicament n'est pas recommandé chez ce patient. Tous les répondants ont attribué l'importante prise de poids à la médication, en négligeant la possible contribution de l'hypothyroïdie qui avait été découverte fortuitement au cours de l'hospitalisation. Quant au monitoring, le poids, la taille, le BMI et le profil lipidique ont été les mesures les plus fréquemment évoquées. La liste notée par le pharmacien clinicien en psychiatrie a été la plus proche de celle recommandée par l'AACAP (tableau 3).

Les résultats obtenus ne permettent pas d'extrapoler une conclusion générale, car le collectif de professionnels de santé interrogés était très limité. Cependant, ces études de cas permettent d'entrevoir ce qui la littérature nous suggère depuis longtemps : les pharmaciens et les médecins ont des connaissances et des compétences complémentaires qui permettraient, une fois partagées, une prescription médicamenteuse optimale.
La prise en charge des patients pédopsychiatriques amène le corps médical et soignant à agir à plusieurs niveaux, tels que la situation familiale, scolaire, éducative et médicale. En revanche, le focus du pharmacien clinicien à l'hôpital est dirigé vers un aspect particulier : l'utilisation sure et efficace des médicaments. Ainsi, son regard critique est adressé sans discrimination a toutes les classes médicamenteuses et permet de mettre en lumière des problématiques liées à l'utilisation de médicaments en pédiatrie. Par moments, le médecin pédiatre devient le chef d'orchestre qui coordonne les interventions des médecins spécialistes (pédopsychiatres,

endocrinologue, etc), des infirmiers/ères, des diététiciennes, des physiothérapeutes, des éducateurs, des assistantes sociales et bien sûr des pharmaciens. Seule une information éclairée issue de chaque domaine de compétence lui permet d'assurer une prise en charge hospitalière exemplaire.

5.7 Monitoring

Le monitoring des patients ayant au moins une prescription de psychotropes doit être adapté à la classe de médicament prescrit. En cas d'un début de traitement antipsychotique en ambulatoire, le monitoring des effets indésirables effectué à l'hôpital semblerait être lacunaire. Les paramètres mesurés avec le plus d'exhaustivité sont celles liées à la prise en charge hospitalière générale, tels que les constantes vitales (tension artérielle, fréquence cardiaque) et la mesure du poids et de la taille à l'entrée.
Presque la totalité des patients avait une **tension artérielle** dans la norme en fonction de l'âge. Les quelques patients avec des valeurs élevées dans les deux études étaient connus pour une obésité, une HTA ou un diabète, ce qui pouvait expliquer les résultats obtenus. Cependant, une contribution des médicaments psychotropes ne pouvait pas être écartée. En revanche, les patients traités par des médicaments stimulants, et donc plus à risque d'effet indésirables cardiovasculaire, avaient une tension artérielle normale.

En ce qui concerne **le poids et la taille**, les résultats obtenus sont très intéressants : dans l'étude rétrospective, un patient sur quatre avec une prescription d'antipsychotique atypique est considéré comme étant obèse (≥ P97). Dans celle prospective, cette proportion augmente à un patient sur trois. Les patients étant en phase de croissance, les percentiles du BMI en fonction de l'âge et du sexe ont été calculés et montrés dans les figure 13 et 19 : ces valeurs ont été présentées en fonction de la présence d'une prescription d'antipsychotique. La chronologie d'introduction d'un tel traitement n'a pas pu être analysée et, par conséquent, la contribution du médicament au percentile de BMI obtenu pour ces patients est à ce jour inconnue. Toutefois, une telle corrélation devrait mettre en garde les médecins responsables de la prise en charge des patients pédiatriques (hospitaliers et ambulatoires). Une partie de ces patients a subi un « switch » de traitement et est actuellement sous aripiprazole probablement déjà en raison d'une augmentation du poids dans le passé.
En Suisse, plus qu'un enfant sur six est à ce jour concerné par le surpoids ou l'obésité et ce taux est inférieur à celui d'autres pays étrangers [96]. Malgré le faible nombre de patients inclus dans nos études, la proportion suisse ne se reflète pas sur les enfants et les adolescents sous traitement par antipsychotique atypique. Suite à des études solides en pédopsychiatrie, un élargissement de l'indication et de l'âge de prescription d'une molécule comme l'aripiprazole devrait non seulement être envisagé par les firmes pharmaceutiques mais également être exigé

par les autorités compétentes, puisque le surpoids et l'obésité sont des problématiques de santé publique.

De manière générale, le suivi clinique plus spécifique à la prescription de psychotrope a été plus rare. En cas de prescription d'**antipsychotiques**, seulement 35% des patients de l'étude rétrospective et 46% des patients de l'étude prospective ont eu un contrôle ECG. Plusieurs raisons pourraient justifier l'absence d'un tel examen, comme un contrôle effectué récemment en ambulatoire ou le projet d'un transfert dans une unité pédopsychiatrique. En ce qui concerne les valeurs de laboratoire, un contrôle sérique du sodium, du potassium, de la créatinine, des transaminases hépatiques, de la glycémie et du profil lipidique a été effectué pour 34% des patients prenant un **antipsychotiques atypique** dans l'étude rétrospective et pour 44% des patients dans l'étude prospective. Les patients ayant eu ce contrôle ont été principalement ceux chez qui une molécule de cette classe a été introduite ou substituée par une autre (« switch »). Le monitoring en milieu hospitalier d'un traitement instauré en ambulatoire n'est pas une pratique courante et cela est un important point à relever de ce travail. En cas de consultation régulière chez le pédiatre ou le pédopsychiatre traitant ce résultat ne serait pas inquiétant… mais que faire quand cela n'est pas le cas ? Le personnel des foyers et des hôpitaux accueillant les patients les plus atteints ne devrait pas hésiter à tirer la sonnette d'alarme.

Au Centre d'Intervention Thérapeutique pour Enfants, un **protocole** a été élaboré par les pédopsychiatres pour le suivi hospitalier et ambulatoire lors de l'introduction d'un antipsychotique atypique chez tout enfant ou adolescent (annexe 8). Dans les deux études, presque la totalité des patients présentant un de ces deux cas de figure avaient eu un **bilan complet**, à l'exception du tour de taille et du tour de hanche qui n'ont jamais été mesurés. Il s'agit donc d'un outil efficace qui devrait soit être diffusé également auprès des médecins pédiatres hospitaliers soit les inspirer à mettre en place un protocole similaire. Pisano *et al* [83] ont élaboré une fiche de monitoring à utiliser lors de la prescription d'antipsychotiques atypiques contentant les examens à effectuer, les délais et les stratégies de prise en charge en fonction des résultats. La diffusion d'une version française de ce protocole (annexe 9) pourrait être utile et rappeler à tout le personnel médical les risques encourus en cas de prescription de cette classe de psychotrope.

Le contrôle à la baseline de la prolactine reste un aspect controversé : les recommandations anglaises [53] et canadiennes [97] préconisent par exemple une mesure systématique, tandis que celles américaines [52] et italiennes [83] suggèrent d'effectuer un contrôle qu'en cas de présence de symptômes liées à l'hyperprolactinémie (gynécomastie, galactorrhée, dysfonction sexuels, etc). Cependant, ces derniers soulignent que malgré l'absence d'une telle mesure dans les guidelines internationales sur lesquels leur article est basé, un monitoring de la prolactine

pourrait être utile pour détecter l'hyperprolactinémie asymptomatique dont les effets à long terme sont peu connus (stérilité?).

5.8 Limitations de l'étude

Les deux études menées dans de ce travail de recherche présentent quelques limitations qui doivent être exposées en détails au lecteur.

Tout d'abord, les sources d'informations concernant les patients inclus dans l'étude rétrospective étaient limitées : la récolte de données, ainsi que leur analyse, a été effectuée en se basant uniquement sur la lettre de sortie de pédiatrie et les quelques informations supplémentaires présentes dans le dossier informatisé du patient sur Soarian®. Il est impératif de préciser que jusqu'au mois de mai de l'année 2018, les patients hospitalisés à l'HEL avaient encore un dossier papier contentant entre autres les prescriptions et les administrations des médicaments. La traçabilité d'un tel système était sans doute moins exhaustive que celle apportée par la technologie informatique.

En deuxième lieu, les lettres de sortie de pédopsychiatries n'ont pas pu être obtenues pour des raisons administratives dans les deux études. Ces documents contiennent en particulier des diagnostics psychiatriques plus précis (issus de la CIM-10) que ceux présents dans les lettres de sortie de pédiatrie et, actuellement, ne sont pas disponibles sur le DPI pour des raisons de confidentialité.

Le faible nombre de patients inclus dans les deux études représente également une limitation à ce travail de recherche et la double inclusion due à une re-hospitalisation d'une faible partie des patients a légèrement biaisé les résultats obtenus.

Enfin, la classification des prescriptions off-label en termes d'indication pourrait être considérée comme étant subjective, car dépend dans ce travail d'une personne uniquement. Les indications mentionnées dans la monographie du fabricant sont parfois vagues et leur compréhension dépend de l'interprétation du lecteur. Cependant, il ne s'agit pas de la première fois que le problème de l'interprétation est évoqué dans le domaine de la psychiatrie. Cet aspect est, à mon sens, ce qui rend cette spécialité aussi intéressante et intrigante.

5.9 Perspectives

Il existe plusieurs perspectives à ce travail. Tout d'abord, le personnel médical et soignant nécessite d'avoir accès à une information spécifique à la population pédiatrique qui soit claire et fiable concernant l'utilisation des médicaments psychotropes. L'absence d'informations dans la monographie suisse concernant l'indication, la posologie ou les effets indésirables propres aux enfants et aux adolescents est un problème non négligeable. Dans le référentiel institutionnel de médicaments (RefMed), il est possible d'insérer une fiche appelé « ninja », réservée à l'utilisation des médicaments non injectables. Cette fiche est rédigée par un pharmacien et, si nécessaire, validée par une comité interdisciplinaire (médecins, pharmaciens,

infirmières) dans le but de fournir des informations qui reflètent les bonnes pratiques d'utilisation dans un contexte hospitalier. Ainsi, la rédaction de plusieurs fiches « ninja » sur les médicaments psychotropes en pédiatrie pourrait palier à une partie de lacunes présentes dans la monographie suisse.

Deuxièmement, une adaptation des recommandations de prescription destinées aux médecins en formation est aussi fondamentale. Les urgences pédiatriques sont la porte d'entrée des patients avec des troubles psychiatriques et une mise à jour du vade-mecum de pédiatrie du CHUV, largement consulté au quotidien par les médecins assistants, pourrait les guider vers la prescription du meilleur traitement pour le trouble manifesté (agitation, anxiété, troubles du sommeil). Pour que cela soit réalisable, un consensus sur les meilleurs choix de thérapie médicamenteuse devrait être atteint au préalable, grâce à une étroite collaboration entre pédiatres et pédopsychiatres hospitaliers.

La présence d'un DPI permet d'envisager plusieurs améliorations. Tout d'abord, toutes les données médicales devraient être partagées avec le personnel médical et soignant en charge des patients et cela dans le but d'avoir des informations exhaustives concernant l'évolution de l'état psychique des patients pédiatriques traités. Cela est possible tout en assurant un grand niveau de confidentialité, car Soarian® permet de protéger avec un mot de passe les DPI contentant des données sensibles. A l'heure actuelle, ce système est employé dans une partie des services du Département de Psychiatrie Adulte et permet par exemple le partage de notes de suite et des anciennes lettres de sortie. Encore une fois, la population pédiatrique pourrait profiter de l'expérience issue de la population adulte.

De plus, en cas d'introduction d'un traitement par un antipsychotique atypique, un protocole de prescription de mesure des paramètres vitaux et des valeurs de laboratoire pourrait être préformatés sur Soarian®, afin d'inclure tous les contrôles nécessaires de façon simple. Un tableau de stratégies de prises en charge en fonction des résultats obtenus pourrait également être mis à disposition, comme celui publié par Pisano *et al* [83] dont la traduction française est présente en annexe 9. Une alerte pourrait en outre être introduite en cas de détection d'une prescription d'un médicament connu pour engendrer des effets indésirables et la présence de facteurs de risques (allongement QT + hypo/hyperkaliémie, prise de poids + obésité, troubles métaboliques + valeurs lipidiques en dehors de la norme).

Quant au monitoring des autres classes de médicaments, le contexte hospitalier n'est pas l'endroit optimal pour identifier les effets indésirables engendrés, car soit ils correspondent à l'effet recherché (sédation), soit ils sont de caractère psychiatriques et donc plus difficile à mettre en évidence en absence d'un suivi continu (augmentation de l'agitation, péjoration de la thymie, tolérance, dépendance, abus, etc). Cependant, à l'hôpital, les professionnels de santé ne devraient pas hésiter à remettre en question l'indication des médicaments psychotropes prescrits en ambulatoire.

Enfin, la même étude prospective pourrait être répétée dans quelques années afin d'évaluer l'évolution de la prescription psychotrope dans un service de pédiatrie suisse.

6 Conclusions

Ce travail de maîtrise a permis de faire un état de lieux de la prescription de psychotropes dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire et de mettre en évidence un taux élevé de prescriptions off-label selon l'âge ou l'indication. Le regard sur la prescription de psychotropes en pédiatrie semble avoir changé, mais le contenu de la notice officielle de ces médicaments autorisés dans notre pays a peu évolué.

L'anamnèse médicamenteuse par un pharmacien permettrait non seulement d'obtenir une liste exhaustive des traitements habituels, mais également d'entamer une discussion autour des médicaments et de leurs profils de sécurité et d'efficacité avec les patients et leur entourage. Toutefois, le contact difficile avec les parents ou les personnes responsables de la gestion de la médication à domicile représente à ce jour une barrière à cette pratique.

A l'hôpital, les patients pédiatriques peuvent avoir une prescription de plusieurs psychotropes différents. Cependant, la présence d'une polymédication ne se traduit pas nécessairement par une polymédication à la sortie, en raison d'un fréquent arrêt des médicaments prescrits en réserve. Ces molécules sont utilisées avec parcimonie, car seulement un patient sur deux reçoit au moins une réserve durant son hospitalisation. De plus, l'introduction d'un nouveau traitement d'office n'est pas une pratique courante à l'hôpital, en raison de la durée limitée des séjours ; la prise en charge en ambulatoire ou dans un service spécialisé en pédopsychiatrie est alors favorisée.

Quant à la sécurité d'utilisation des médicaments psychotropes, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables ont été rares dans ce travail, mais pas inexistants. L'attitude face à la survenue de ces derniers dépend beaucoup de l'expérience du professionnel de santé interrogé car la médecine n'est pas une science exacte. Le suivi clinique rapproché selon des protocoles prend alors tout son sens et doit être adapté en fonction de la classe de médicaments prescrits. Lors de l'introduction d'un traitement par un antipsychotique atypique, le monitoring régulier de plusieurs paramètres vitaux et valeurs de laboratoire s'impose, selon les recommandations émises par différents groupes d'experts internationaux. La survenue de troubles métaboliques et endocriniens doit être suivie étroitement, afin de garantir que la médication n'entrave pas la croissance normale des enfants et des adolescents, puisque les effets à long terme d'une exposition prolongée aux médicaments psychotropes sont peu étudiés à ce jour.

En conclusion, ce travail de recherche met l'accent sur une pratique connue en pédiatrie, la prescription off-label, et sur une autre moins étudiée dans notre pays, la prescription de psychotropes chez l'enfant et l'adolescent. A l'intersection de ces deux chemins pris par le prescripteur, la mission du pharmacien est d'afficher un panneau avec écrit « PRUDENCE », dans le but d'assurer que la prise en charge pédopsychiatrique multidisciplinaire soit basée sur le principe de *primum non nocere.*

7 Références

1. ICH, *Addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population* 2017.
2. Lu, H.and S. Rosenbaum, *Developmental pharmacokinetics in pediatric populations.* J Pediatr Pharmacol Ther, 2014. 19(4): p. 262-276.
3. WHO. *Maternal, newborn, child and adolescent health* 2018 [Consulté le 22.06.2018]. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/development/en/.
4. EMA, *Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children.* 2004.
5. Califf, R.M., *Best pharmaceuticals for children act and pediatric research equity act.* 2016.
6. Corny, J., D. Lebel, B. Baileyand J.F. Bussières, *Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives.* J Pediatr Pharmacol Ther, 2015. 20(4): p. 316-328.
7. OBSAN. *Suicide*. 2018 [Consulté le 05.10.2018]. https://www.obsan.admin.ch/fr/indicateurs/suicide.
8. *Règlement européen sur les médicaments pédiatriques : surveiller son application.* La Revue Prescrire, 2007. 27(289).
9. Europeanand Commission, *State of Paediatric Medicines in the EU - 10 years of the EU Paediatric Regulation.* 2017.
10. Li, J.S., E.L. Eisenstein, H.G. Grabowski, E.D. Reid, B. Mangum, K.A. Schulman, J.V. Goldsmith, M.D. Murphy, R.M. Califfand D.K. Benjamin, *Economic Return of Clinical Trials Performed Under the Pediatric Exclusivity Program.* Jama, 2007. 297(5): p. 480.
11. IPI. *Certificat complémentaire de protection (CCP)*. 2018 [Consulté le. https://www.ige.ch/fr/proteger-votre-pi/brevets/apres-la-delivrance/certificat-complementaire-de-protection.html.
12. Swissmedic. *Nouvelles incitations au développement de médicaments pédiatriques dès le 1er janvier 2019*. 2018 [Consulté le 10.11.2018]. https://www.ejpd.admin.ch/content/ejpd/fr/home/aktuell/news/2018/2018-09-21.html.
13. Swissmedic, *Plan d'investigation pédiatrique.* 2018.
14. SwissPedDose. *SwissPedDose: Mandat*. 2017 [Consulté le 10.11.2018]. https://swisspeddose.ch/fr/mandat.
15. Kearns, G.L., S.M. Abdel-Rahman, S.W. Alander, D.L. Blowey, J.S. Leederand R.E. Kauffman, *Developmental pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children.* The New England Journal Of Medicine, 2003. 349(12): p. 1157-1167.
16. Fonzo-Christe, C., *Médicaments en pédiatrie*, in *CAS en pharmacie clinique*. 2018: Genève.
17. Bailly, D., *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolscent*. 2007: Elsevier Masson.
18. Dodsworth, T., D.D. Kim, R.M. Procyshyn, C.J. Ross, W.G. Honerand A.M. Barr, *A systematic review of the effects of CYP2D6 phenotypes on risperidone treatment in children and adolescents.* Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2018. 12: p. 37.
19. Arain, M., M. Haque, L. Johal, P. Mathur, W. Nel, A. Rais, R. Sandhuand S. Sharma, *Maturation of the adolescent brain.* Neuropsychiatr Dis Treat, 2013. 9: p. 449-61.
20. Marieb, E.N., *Anatomie et physiologie humaines*. 1999: De Boeck Université.
21. Modabbernia, A., E. Velthorstand A. Reichenberg, *Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses.* Molecular Autism, 2017. 8(13).
22. Elbe, D., K.Z. Bezchlinbnyk-Butler, A.S. Viraniand R.M. Procyshyn, *Clinical handbook for psychotropic drugs for children and adolescents*. third edition ed. 2014: Hogrefe.
23. WHO, *Preventing suicide: key messages.* 2014.
24. NICE, *Self-harm.* 2013.
25. Evans, R., J. White, R. Turley, T. Slater, H. Morgan, H. Strangeand J. Scourfield, *Comparison of suicidal ideation, suicide attempt and suicide in children and young people in care and non-care populations: Systematic review and meta-analysis of prevalence.* Children and Youth Services Review, 2017. 82: p. 122-129.
26. OBSAN. *Suicides et tentatives de suicide*. 2009 [Consulté le 30.10.2018]. http://www.ecoles-en-sante.ch/data/data_580.pdf.
27. Bally, N., *Evaluation du risque suicidaire*. Service de psychiatrie de liaison et d'intervention de crise.
28. préventive, I.u.d.m.s.e. *NE - Inquiétante augmentation des tentatives de suicide chez les jeunes*. 2018 [Consulté le 17.10.2018]. https://www.iumsp.ch/fr/node/9041.
29. Sun, D., I. Abraham, M. Slackand G.H. Skrepnek, *Emergency department visits in the United States for pediatric depression: estimates of charges and hospitalization.* Acad Emerg Med, 2014. 21(9): p. 1003-14.

30. Haesevoets, Y.H., *Traumatismes de l'enfance et de l'adolescence*. Second edition ed. 2016: De Boeck.
31. Saylor, C., A.J. Finch, C. Baskin, C.B. Saylor, G. Darnelland W. Furey, *Children's Depression Inventory: Investigation of Procedures and Correlates.* Journal of the American Academy of Child Psychiatry, 1984. 23(5): p. 5:626-628.
32. NICE, *Depression in children and young people: identification and management.* 2015.
33. Hetrick, S.E., J.E. McKenzie, G.R. Cox, M.B. Simmonsand S.N. Merry, *Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. 11: p. CD004851.
34. Daniels, E., B. Mandlecoand K.E. Luthy, *Assessment, management, and prevention of childhood temper tantrums.* J Am Acad Nurse Pract, 2012. 24(10): p. 569-73.
35. Koch, E., *Reflections on a study of temper tantrums in older children.* Psychoanalytic Psychology, 2003. 20(3): p. 456-471.
36. Gehri, M., B. Laubscher, E. Di Paolo, M. Roth-kleiner, J.M. Josephand S. Mazuoni, *Vade-mecum de pédiatrie*. 4ème édition complètement actualisée ed. 2014: Babyguide.
37. Psychiatrie, C.N.d.U.e., *Référentiel de psychiatrie - Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie*. 2014: Presse Universitaires François-Rabelais.
38. Buzzi, M., A. Limonta, C. Pichardmand J. Stirnemann, *Syndrome de renutrition inappropriée: aspects pratiques.* Rev Med Suisse, 2015. 11: p. 1886-91.
39. Hilbert, A., H.W. Hoekand R. Schmidt, *Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison.* Curr Opin Psychiatry, 2017. 30(6): p. 423-437.
40. NICE, *Eating disorders: recognition and treatement* 2017.
41. Wenger, P., U. Freyand D. Nadal, *Research dedicated to children: SwissPedNet with its international links overcomes key barriers to proper research in paediatrics.* Swiss Med Wkly, 2014. 144: p. w14006.
42. Winterfeld, U., M.F. Le Heuzey, E. Acquaviva, M.C. Mouren, F. Brionand O. Bourdon, *[Off-label use of psychotropic medications in pediatric wards: a prospective study].* Arch Pediatr, 2009. 16(9): p. 1252-60.
43. Nielsen, E.S., L. Rasmussen, M. Hellfritzsch, P.H. Thomsen, M. Norgaardand T. Laursen, *Trends in off-label prescribing of sedatives, hypnotics and antidepressants among children and adolescents - A danish, nationwide register-based study.* Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2017. 120: p. 360-367.
44. Ansermot, N., V. Jordanov, M. Smogur, L. Holzerand C.B. Eap, *Psychotropic Drug Prescription in Adolescents: A Retrospective Study in a Swiss Psychiatric University Hospital.* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2018. 28(3): p. 192-204.
45. Snyder, D.L. *Pediatric focused safety review: seroquel and seroquel XR*. 2016 [Consulté le 28.06.2018]. https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/ucm495273.pdf.
46. Swissmedic. 2017 [Consulté le 22.05.2018]. http://www.swissmedicinfo.ch/.
47. Sharma, A.N., C. Arango, D. Coghill, P. Gringras, D.J. Nutt, P. Pratt, A.H. Youngand C. Hollis, *BAP Position statement: off-label prescribing of psychotropic medication to children and adolescents.* Journal of phsychopharmacology, 2016. 30(5): p. 416-421.
48. Smogur, M., *Antipsychotiques et prise de poids.* Pharma-flash, 2009. 36(2): p. 5-8.
49. Vitiello, B., C. Correll, B. van Zwieten-Boot, A. Zuddas, M. Parelladaand C. Arango, *Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns.* Eur Neuropsychopharmacol, 2009. 19(9): p. 629-35.
50. Bieri, A., F. Hohl-Radke, P.E. Mullisand U. Preuss, *Effets indésirables métaboliques chez les enfants, adolescents et adultes sous traitement antipsychotiques.* Forum Med Suisse, 2013. 13(8): p. 159-163.
51. Kloosterboer, S.M., C.C.M. Schuiling-Veninga, J.H.J. Bos, L.J. Kalverdijk, B.C.P. Koch, G.C. Dieleman, M.H.J. Hillegersand B. Dierckx, *Antipsychotics in Dutch Youth: Prevalence, Dosages, and Duration of Use from 2005 to 2015.* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2018.
52. AACAP, *Practice parameter fot the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2011.
53. NICE, *Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management.* 2013.
54. Cleare, A., C.M. Pariante, A.H. Young, I.M. Anderson, D. Christmas, P.J. Cowen, C. Dickens, I.N. Ferrier, J. Geddes, S. Gilbody, P.M. Haddad, C. Katona, G. Lewis, A. Malizia, R.H. McAllister-Williams, P. Ramchandani, J. Scott, D. Taylor, R. Uherand M. Members of the Consensus, *Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines.* J Psychopharmacol, 2015. 29(5): p. 459-525.

55. FDA. *Revisions to product labeling*. 2004 [Consulté le 24.05.2018]. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM173233.pdf.
56. Friedman, R.A., *Antidepressants' black-box warning--10 years later.* N Engl J Med, 2014. 371(18): p. 1666-8.
57. EMA, *European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents.* 2005.
58. Greydanus, D.E., J.L. Calles Jr, D.R. Patel, D.E. Greydanus, J.L. Calles, Jr.and D.R. Patel, *Anxiety disorders*, in *Pediatric and Adolescent Psychopharmacology*. 2008. p. 61-76.
59. WHO, *Guidelines for the Management of Conditions Specifically Related to Stress.* 2013.
60. EMA, *New restrictions to minimise the risks of effects on heart rhythm with hydroxyzine-containing medicines.* 2015.
61. Prescrire, *Mélatonine: bilan des notifications d'effets indésirables en France.* La Revue Prescrire, 2018. 38(421): p. 385-386.
62. Bruni, O., D. Alonso-Alconada, F. Besag, V. Biran, W. Braam, S. Cortese, R. Moavero, P. Parisi, M. Smits, K. Van der Heijdenand P. Curatolo, *Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations.* Eur J Paediatr Neurol, 2015. 19(2): p. 122-33.
63. Greydanus, D.E., C. Feucht, E. Tzima-Tsitsika, D.E. Greydanus, J.L. Calles, Jr.and D.R. Patel, *Attention deficit/hyperactivity disorder*, in *Pediatric and Adolescent Psychopharmacology*. 2008. p. 77-102.
64. Graham, J., T. Banaschewski, J. Buitelaar, D. Coghill, M. Danckaerts, R.W. Dittmann, M. Dopfner, R. Hamilton, C. Hollis, M. Holtmann, M. Hulpke-Wette, M. Lecendreux, E. Rosenthal, A. Rothenberger, P. Santosh, J. Sergeant, E. Simonoff, E. Sonuga-Barke, I.C. Wong, A. Zuddas, H.C. Steinhausen, E. Taylorand G. European Guidelines, *European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD.* Eur Child Adolesc Psychiatry, 2011. 20(1): p. 17-37.
65. FDA. *Acces Data FDA - Drugs safety, label*. 2018 [Consulté le. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label.
66. ANSM, HASand A. maladie. *Base de données publique des médicaments* 2018 [Consulté le. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php.
67. EMA. *European Medicines Agency - Sciences Medicines Health*. 2018 [Consulté le. https://www.ema.europa.eu/.
68. Borloz, S., C. Moser, B. Crottet, S. Van Beirs, A. Krayenbuhland A. Balz, *Que proposer à un enfant obèse et sa famille?* Paediatrica, 2013. 24(4).
69. Simonetti, G.D., B.S. Bucher, M. Ragazzi, S. Tschumiand M.G. Bianchetti, *Hypertension artérielle en pédiatrie.* Forum Med Suisse 2010. 10(17): p. 299–303
70. Committee, J.F., *BNF for Children* 2011, London: BMJ Group.
71. Aubry, J.M., P. Berney, M. Bessonand C. Logos, *Psychotropes d'usage courant: guide pratique*. 2th ed. 2017: Médecine et hygiène.
72. Huber-Gieseke, T., M. Perinand F. Narring, *Quelle surveillance médicale des adolescents sous antipsychotiques de deuxième génération?* Rev Med Suisse, 2014. 10: p. 1302-7.
73. CBIP, *Répertoire commenté des médicaments 2017* 30th ed. 2017.
74. Calanca, A., C. Bryoisand T. Buclin, *Vade-mecum de thérapeutique psychiatrique*. 10th ed. 2011: Médecine et hygiène.
75. Kuang, H., J.A. Johnson, J.M. Mulqueenand M.H. Bloch, *The efficacy of benzodiazepines as acute anxiolytics in children: A meta-analysis.* Depress Anxiety, 2017. 34(10): p. 888-896.
76. Sheridan, D.C., R.G. Hendrickson, A.L. Lin, R. Fuand B.Z. Horowitz, *Adolescent Suicidal Ingestion: National Trends Over a Decade.* J Adolesc Health, 2017. 60(2): p. 191-195.
77. Hiremath, M., S. Craigand A. Graudins, *Adolescent deliberate self-poisoning in South-East Melbourne.* Emerg Med Australas, 2016. 28(6): p. 704-710.
78. Dilillo, D., S. Mauri, C. Mantegazza, V. Fabiano, C. Mameliand G.V. Zuccotti, *Suicide in pediatrics: epidemiology, risk factors, warning signs and the role of the pediatrician in detecting them.* Ital J Pediatr, 2015. 41: p. 49.
79. HAS, *Trouble du spectre de l'autisme - recommandation de bonne pratique.* 2018.
80. OMS. *L'OMS publie sa nouvelle Classification Internationale des Maladies (CIM-11)*. 2018 [Consulté le 11.12.2018]. https://www.who.int/fr/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11).
81. Marmorstein, N.R., W.G. Iaconoand L. Legrand, *Obesity and depression in adolescence and beyond: reciprocal risks.* Int J Obes (Lond), 2014. 38(7): p. 906-11.
82. Anderson, S.E., P. Cohen, E.N. Naumova, P.F. Jacquesand A. Must, *Adolescent obesity and risk for subsequent major depressive disorder and anxiety disorder: prospective evidence.* Psychosom Med, 2007. 69(8): p. 740-7.
83. Pisano, S., G. Catone, S. Veltri, V. Lanzara, M. Pozzi, E. Clementi, R. Iuliano, M.P. Riccio, S. Radice, M. Molteni, A. Capuano, A. Gritti, G. Coppola, A. Milone, C. Bravaccioand G. Masi,

Update on the safety of second generation antipsychotics in youths: a call for collaboration among paediatricians and child psychiatrists. Ital J Pediatr, 2016. 42(1): p. 51.
84. Dersch-Mills, D., K. Hugeland M. Nystrom, *Completeness of information used to prepare best possible medication histories for pediatric patients.* Can J Hosp Pharm 2011. 64(1): p. 10-15.
85. Zonfrillo, M., J. Pennand H. Leonard, *Pediatric psychotropic polypharmacy.* Psychiatry, 2005.
86. Spencer, D., J. Marshall, B. Post, M. Kulakodlu, C. Newschaffer, F. Azocarand A. Jain, *Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders.* Pediatrics, 2013. 132(5): p. 833-840.
87. Brauner, J.V., L.M. Johansen, T. Roesbjergand A.K. Pagsberg, *Off-Label Prescription of Psychopharmacological Drugs in Child and Adolescent Psychiatry.* J Clin Psychopharmacol, 2016. 36(5): p. 500-7.
88. Clavenna, A., E. Rossi, M. Derosaand M. Bonati, *Use of psychotropic medications in Italian children and adolescents.* Eur J Pediatr, 2007. 166(4): p. 339-47.
89. Mathews, C., *Integrating pharmacogenetic testing into a child psychiatric clinic.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2018. 57(10S): p. S301.
90. Asogwa. K, Okudo. Jand I.J. Tv, *The use and effectiveness of pro re nata psychotropic medications in children and adolescents: A systematic review.* Indian J Psychiatry, 2017. 59(3): p. 264 - 274.
91. Winterfeld, U., M.F. Le Heuzey, E. Acquaviva, M.C. Mouren, F. Brionand O. Bourdon, *The use of prn medication in a child and adolescent mental health inpatient service in France.* Int J Psychiatry Clin Pract, 2009. 13(4): p. 253-8.
92. Di Paolo, E., H. Stoetter, J. Cotting, P. Frey, M. Gehri, M. Beck-Popovic, J.F. Tolsa, S. Fanconiand A. Pannatier, *Unlicensed and off-label drug use in a swiss paediatric university hospital.* Swiss Med Wkly, 2006. 136: p. 218-222.
93. Stahl, S.M., *Prescriber's Guide - Children and Adolescents*. First edtion ed. 2018: Cambridge University Press.
94. ANSM, *Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis aux demandeurs.* 2014.
95. EMA, *Zyprexa: EPAR - Product information.* 2017.
96. Suisse, P.S. *Monitoring de l'IMC chez les enfants et les adolescents: Plus qu'un enfant sur six concerné par le surpoids ou l'obésité*. 2018 [Consulté le 24.12.2018]. https://promotionsante.ch/qui-sommes-nous/medias/communiques-de-presse/article/monitoring-de-limc-chez-les-enfants-et-les-adolescents-plus-quun-enfant-sur-six-concerne-par.html.
97. Pringsheim, T., C. Panagiotopoulos, J. Davidsonand J. Ho, *Evidence-based recommandations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth.* J Can Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011. 20(3).

8 Annexes

Annexe 1 : Aide à l'évaluation clinique du potentiel suicidaire (UDR) p.96
Annexe 2 : Monitoring des médicaments antipsychotiques atypiques selon NICE p.97
Annexe 3 : Protocole de recherche avec les documents de consentement p.98
Annexe 4 : Questionnaire utilisé lors de l'anamnèse médicamenteuse p.121
Annexe 5 : Etudes de cas X (présentation du cas, outil d'analyse, annonce de pharmacologie et catamnèse) p.122
Annexe 6 : Etudes de cas Y (présentation du cas, annonce de pharmacologie et catamnèse) p.129
Annexe 7 : Courbes de croissance validées par la SSP p.136
Annexe 8 : Protocole de surveillance en cas d'introduction d'un AP atypique au CITE p.140
Annexe 9 : Exemple de monitoring et marche à suivre en cas de prescription d'antipsychotiques atypique traduit de l'article de Pisano et al [83] p.141

Annexe 1 : Aide à l'évaluation clinique du potentiel suicidaire (UDR)

Département de psychiatrie CCRPC | nant fondation Secteur psychiatrique de l'est vaudois | Centre Neuchâtelois de Psychiatrie CNP | Hôpital du Valais Spital Wallis

Aide à l'évaluation clinique du potentiel suicidaire (UDR)

Urgence
Rencontrer la personne et parler du processus suicidaire

L'évaluation temporelle des pensées et des mises en acte suicidaire* permet de faire émerger au travers de la narration les idées, les plans, mais aussi leurs mises en action (gestes, achats, repérages de lieux, lettre, etc…), afin de comprendre l'évolution et la dynamique du processus suicidaire. Elle se fait en quatre étapes :

1.- les **idées et conduites** suicidaires (ICS) ayant motivé la consultation (voir plus bas pour les « suicidants »)
2.- les ICS récentes (au cours des 2 derniers mois)
3.- les ICS passées
4.- les ICS immédiates et futures

Principaux aspects à approfondir auprès d'un suicidant :

Méthode utilisée (moyen, contexte du lieu)	Regret du geste accompli	Hallucinations associées au geste
Contexte des mesures de secours	Prise de conscience de la gravité du geste	Impulsivité
Degré d'intentionnalité	Facteurs précipitants	Compréhension / interprétation du geste
Préparatifs	Substances associées au geste	

*: « *Évaluation du potentiel suicidaire* », S.C. Shea, 2008

Danger
Parler de l'accessibilité au(x) moyen(s) et du(es) scénario(s) présent(s) ET passé(s)

Il s'agit surtout d'évaluer avec précision **l'accessibilité** directe et immédiate à un moyen de se suicider en questionnant ouvertement la personne suicidaire sur ses intentions, tel que : médicaments, arme à feu, corde, etc. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'intervenir sur le(s) moyen(s) afin de faire diminuer le danger. (p.ex. : faire appel à la police pour retirer une arme à feu, retirer les médicaments non nécessaires) ce en toute transparence et en accord avec la personne.

Risques actuels
Faire émerger les facteurs précipitants et identifier les signaux d'alerte

Facteurs précipitants (non exhaustifs) :	Signaux d'alerte :
Pertes réelles ou ressenties (décès, divorce, rupture affective, emploi…), Échecs (professionnels, scolaires, projets personnels), Humiliation, violence (scolaire, publique…), Conflit interpersonnel, Diagnostic d'une maladie mentale, Diagnostic d'une maladie mortelle ou gravement handicapante, Difficultés financières, Accès à une arme à feu, Tentative de suicide ou suicide d'un proche, Isolement social, Privation de liberté, Hallucination impérieuse, sensation d'être contrôlé par un autre, préoccupation religieuse, …	Désespoir, Rage, colère, cherche à se venger, Agir avec imprudence ou se livrer à des comportements à risque, Se sentir piégé (sans porte de sortie), Augmentation de la consommation d'alcool ou de droques, Retrait (famille - proches - société), Anxiété, Agitation, Insomnie ou l'hypersomnie, Changements d'humeur importants, Plus de raison de vivre (perte de sens et de but dans la vie)

Risques épidémiologiques et facteurs protecteurs :
Rencontrer la personne dans son parcours de vie en identifiant ses facteurs prédisposants et l'ensemble de ses ressources

Facteurs prédisposants (non exhaustifs) :

Individuels	Familiaux	Psychosociaux
Antécédents suicidaires, Présence et gravité de problème de santé mentale (psychopathologie y.c. addiction), Faible estime de soi, Impulsivité, agressivité, Problèmes somatiques /douleurs chroniques, Orientation sexuelle, et identité de genre atypique, Violence physique, sexuelle, fugue, IVG,…	Violence, abus physique, psychologique ou sexuel, Relation conflictuelle avec les parents /enfants, Négligence de la part des parents /enfants, Conflits avec le partenaire, conflits familiaux, Comportements suicidaires chez un parent/enfant/conjoint, Problèmes de santé mentale d'un parent/enfant/conjoint, …	Difficultés économiques persistantes, Isolement social et affectif, Séparation, rupture, perte, deuil, Placement foyer / institution / EMS / détention, Difficultés scolaires, professionnelles, retraite, Effet de contagion à la suite d'un suicide, Problèmes d'intégration sociale, migration, déménagement, …

Facteurs protecteurs

Stratégies d'adaptation déjà utilisées - Famille, proches - Relation interpersonnelle stable et soutenante - Réseau de soins - Vivre en couple - Avoir la foi, croyance - Avoir des projets - Pouvoir exprimer et communiquer ses inquiétudes angoisses - …

Recommandation :

Urgence suicidaire: La personne envisage clairement un scénario (où, comment) Le moyen envisagé dans le scénario est accessible et avec une létalité importante (p. ex. : une arme à feu) Présence et intensité de facteurs précipitants et des signaux d'alerte Diminution de la peur de la mort et/ou augmentation de la tolérance à la souffrance physique	En cas d'urgence suicidaire, l'intervenant doit mettre en place une intervention, idéalement en toute transparence et en partenariat avec la personne suicidaire. L'urgence suicidaire nécessite une réponse individualisée. Les éléments perturbateurs, la qualité relationnelle, la présence d'une maladie psychiatrique, seront également intégrés dans la réflexion. L'appel à un regard tiers, en présence ou par téléphone, devrait précéder toute prise de décision. L'évaluation du potentiel suicidaire doit être intégrée à l'évaluation clinique globale et documentée dans l'attitude générale.

Canton de Vaud | ne.ch | Réseau Entraide (Sous l'égide du Service de la Santé Publique de l'Etat du Valais) | Groupe Romand Prévention Suicide

© GRPS/YD/V6/2017

Annexe 2 : Monitoring des médicaments antipsychotiques atypiques selon NICE

Tableau 26 : Mesures et monitoring lors d'un traitement antipsychotique chez les enfants et les adolescents en cas de psychose ou schizophrénie, NICE guidelines 2013 [53].

	Poids, taille et BMI	**Circonférence de la taille**	**Tension artérielle, FC**	**Glycémie à jeun, HbA1c**	**HDL, LDL, TG, Chol total**	**prolactine**	**Analyse des troubles du mouvement**	**Analyse de l'état nutritionnel, régime et activité physique**	**ECG***
Baseline	x	x	x	x	x	x	x	x	x
1x/sem pendant 6 sem	x								
12 sem	x		x	x	x	x			
Tous les 6 mois	x	x	x	x	x	x			

*Ces guidelines préconisent un ECG d'office si les patients sont hospitalisés ou en cas de :

- examen physique ayant mis en évidence un risque cardiovasculaire spécifique
- antécédent de problème cardiaque
- antécédent de problèmes cardiaque dans la famille, ou un membre est connu pour un QT long congénital ou pour une mort subite.

Le monitoring de tous ces paramètres se fait au moins sur 12 mois, sous la responsabilité de tout le corps médical (hospitalier, pédiatre ou médecin de famille) [53].

Annexe 3 : Protocole de recherche avec les documents de consentement

CHUV | Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Etude prospective observationnelle de l'utilisation de psychotropes dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire

Travail de maîtrise d'études avancées (MAS) en pharmacie hospitalière

Version 3 du 11.08.2018

PsychoPed_2018

Nom et adresse de la direction du projet

Promoteur et investigateur responsable :

Dr Di Paolo Ermindo, PhD, MER
Pharmacien FPH hospitalier et clinique

Pharmacie du CHUV
Rue du Bugnon 46 – 1011 Lausanne

Co-investigateurs ayant supervisé ce travail avec l'investigateur responsable

Dr Pauchard Jean-Yves
Médecin Associé

Hôpital de l'enfance (HEL)
Chemin de Montétan 16 - 1004 Lausanne

Signature :

Lieu, date : Lausanne le 28/06/2018.

Chefs de Service dont relèvent les patients prévus dans l'étude :

Dr Gehri Mario, PD, MER
Médecin Chef de Service

Hôpital de l'enfance (HEL)
Chemin de Montétan 16 - 1004 Lausanne

Prof Sadeghipour Farshid
Pharmacien Chef de Service

Pharmacie du CHUV
Rue du Bugnon 46 – 1011 Lausanne

Co-investigateurs :

Feka Alma, Pharmacienne
Etudiante MAS de l'EPGL

Pharmacie du CHUV
Rue du Bugnon 46 – 1011 Lausanne

Signature :

Lieu, date : Lausanne, 28.06.2018

Dr. Guilbaud Olivier
Médecin Associé

Hôpital de l'enfance (HEL)
Avenue de la Chablière 5 – 1004 Lausanne

Signature :

Lieu, date : Lausanne 28.06.18

Confirmation de la direction du projet
Par ma signature, j'atteste que toutes les indications figurant dans le présent plan de recherche sont exactes et m'engage à me conformer à ces indications ainsi qu'à la législation nationale relative notamment à la protection des données.

Les directeurs du projet :

Dr Di Paolo Ermindo, PhD, MER
Pharmacien FPH hospitalier et clinique

Lausanne le 28.6.2018 _____
Lieu, date Signature

Dr Gehri Mario, PD, MER
Médecin Chef de Service

Lausanne 28.6.2018 _____
Lieu, date Signature

Prof Sadeghipour Farshid
Pharmacien Chef de Service

Lausanne le 28.06.2018 _____
Lieu, date Signature

Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FPH	Foederatio Pharmaceutica Helvetiae (formation post grade en pharmacie)
HEL	Hôpital de l'Enfance de Lausanne
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LRH	Loi fédérale relative à la Recherche sur l'être Humain
MAS	Master of Advanced Studies
ORH	Ordonnance relative à la Recherche sur l'être Humain
TDAH	Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
USA	United States of America
XR	Extended Release

1. Informations générales

Date de l'envoi du protocole à la commission d'éthique : 29.06.2018, Version 2.

Date prévue pour le début de l'étude : dès réception de l'autorisation de la commission d'éthique.

Lieu de l'étude : Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL).

2. Contexte

Prescription off label en pédiatrie

Le choix des médicaments en pédiatrie est beaucoup plus restreint que chez l'adulte. L'étroitesse du marché pédiatrique, ainsi que les nombreuses contraintes méthodologiques et éthiques découragent l'industrie pharmaceutique à réaliser des essais cliniques chez l'enfant et l'adolescent[1]. Il en découle une importante prescription de médicaments off label, c'est-à-dire une prescription dont l'âge, l'indication, la dose, la fréquence, la forme galénique ou la voie d'administration ne correspond pas à celle figurant sur la monographie officielle ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'autorité locale. Une étude effectuée dans le service de pédiatrie du CHUV en 2006 a mis en évidence que seulement 51% des prescriptions chez les enfants et les adolescents étaient conformes à l'AMM des médicaments employés[2]. Selon une grande étude prospective citée par l l'European Medicines Agency (EMA), l'utilisation off label de médicaments en pédiatrie serait associée de manière significative à la survenue d'effets indésirables. De plus, cette pratique serait également associée à un plus grand risque d'erreurs lors de la prescription et de l'administration de médicaments, surtout vis-à-vis du dosage pédiatrique[3].

Prescription off label des médicaments psychotropes

La problématique de la prescription de médicaments off label est particulièrement importante lors de l'utilisation des psychotropes, définis comme toute substance chimique agissant sur le psychisme, tels que les antipsychotiques, les antidépresseurs, les stabiliseurs de l'humeur, les anxiolytiques, les psychostimulants et les hypnotiques et sédatifs. Dans la littérature, nous retrouvons des prévalences variables de l'utilisation off label des psychotropes en fonction du pays sélectionné. En France, Winterfeld U. et al ont mis en évidence que les prescriptions off label de psychotropes touchaient 2 patients sur 3 dans un hôpital universitaire pédiatrique, correspondant à environ 68% des toutes les prescriptions effectuées pendant une période de 6 mois[1]. Au Danemark, ce taux s'élève à 95% des prescriptions étudiés grâce au registre national de statistique de produits médicinaux sur une période de 6 ans chez les patients âgés de moins de 18 ans[4]. En Suisse, lors d'une étude rétrospective dans un hôpital psychiatrique universitaire, Ansermot N. et al ont analysé l'utilisation des psychotropes chez 76 patients entre 12 et 18 ans en 2008 et celle d'un échantillon de la même taille en 2014. Les prévalences de la prescription off label ont été comparables et égales à 69% et 68% respectivement[5]. La variabilité des taux retrouvés dans ces études dépend fortement de la présence des AMM pour un médicament donné dans le pays concerné. Un exemple est la fluoxétine qui est approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) chez l'enfant en cas de dépression majeure ou de trouble obsessionnel compulsif, alors qu'en Suisse son utilisation est autorisé que chez l'adulte. La quétiapine est un exemple de molécule dont les AMM diffèrent d'un pays à l'autre en fonction de la forme galénique employée. En effet, la forme à libération immédiate possède une AMM en Suisse pour les enfants à partir de 10 ans en cas d'épisode aigue de manie dans un contexte de trouble bipolaire. Par contre, la forme retard XR est approuvée par la FDA aux USA[6] mais pas par Swissmedic dans notre pays[7].

Les effets délétères à long terme des psychotropes sont peu étudiés et souvent méconnus par les prescripteurs. Les quelques classes thérapeutiques étudiés montrent des effets indésirables non négligeables chez l'enfant. Un exemple sont les **antipsychotiques atypiques** : une étude hollandaise récente sur la prescription d'antipsychotiques en ambulatoire a pu montrer qu'environ 12% des patients pédiatriques ont eu un traitement d'au moins 48 mois pendant la période étudiée[8]. L'utilisation prolongée en pédiatrie de cette classe de psychotropes augmente le risque de survenu d'effets extrapyramidaux, de prise de poids et de troubles métaboliques[9]. De plus, une utilisation prolongée serait également associée à des perturbations endocriniennes, telles qu'une hyperprolactinémie responsable de galactorrhée et d'une gynécomastie, un hypogonadisme secondaire avec oligo-/aménorrhée et infertilité[10].

Les **antidépresseurs** peuvent également engendrer des effets secondaires graves chez l'enfant et l'adolescent. En effet, la FDA a publié en 2004 une mise en garde concernant le risque de suicide suite à l'initiation d'un traitement antidépresseur. Selon la nouvelle « black box warning », une analyse groupée de plusieurs essais d'initiation d'un traitement antidépresseur type ISRS ou autre contrôlé par placebo a mis en évidence une augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires chez les enfants et les adolescents. La FDA propose donc un monitoring rapproché de ces patients dans le but de mettre en évidence n'importe quelle péjoration clinique, risque de suicide ou de changement dans le comportement (anxiété, agitation, attaques de panique, insomnie, irritabilité, agressivité, impulsivité, manie, etc.) surtout pendant les premiers mois de traitement ou lors d'un changement de posologie[11]. En 2007, cette mise en garde a été étendue également aux jeunes adultes entre 18 et 24 ans[12]. Malgré cela, les antidépresseurs sont des médicaments souvent utilisés en pédiatrie, avec une prescription off label atteignant parfois un taux de 100%[5].

Lors d'une prescription d'**anxiolytiques** comme les benzodiazépines, on redoute d'autres effets indésirables, tels qu'un risque d'accoutumance, d'effets désinhibiteurs ou de troubles mnésiques suite à une prise régulière[1]. Par contre, lors d'une prescription de **stimulants** utilisés pour l'impulsivité et l'hyperactivité dans le cas de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), le risque d'effets indésirables cardiaque impose une mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et du QT avant l'instauration du traitement et à des intervalles réguliers[13].
Un traitement médicamenteux n'est pas le premier choix chez les enfants et les adolescents ayant un trouble de l'endormissement. Toutefois, les **hypnotiques et sédatifs** sont également prescrits en pédiatrie. Un exemple est la mélatonine, dont les effets indésirables plus courant sont une somnolence matinale, des vertiges, des maux de tête ou une hypothermie[14]. Comme pour beaucoup de médicaments off label utilisés en pédiatrie, les doses prescrites peuvent être très variables et les effets physiologiques à long terme engendrés par une prise régulière sont peu connus[14].

Dans la littérature concernant notre pays, seulement quelques études ont exploré la problématique de la prescription off label en pédiatrie[2,5,15] et, à notre connaissance, il n'y a pas d'études suisses sur l'utilisation off label de psychotropes chez les enfants inférieurs à 12 ans. Cette étude nous permettrait donc d'estimer la prévalence de la prescription off label de psychotropes chez cette population ainsi que d'identifier les psychotropes de choix dans un contexte d'hospitalisation dans un service de pédiatrie, afin de pouvoir comparer ces résultats avec ceux d'autres pays européens ou nord-américains. Le caractère prospectif de l'étude permettrait d'effectuer une récolte de données exhaustive. Des nouvelles recommandations concernant l'utilisation de psychotropes et le suivi clinique pourront ensuite être mises en place en accord avec les médecins, le personnel soignant et avec les pratiques usuelles de l'HEL. Quant aux risques, le caractère observationnel de l'étude permet d'affirmer que ce projet ne comporte aucun risque prévisible.

En conclusion, Le but de cette étude prospective observationnelle monocentrique est l'analyse de l'utilisation off label de médicaments psychotropes dans un service de pédiatrie au sein d'un hôpital universitaire suisse, avec un intérêt particulier pour les effets indésirables engendrés et le suivi clinique mis en place par les soignants pour assurer une prise en charge sûre et efficace.

3. Objectifs

Objectif principal :

- Caractériser la prescription des psychotropes selon l'indication, l'âge, la dose et leur prescription off label

Objectifs secondaires :

- Comparer la prescription à l'entrée et le traitement habituel du patient après anamnèse médicamenteuse auprès de la famille et du patient
- Caractériser la prescription de psychotropes off label selon la forme galénique ou la voie d'administration choisie
- Analyser l'utilisation des médicaments prescrits en réserve (administration, fréquence, doses, etc.)
- Répertorier les indications d'arrêt de traitement de psychotropes, de changement de doses ou de switch de molécules et les interactions
- Analyser le suivi clinique de l'utilisation de psychotropes (poids, formule lipidique, glycémies, tension artérielle, fréquence cardiaque, QT)
- Evaluer l'ordonnance de sortie lors de la présence d'un médicament psychotrope

4. Origine des données

Les données récoltées, y compris les valeurs de laboratoire, font partie du suivi clinique standard des enfants et des adolescents hospitalisés à l'HEL. Les données seront obtenues grâce au dossier informatisé du patient sur Soarian®. En cas de doute ou de manque d'exhaustivité, les médecins ou les infirmières prenant en charge les patients pourraient être interrogés.

Les données démographiques récoltées seront les suivantes:

- Date de naissance
- Poids, Taille et IMC
- Sexe
- Date d'entrée
- Date de sortie

Les données médicales récoltées seront les suivantes :

- Motif d'hospitalisation et diagnostic principal
- Pour les médicaments psychotropes habituels utilisés avant l'hospitalisation, pour la prescription et l'administration de nouveaux médicaments psychotropes pendant le séjour ainsi que pour les psychotropes prescrits à la sortie, on notera :
  - Nom de la spécialité, dénomination commune internationale (DCI) et forme galénique
  - Indication
  - Dose, fréquence et voie d'administration
- Effets indésirables liés à la prise de tout médicament psychotrope qui sont documentés dans la monographie officielle du fabricant
- Pour toute autre sorte de médicaments prescrits lors du séjour hospitalier
  - Nom de la spécialité, dénomination commune internationale (DCI) et forme galénique
  - Dose, fréquence et voie d'administration

- Indication
- Interactions avec les médicaments psychotropes

- Valeurs de laboratoire et paramètre vitaux
  - Glycémies
  - Profil lipidique (triglycérides, HDL, LDL, …)
  - Créatinine et débit de filtration glomérulaire
  - Tension artérielle, Fréquence cardiaque, QTc
  - Tests hépatiques

5. Critères d'inclusion

- Patient hospitalisé dans le service de pédiatrie de l'Hôpital de l'enfance (HEL) à Lausanne pendant la période d'étude et ayant une prescription de psychotropes portant le code ATC N03 (antiépileptiques), N05 (psycholeptiques) et N06 (psychoanaleptiques) à l'entrée, pendant le séjour hospitalier ou à la sortie.

- Patient informé et ayant signé le consentement pour la collecte des données personnelles liées à la santé ou du matériel biologique

6. Critères d'exclusion

- Absence de consentement écrit
- Patients recevant des psychotropes dans une indication d'épilepsie ou de convulsions fébriles
- Patients recevant des psychotropes dans une indication de sédation préopératoire ou antérieur à une intervention
- Rehospitalisation pendant la période d'étude

7. Information et consentement des participants

Toutes les données seront issues de notre activité clinique quotidienne et seront collectées pendant une période de 5 mois.
Les enfants jusqu'à 11 ans recevront une information orale et ceux entre 11 et 13 ans recevront une information écrite adaptée à leur âge. Les patients âgés de 14 ans ou plus recevront une information écrite et auront tous signé le formulaire de consentement spécifique à cette étude (cf. annexes). Au vu de la nature du projet, le consentement des parents ou du représentant légal sera nécessaire à l'inclusion des patients de tout âge dans cette étude.
Les participants ainsi que les parents/représentant légal auront un temps de réflexion et la possibilité de poser des questions avant de signer le consentement. Ils peuvent décider de se retirer de l'étude à tout moment, sans que cela ait un impact sur la prise en charge clinique. Le cas échant, les données récoltées jusqu'au retrait de l'étude seront gardées, analysées, puis anonymisées. Il ne sera pas possible de relier ces données aux patients et la confidentialité des données sera strictement garantie pendant toute l'étude.

8. Méthodologie scientifique

Environ 240 patients par année sont suivis par les pédopsychiatres et environ la moitié bénéficie d'un traitement médicamenteux par psychotropes. Compte tenu de la proportion de patients recevant des psychotropes sans être suivis par des pédopsychiatres, le nombre de patients attendus est d'environ 40-50 patients sur la période de 5 mois de récolte de données. Ce nombre est d'ailleurs influencé par l'acceptation du consentement écrit par les parents des patients ou par leur représentant légale.

Calendrier de l'étude:	Récolte des données :	Juillet – Novembre 2018
	Analyse des données :	Octobre- Novembre 2018

Aucune intervention n'est prévue lors de cette période d'étude. Cependant, pour des raisons éthiques, les interactions cliniquement significatives ou les surdosages/sous dosages de prescription graves mis en évidence lors de l'analyse des dossiers patients effectuée par la pharmacienne en charge de ce projet seront communiqués aux médecins assistants.

Afin d'effectuer une anamnèse médicamenteuse le plus exhaustive possible, un entretien d'environ 15 minutes sera effectué avec les parents des patients. Les questions posées seront simples et standards concernant la médication habituelle des patients (nom du médicament, dose, etc), les modalités de prise (fréquence, date du début du traitement, personne responsable de l'administration, etc) et sur des éventuels effets secondaires remarqués avant l'hospitalisation.

Dans le but d'avoir un aperçu de la prescription de psychotropes sur une entière année, d'élargir l'échantillon de patients analysés et de pouvoir faire ainsi des analyses statistiques plus robustes, une étude rétrospective sera également menée sur la période de décembre 2017 à juin 2018. Cette étude aura les mêmes objectifs et les mêmes critères d'inclusions et d'exclusions que l'étude prospective. Le nombre attendu est d'environ 80 patients. Les données seront récoltées grâce au logiciel d'archivage Archimede®. Pour ce faire, nous souhaiterions réutiliser les données personnelles liées à la santé sans la demande de consentement, selon l'art.34 de la LRH, pour les raisons suivantes:

- le nombre attendu de patients poserait des difficultés pour l'obtention du consentement auprès des patients et des parents
- les motifs d'hospitalisation ainsi que de prescription de psychotropes pourraient être des sujets délicats à aborder avec les patients et leurs familles
- aucun document n'atteste un refus d'utilisation des données personnelles liées à la santé
- l'ajout d'une partie rétrospective à cette étude servirait à en améliorer la qualité et diminuer ainsi le biais de sélection (mois d'été et d'automne).

Comme il n'y aura pas de contact avec les parents, aucune anamnèse médicamenteuse ne sera effectuée pour la partie rétrospective.

Les statistiques concernant les résultats obtenus seront de l'ordre descriptif et obtenues à l'aide du logiciel Excel®. Les données seront présentées sous forme de pourcentage, de moyenne ± écart-type ou médiane ± écart interquartile selon leur distribution. Les calculs statistiques effectués sur Excel® seront simples de type test de Fischer, de X^2 ou de Student.

9. Obligations d'annoncer

La commission d'éthique compétente doit être préalablement avisée en cas de changement de direction de projet. La fin ou l'arrêt du projet de recherche doit également lui être signalé(e) dans un délai de 90 jours.
En cas de survenu d'un effet indésirable sévère lié à la prise d'un médicament psychotrope, défini dans cette étude comme tout effet secondaire engendrant un arrêt immédiat de la prise du médicament ainsi que l'intervention d'un médecin, une annonce de pharmacovigilance sera effectuée.

10. Protection des données : codage et conservation

Des données personnelles seront recueillies pendant l'étude. Ces données seront rendues confidentielles au moyen d'un code ne contenant ni initiales ni date de naissance, la liste des codes étant conservée par les investigateurs. La confidentialité des données est strictement garantie pendant toute l'étude et ceci jusqu'à la destruction des données. Les noms ne pourront donc en aucun cas être publiés dans des rapports ou des publications qui découleraient de cette étude.

La base de données sera stockée au format Excel® sur le répertoire du Service de Pharmacie du CHUV, dont l'accès est limité au groupe de recherche. Des impressions hebdomadaires seront réalisées afin de garantir une sauvegarde et l'intégrité des données. Les impressions hebdomadaires ne contiendront aucune donnée personnelle.
Les seules personnes habilitées à entrer les données dans la base ou y accéder avant codage sont Alma Feka (étudiante MAS) et Ermindo Di Paolo (pharmacien FPH hospitalier et clinique en pédiatrie, superviseur).

11. Procédure concernant les données non codées

Mme Alma Feka, pharmacienne MAS, se chargera dans le cadre de son travail de master de copier toutes les données depuis le système d'archivage interne de l'hôpital vers un tableau en les codant au moyen d'un numéro neutre spécifique à l'étude. Elle créera parallèlement un document (en fait, le code) qui permettra de rattacher les données aux patients. Le code sera ensuite remis à la direction du projet.

12. Indications sur la conservation

Les données récoltées seront copiées dans un tableau Excel® accessible seulement par les investigateurs et ferons régulièrement des copies PDF datées, qui seront ensuite imprimées de façon hebdomadaire, une nouvelle fois datées et signées à la main par la direction du projet. Il sera possible ainsi de retracer les modifications effectuées. Les impressions papier seront conservées sous clé dans un tiroir. Seule l'équipe de recherche y aura accès.

13. Durée de conservation

Une fois l'étude terminée, les données papier et la clé de codage seront archivées séparément et conservées au sein de l'institution pendant 10 ans.

14. Exigences éthiques et réglementaires

Ce projet répond aux exigences réglementaires de la LRH et de l'ORH. Il a été approuvé par la commission d'éthique compétente.

15. Financement / publication / Déclaration d'intérêt

Aucun financement externe n'a été demandé pour cette étude. Les frais d'encadrement et de soumission à la Commission d'éthique liés à ce travail de maîtrise sont limités et couverts par le fond de service de la Pharmacie centrale du CHUV. Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer lors de cette étude.

16. Bibliographie

1. Winterfeld U. et al, Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective, *Archives de Pédiatrie,* 16 : 1252 – 1260, 2009

2. Di Paolo E. et al, Unlicensed and off-label drug use in a swiss paediatric university hospital, Swiss Medical Weekly, 136: 218 – 222, 2006

3. EMA, Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children, *Pre-authorisation evaluation of medicines for human use,* 2004

4. Nielsen E. et al, Trends of off-label prescribing of sedatives, hypnotics and antidepressants among children and adolescents – a danish, nationalwide register -*based study, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 120: 360 – 367, 2017*

5. Ansermot N. et al, Psychotropic drug prescription in adolescents: a retrospective study in a swiss psychiatric university hospital, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology,* 28:3, 192 – 204, 2018

6. https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/ucm495273.pdf (consulté le 22.05.2018)

7. http://www.swissmedicinfo.ch/ (consulté le 22.05.2018)

8. Kloosterboer S.M. et al, Antipsychotics in dutch youth : prevalence, dosages and duration of use from 2005 to 2015, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology,* 28:3, 173 – 179, 2018

9. Vitiello B. et al, Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns, *European Neuropsychopharmacology,* 19: 629 – 635, 2009

10. Bieri A. et al, Effets indésirables métaboliques chez les enfants, adolescents et adultes sous traitement antipsychotique, *Forum Medical Suisse,* 13 :8, 159 – 163, 2013

11. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM173233.pdf (consulté le 24.05.2018)

12. Friedman R.A et al, Expanding the black box — Depression, antidepressants and the risk of suicide, *New England Journal of Medecine,* 356:23, 2343 – 2345, 2007

13. Graham J. et al, European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD, European Child & Adolescent Psychiatry, 20:17–37, 2011

14. Bruni O. et al, Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommandations, *European Journal of Paediatric Neurology*, 19: 122 – 133, 2015

15. Lampert M.L. et al, Use of off label and unlicensed drugs in the intensive care units for a paediatric university hospital in Switzerland, *Gsasa News,* 18: 36 – 38, 2004

16. Annexes

Annexe 1: Feuille d'information et de consentement pour les parents p.13
Annexe 2: Feuille d'information et de consentement pour les adolescents de 14 ans et plus p.18
Annexe 3: Feuille d'information pour les enfants entre 11 et 13 ans p. 23

Etude prospective observationnelle de l'utilisation de psychotropes dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire

Ce projet est organisé par : Dr. Di Paolo Ermindo, Dr. Pauchard Jean-Yves et Mme Feka Alma.

Madame, Monsieur,

Nous proposons que votre fils/fille à qui nous avons prescrit des médicaments psychotropes participe à notre projet de recherche détaillé dans cette feuille d'information.

Information détaillée

1. Objectifs du projet de recherche

Nous sommes des pharmaciens de la pharmacie du CHUV et des médecins de l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL) et, dans le contexte d'un travail de maitrise en pharmacie hospitalière, nous souhaiterions travailler sur l'utilisation des médicaments psychotropes chez l'enfant et l'adolescent pendant l'hospitalisation dans un service de pédiatrie. L'objectif principal de cette étude est de caractériser la prescription des psychotropes selon l'indication, l'âge, la dose et leur prescription off label.

2. Sélection des personnes pouvant participer au projet

La participation est ouverte à tous les patients hospitalisés à l'HEL pendant la période d'étude (juillet – novembre 2018).

3. Informations générales sur le projet

Au moment de l'hospitalisation, nous aimerions vous poser quelques questions sur les traitements habituels de votre fils/fille. Il s'agira d'un seul entretien d'environ 15 minutes qui aura lieu après signature de la feuille de consentement. Les questions posées seront simples et standards concernant la médication habituelle de votre fils/fille (nom du médicament, dose, etc), les modalités de prise (fréquence, date du début du traitement, personne responsable de l'administration, etc) et concernant également des éventuels effets secondaires remarqués avant l'hospitalisation. Il s'agit du seul contact direct que nous aurons avec vous ou votre fils/fille pendant cette étude. En fait, par la suite, nous souhaiterions récolter également d'autres données le/la concernant comme l'âge, le motif d'hospitalisation, quelques valeurs des analyses sanguines et la prescription et l'administration de médicaments afin de pouvoir effectuer des calculs statistiques. Ces données seront récoltées grâce au dossier électronique sur Soarian® utilisé à l'Hôpital de l'Enfant de Lausanne (HEL) et grâce à une discussion journalière que nous aurons avec les infirmières qui s'occuperont de votre fils/fille. Cela n'influencera en aucun cas le choix du traitement du médecin ni la prise en charge médicale lors du séjour de votre enfant au sein de notre service.
Au total, nous pensons inclure au moins 50 patients sur une durée de 5 mois.

Nous effectuons ce projet dans le respect des prescriptions de la législation suisse. La commission cantonale d'éthique compétente a contrôlé et autorisé le projet.

4. Déroulement pour les participants

La prise en charge de votre fils/fille à l'hôpital ne sera pas influencée par la participation à cette étude. Il s'agit d'une étude observationnelle, dont le but est donc d'« observer » les soins fournis à l'HEL et les données récoltées nous seront d'une grande utilité pour évaluer la prévalence et le choix des traitements psychotropes chez les enfants et les adolescents.

5. Bénéfices pour les participants

La participation au projet de votre fils/fille ne lui apportera aucun bénéfice personnellement mais cela nous aidera à faire des propositions d'amélioration vis-à-vis de la prescription et du suivi clinique lors de l'utilisation de psychotropes en pédiatrie.

6. Droits des participants

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser que votre fils/fille participe au projet. Si vous choisissez de ne pas autoriser cette participation ou si vous choisissez d'accepter et revenez sur votre décision pendant le déroulement du projet, vous n'aurez pas à vous justifier. Cela ne changera rien à la prise en charge médicale habituelle de votre fils/fille. Vous pouvez à tout moment poser toutes les questions nécessaires au sujet de l'étude. Veuillez-vous adresser pour ce faire à la personne indiquée à la fin de la présente feuille d'information.

7. Obligations des participants

En tant que participant au projet, votre fils/fille ne devra se soumettre à aucune obligation. Nous serons responsables de la récolte des données via son dossier médical informatisé. Si nécessaire, quelques questions au sujet de sa médication habituelle vous seront posées ou lui seront posées directement à l'entrée à l'HEL (cf. point 3).

8. Risques

Comme il s'agit d'une étude observationnelle, votre fils/fille ne sera exposé(e) à aucun risque lors de la participation à l'étude.

9. Découvertes pendant le projet

Les pharmaciens et les médecins investigateurs vous aviseront pendant l'étude de toute nouvelle découverte susceptible d'influer sur les bénéfices de l'étude ou sur la sécurité de votre fils/fille et donc sur votre consentement à y participer. Lors de l'analyse du dossier médical par la personne indiquée à la fin de la présente feuille d'information, seulement les interactions cliniquement significatives ou les surdosages/sous dosages graves seront communiqués aux médecins responsables de la prise en charge de votre fils/fille.

10. Confidentialité des données

Pour les besoins de l'étude, nous enregistrerons les données personnelles et médicales de votre fils/fille. Seul un nombre limité de personnes pourra consulter ces données sous une forme non codée, et exclusivement afin de pouvoir accomplir des tâches nécessaires au déroulement du projet. Les données recueillies à des fins de recherche sont codées lors de leur collecte. Le codage signifie que toutes les données permettant d'identifier votre fils/fille (p. ex. le nom, la date de naissance, etc.) sont remplacées par un code. Le code reste en permanence au sein de l'institution/de l'hôpital. Les personnes ne connaissant pas ce code ne peuvent pas lier ces données à votre fils/fille. Dans le cas d'une publication, les données agrégées ne sont donc pas imputables à votre enfant en tant que personne. Son nom n'apparaîtra jamais sur Internet ou dans une publication. Parfois, les journaux scientifiques exigent la transmission de données individuelles (données brutes). Si des données individuelles doivent être transmises, elles sont toujours codées et ne permettent donc pas de l'identifier en tant que personne. Toutes les personnes impliquées dans l'étude de quelque manière que ce soit sont tenues au secret professionnel. Toutes les directives relatives à la protection des données sont respectées et vous avez à tout moment le droit de consulter ces données.

Durant son déroulement, le projet peut faire l'objet d'inspections. Celles-ci peuvent être effectuées par la commission d'éthique qui s'est chargée de son contrôle initial et l'a autorisé, mais aussi être mandatées par l'organisme qui l'a initié. Il se peut que la direction du projet doive communiquer les données personnelles et médicales de votre enfant pour les besoins de ces inspections.

11. Retrait du projet

Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement ou celui de votre fils/fille si vous le souhaitez. Les données médicales recueillies jusque-là seront tout de même analysés, ceci afin de ne pas compromettre la valeur de l'étude dans son ensemble. Les données seront anonymisées à l'aide d'un code et les seules personnes habilitées à entrer les données dans la base ou y accéder avant codage sont Alma Feka (pharmacienne) et Ermindo Di Paolo (pharmacien FPH hospitalier et clinique en pédiatrie, superviseur). La confidentialité des données sera strictement garantie pendant toute l'étude et également après la décision de retrait du projet. Il ne sera en aucun moment possible de relier l'identité de votre fils/fille aux données codées analysées.

12 Rémunération des participants

Aucune rémunération n'est prévue pour la participation à ce projet. La participation de votre fils/fille n'aura aucune conséquence financière pour vous ou votre assurance maladie.

13 Réparation des dommages subis

Bien que cette étude ne comporte aucun risque prévisible, le CHUV répondra de tous dommages éventuels causés aux participants dans le cadre de cette étude conformément aux dispositions légales.

14 Financement du projet

Aucun financement externe n'a été demandé pour cette étude. Les frais d'encadrement et de soumission à la Commission d'éthique liés à ce travail de maîtrise sont limités et couverts par le fond de service de la pharmacie centrale du CHUV.

15 Interlocuteur(s)

En cas de doute, de craintes ou d'urgences pendant ou après l'étude, vous pouvez vous adresser à tout moment à l'un des interlocuteurs suivants : Mme Feka Alma (+4179 556 65 48) et Dr. Di Paolo Ermindo.

Déclaration de consentement

Déclaration de consentement écrite pour la participation à un projet de recherche

- Veuillez lire attentivement ce formulaire.
- N'hésitez pas à poser des questions lorsque vous ne comprenez pas quelque chose ou que vous souhaitez avoir des précisions.

Numéro BASEC du projet : (après soumission à la commission d'éthique compétente) :	2018-01055
Titre de l'étude : (titre scientifique et titre usuel)	Etude prospective observationnelle de l'utilisation de psychotropes dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire
Institution responsable : (adresse complète) :	Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) Rue du Bugnon 46 1011 Lausanne
Lieu de réalisation du projet :	Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL)
Directeur / directrice du projet sur le site : (nom et prénom en caractères d'imprimerie) :	Dr. Di Paolo Ermindo Pharmacien hospitalier et clinicien
Participant / participante : (nom et prénom en caractères d'imprimerie) : Date de naissance :	☐ femme ☐ homme

- Je déclare avoir été informé, par la personne assurant l'information soussigné(e), oralement et par écrit des objectifs et du déroulement du projet.
- J'autorise que mon fils/fille prenne part à cette étude de façon volontaire et j'accepte le contenu de la feuille d'information qui m'a été remise sur le projet précité. J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision.
- J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec la participation au projet de mon fils/fille. Je conserve la feuille d'information et reçois une copie de ma déclaration de consentement écrite.
- J'accepte que les spécialistes compétents de l'institution, du mandataire du projet, de la Commission d'éthique compétente pour cette étude, puissent consulter les données brutes afin de procéder à des contrôles, à condition toutefois que la confidentialité de ces données soit strictement assurée.
- Je serai informé des découvertes (fortuites) ayant une incidence directe sur la santé de mon fils/fille. Si je ne souhaite pas obtenir ces informations, j'en aviserai le médecin-investigateur.
- Je peux, à tout moment et sans avoir à me justifier, révoquer mon consentement à la participation à l'étude de mon fils/fille, sans que cela n'ait des répercussions défavorables à la suite de sa prise en charge médicale usuelle.
- Je suis conscient que les obligations mentionnées dans la feuille d'information destinée aux participants doivent être respectées pendant toute la durée de l'étude. La direction de l'étude peut en exclure mon fils/fille à tout moment dans l'intérêt de sa santé.

Lieu, date Lausanne, le	Signature du participant / de la participante
	Signature du représentant légal

Attestation de la personne assurant l'information : Par la présente, j'atteste avoir expliqué au participant / à la participante la nature, l'importance et la portée du projet. Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec ce projet conformément au droit en vigueur. Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation du projet, d'éléments susceptibles d'influer sur le consentement du participant / de la participante à prendre part au projet, je m'engage à l'en informer immédiatement.

Lieu, date Lausanne le	Nom et prénom de la personne assurant l'information aux participants en caractères d'imprimerie. Mme Feka Alma Signature de la personne assurant l'information

Etude prospective observationnelle de l'utilisation de psychotropes dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire

Ce projet est organisé par : Dr. Di Paolo Ermindo, Dr. Pauchard Jean-Yves et Mme Feka Alma.

Cher patient, chère patiente,

Nous te proposons de participer à notre projet de recherche détaillé dans cette feuille d'information.

Information détaillée

1. Objectifs du projet de recherche

Nous sommes des pharmaciens de la pharmacie du CHUV et des médecins de l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL) et, dans le contexte d'un travail de maitrise en pharmacie hospitalière, nous souhaiterions travailler sur l'utilisation des médicaments psychotropes chez l'enfant et l'adolescent pendant l'hospitalisation dans un service de pédiatrie. L'objectif principal de cette étude est de caractériser la prescription des psychotropes selon l'indication, l'âge, la dose et leur prescription off label.

2. Sélection des personnes pouvant participer au projet

La participation est ouverte à tous les patients hospitalisés à l'HEL pendant la période d'étude (juillet – novembre 2018).

3. Informations générales sur le projet

Au moment de l'hospitalisation, nous aimerions poser quelques questions à toi et tes parents sur tes traitements habituels. Il s'agira d'un entretien unique d'environ 15 minutes qui aura lieu après signature de la feuille de consentement. Les questions posées seront simples et standards concernant ta médication habituelle (nom du médicament, dose, etc), les modalités de prise (fréquence, date du début du traitement, personne responsable de l'administration, etc) et concernant également des éventuels effets secondaires remarqués avant l'hospitalisation. Il s'agit du seul contact direct que nous aurons avec toi ou tes parents pendant cette étude. En fait, par la suite, nous souhaiterions récolter également d'autres données te concernant comme l'âge, le motif d'hospitalisation, quelques valeurs des analyses sanguines et la prescription et l'administration de médicaments afin de pouvoir effectuer des calculs statistiques. Ces données seront récoltées grâce au dossier électronique sur Soarian® utilisé à l'Hôpital de l'Enfant de Lausanne (HEL) et grâce à une discussion journalière que nous aurons avec les infirmières qui s'occuperont de toi. Cela n'influencera en aucun cas le choix du traitement du médecin ni ta prise en charge médicale lors de ton séjour au sein de notre service.
Au total, nous pensons inclure au moins 50 patients sur une durée de 5 mois.

Nous effectuons ce projet dans le respect des prescriptions de la législation suisse. La commission cantonale d'éthique compétente a contrôlé et autorisé le projet.

4. Déroulement pour les participants

Ta prise en charge à l'hôpital ne sera pas influencée par la participation à cette étude. Il s'agit d'une étude observationnelle, dont le but est donc d'« observer » les soins fournis à l'HEL et les données récoltées nous seront d'une grande utilité pour évaluer la prévalence et le choix des traitements psychotropes chez les enfants et les adolescents.

5. Bénéfices pour les participants

La participation au projet ne t'apportera aucun bénéfice personnellement mais cela nous aidera à faire des propositions d'amélioration vis-à-vis de la prescription et du suivi clinique lors de l'utilisation de psychotropes en pédiatrie.

6. Droits des participants

Tu es libre d'accepter ou de refuser de participer au projet. Si tu choisis de ne pas participer ou si tu acceptes et tu reviens sur ta décision pendant le déroulement du projet, tu n'auras pas à te justifier. Cela ne changera rien à ta prise en charge médicale habituelle. Tes parents et toi pouvez à tout moment poser toutes les questions nécessaires au sujet de l'étude. Veuillez-vous adresser pour ce faire à la personne indiquée à la fin de la présente feuille d'information.

7. Obligations des participants

En tant que participant au projet, tu ne devras pas te soumettre à aucune obligation. Nous serons responsables de la récolte des données via ton dossier médical informatisé. Si nécessaire, quelques questions au sujet de ta médication habituelle te seront posées ou seront posées à tes parents à l'entrée à l'HEL.

8. Risques

Comme il s'agit d'une étude observationnelle, tu ne seras exposé(e) à aucun risque lors de la participation à l'étude.

9. Découvertes pendant le projet

Les pharmaciens et les médecins investigateurs t'aviseront pendant l'étude de toute nouvelle découverte susceptible d'influer sur les bénéfices de l'étude ou sur ta sécurité et donc sur ton consentement à y participer. Lors de l'analyse du dossier médical par la personne indiquée à la fin de la présente feuille d'information, seulement les interactions cliniquement significatives ou les surdosages/sous dosages graves seront communiqués aux médecins responsables de ta prise en charge.

10. Confidentialité des données

Pour les besoins de l'étude, nous enregistrerons tes données personnelles et médicales. Seul un nombre limité de personnes pourra consulter ces données sous une forme non codée, et exclusivement afin de pouvoir accomplir des tâches nécessaires au déroulement du projet. Les données recueillies à des fins de recherche sont codées lors de leur collecte. Le codage signifie que toutes les données permettant de t'identifier (p. ex. le nom, la date de naissance, etc.) sont remplacées par un code. Le code reste en permanence au sein de l'institution/de l'hôpital. Les personnes ne connaissant pas ce code ne peuvent pas lier ces données à toi. Dans le cas d'une publication, les données agrégées ne sont donc pas imputables à toi en tant que personne. Son nom n'apparaîtra jamais sur Internet ou dans une publication. Parfois, les journaux scientifiques exigent la transmission de données individuelles (données brutes). Si des données individuelles doivent être transmises, elles sont toujours codées et ne permettent donc pas de t'identifier en tant que personne. Toutes les personnes impliquées dans l'étude de quelque manière que ce soit sont tenues au secret professionnel. Toutes les directives relatives à la protection des données sont respectées et tu as à tout moment le droit de consulter ces données.

Durant son déroulement, le projet peut faire l'objet d'inspections. Celles-ci peuvent être effectuées par la commission d'éthique qui s'est chargée de son contrôle initial et l'a autorisé, mais aussi être mandatées par l'organisme qui l'a initié. Il se peut que la direction du projet doive communiquer tes données personnelles et médicales pour les besoins de ces inspections.

11. Retrait du projet

Tes parents et toi pouvez à tout moment retirer votre consentement si vous le souhaitez. Les données médicales recueillies jusque-là seront tout de même analysés, ceci afin de ne pas

compromettre la valeur de l'étude dans son ensemble. Après analyse, les données seront anonymisées. La confidentialité des données sera strictement garantie pendant toute l'étude et également après la décision de retrait du projet. Il ne sera en aucun moment possible de relier ton identité aux données analysées.

12 Rémunération des participants

Aucune rémunération n'est prévue pour la participation à ce projet. Ta participation n'aura aucune conséquence financière pour toi ou ton assurance maladie.

13 Réparation des dommages subis

Bien que cette étude ne comporte aucun risque prévisible, le CHUV répondra de tous dommages éventuels causés aux participants dans le cadre de cette étude conformément aux dispositions légales.

14 Financement du projet

Aucun financement externe n'a été demandé pour cette étude. Les frais d'encadrement et de soumission à la Commission d'éthique liés à ce travail de maîtrise sont limités et couverts par le fond de service de la pharmacie centrale du CHUV.

15 Interlocuteur(s)

En cas de doute, de craintes ou d'urgences pendant ou après l'étude, tu peux t 'adresser à tout moment à l'un des interlocuteurs suivants : Mme Feka Alma (+4179 556 65 48) et Dr. Di Paolo Ermindo.

Déclaration de consentement

Déclaration de consentement écrite pour la participation à un projet de recherche

- Tu es prié de lire attentivement ce formulaire.
- N'hésites pas à poser des questions lorsque tu ne comprends pas quelque chose ou que tu souhaites avoir des précisions.

Numéro BASEC du projet : (après soumission à la commission d'éthique compétente) :	2018-01055
Titre de l'étude : (titre scientifique et titre usuel)	Etude prospective observationnelle de l'utilisation de psychotropes dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire
Institution responsable : (adresse complète) :	Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) Rue du Bugnon 46 1011 Lausanne
Lieu de réalisation du projet :	Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL)
Directeur / directrice du projet sur le site : (nom et prénom en caractères d'imprimerie) :	Dr. Di Paolo Ermindo Pharmacien hospitalier et clinicien
Participant / participante : (nom et prénom en caractères d'imprimerie) : Date de naissance :	☐ femme ☐ homme

- Je déclare avoir été informé, par la personne assurant l'information soussigné(e), oralement et par écrit des objectifs et du déroulement du projet.
- Je prends part à cette étude de façon volontaire et j'accepte le contenu de la feuille d'information qui m'a été remise sur le projet précité. J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision.
- J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec la participation au projet. Je conserve la feuille d'information et reçois une copie de ma déclaration de consentement écrite.
- J'accepte que les spécialistes compétents de l'institution, du mandataire du projet, de la Commission d'éthique compétente pour cette étude, puissent consulter les données brutes afin de procéder à des contrôles, à condition toutefois que la confidentialité de ces données soit strictement assurée.
- Je serai informé des découvertes (fortuites) ayant une incidence directe sur ma santé. Si je ne souhaite pas obtenir ces informations, j'en aviserai les médecins et les pharmaciens investigateurs.
- Je peux, à tout moment et sans avoir à me justifier, révoquer mon consentement à la participation à l'étude, sans que cela n'ait des répercussions défavorables à la suite de ma prise en charge médicale usuelle.
- Je suis conscient que les obligations mentionnées dans la feuille d'information destinée aux participants doivent être respectées pendant toute la durée de l'étude. La direction de l'étude peut m'en exclure à tout moment dans l'intérêt de ma santé.

Lieu, date Lausanne, le	Signature du participant / de la participante
	Signature du représentant légal

Attestation de la personne assurant l'information : Par la présente, j'atteste avoir expliqué au participant / à la participante la nature, l'importance et la portée du projet. Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec ce projet conformément au droit en vigueur. Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation du projet, d'éléments susceptibles d'influer sur le consentement du participant / de la participante à prendre part au projet, je m'engage à l'en informer immédiatement.

Lieu, date Lausanne le	Nom et prénom de la personne assurant l'information aux participants en caractères d'imprimerie. Mme Feka Alma Signature de la personne assurant l'information

Feuille d'information pour les enfants entre 11 et 13 ans

Titre de l'étude
Etude prospective observationnelle de l'utilisation de psychotropes dans le service de pédiatrie du CHUV.

Que va-t-il se passer ?
Nous allons récolter des données qui te concerne comme ton nom, ton prénom, ta date de naissance et la raison pour laquelle tu es à l'hôpital. Ensuite, nous allons noter plusieurs informations qui se trouvent sur ton dossier médical informatisé : les résultats des tests sanguins, les valeurs de ta pression artérielle, les médicaments que les médecins t'ont prescrits et les médicaments que les infirmières te donneront tous les jours. Cette récolte de données n'influencera en aucun moment les décisions prises par les soignants qui s'occuperont de toi pendant ton séjour à l'hôpital.
Pourquoi ? Nous sommes intéressées aux médicaments prescrits chez les enfants et les adolescents entre 0 et 18 ans, afin de pouvoir faire des statistiques sur comment certains médicaments sont utilisés à l'Hôpital de l'Enfance de Lausanne (HEL). Pour cela, nous aurions besoin que tu sois d'accord et que tu nous donnes la permission d'utiliser tes données.

Pourquoi es-tu concerné ?
Parce que tu as été hospitalisé pendant la période de notre étude qui durera environ 5 mois. Nous n'avons pas de restrictions d'âge, cela signifie que nous allons demander de participer à cette étude à tous les enfants comme toi qui sont hospitalisés pour n'importe quelle raison !

Qu'est-ce qui t'attend ?
Ça s'appelle étude observationnelle parce que notre but est uniquement d'observer comment tu es pris en charge à l'hôpital. La pharmacienne responsable de l'étude aura besoin peut-être de discuter avec toi ou avec tes parents pour voir si tu supportes bien tes médicaments. En dehors de ça, tu n'auras absolument rien à faire.

Es-tu obligé de participer ?
Non, la participation est volontaire. Cela signifie que tes parents et toi devez être d'accord. Nous demanderons à tes parents de signer une feuille pour donner la preuve écrite que toutes les informations ont été transmises et que vous êtes d'accord de participer à cette étude.
Tu peux te retirer de l'étude à tout moment, sans conséquences négatives et sans que cela change ta prise en charge à l'hôpital.

Vers qui peux-tu te tourner ?
Tu peux poser n'importe quelle question concernant cette étude à toutes les personnes qui s'occuperont de toi pendant ton hospitalisation : les médecines, les infirmières, tes parents (puisqu'ils seront aussi informés), mais aussi la pharmacienne responsable de l'étude qui pourra t'expliquer plus en détail ce qui se passe si tu as des doutes ou des questions.

Mme Feka Alma
Pharmacienne, CHUV

Dr Pauchard Jean-Yves
Médecin Associé, HEL

Annexe 4 : Questionnaire utilisé lors de l'anamnèse médicamenteuse

Etude prospective observationnelle de l'utilisation de psychotropes dans un service de pédiatrie d'un hôpital universitaire

Etiquette du patient

Date :_____

Age : _____

Motif d'hospitalisation : _____

_____

_____

Diagnostic principale: _____

_____

Comorbidités :_____

_____

_____

Nom	DCI	Dose	Posologie	Voie d'admin.	Indication	Prescrit à l'entrée

Médicaments arrêtés récemment :

_____

_____

_____

Effets secondaires liés aux traitements en cours :_____

_____

_____

Personne ne qui assure la prise des médicaments par l'enfant : _____

Allergies au médicaments : _____

Autres commentaires : _____

_____

_____

_____

Anamnèse médicamenteuse A.Feka, PsychoPed_2018 1

Annexe 5 : Etudes de cas X (présentation du cas, outil d'analyse, annonce de pharmacologie et catamnèse)

ETUDE PSYCHOPED : UTILISATION DES PSYCHOTROPES EN PEDIATRIE

Etude de cas – Adolescente X – Mois d'août

Contexte: Patiente de 15 ans qui consulte les urgences avec ses parents en raison d'une ingestion volontaire de 8 mg de Temesta® (lorazépam) avec 1-2 gorgées d'alcool. Elle est connue pour un trouble anxieux (dernière crise il y a 3 jours : elle était restée bloquée dans l'ascenseur pendant 45 min) et une consommation d'alcool à risque. Elle est suivie en ambulatoire par une psychologue et elle a actuellement un traitement par sertraline d'office et du Temesta® (lorazépam) en réserve en cas de crise d'angoisse.

Facteurs déclenchants mis en évidence à l'anamnèse :

- Il y a 2 jours, la psychologue découvre que la patiente consomme de l'alcool fort régulièrement et informe les parents
- La visite de la tante et du cousin qui vivent actuellement avec la famille est vue comme envahissante par la patiente
- Durant la semaine, la famille a adopté un nouveau chien qui serait une source de stress important pour la patiente (mais représente selon elle un point positif).

Antécédents : La patiente a été hospitalisée au mois de février de la même année dans une unité de pédopsychiatrie pendant 2 mois en raison d'un trouble anxieux avec des idées suicidaires. Les traitements psychotropes ont été débutés lors de cette hospitalisation.

Traitements à l'entrée
Sertraline 100 mg 1x/j
Temesta® (Lorazépam) 1 mg 1x/j en réserve

Paramètres vitaux et de laboratoire

Hospitalisation	Poids (kg)	Taille (cm)	BMI (kg/m²)	TA, FC (mmHg, batt/min)	QTc
J1	44.8	159.5	17.6	102/62, 81	-
J5	-	-	-	-	Dans la norme

Prise en charge : elle est hospitalisée aux soins continus pour surveillance hémodynamique et neurologique. D'un point de vue somatique, elle ne présente pas de complications suite à cette ingestion, mis à part une somnolence, raison pour laquelle elle ne reçoit pas d'antidote (flumazénil), selon les instructions du toxcentrum. Ensuite, elle est transférée en chambre pour la suite de la prise en charge. À noter que les soignants remarques des scarifications au niveau des bras et des jambes.

Question

- Quel est votre avis vis-à-vis du traitement médicamenteux chez cette patiente ?
  - Au niveau du choix des classes thérapeutiques et des molécules
  - Au niveau des doses
  - Au niveau de la surveillance clinique à mettre en place lors d'un suivi ambulatoire

Réponse

.....

.....

.....

Etude de cas
V1, 23.11.2018

page 1/2

.....
.....
.....
.....
.....

Evolution : Lors du séjour hospitalier, un tremblement est mis en évidence par les soignants. Il s'agit d'un tremblement au visage (sourcils) et des membres inférieurs et supérieurs (en particulier tremblements des mains). Une fois questionnés, la patiente et les parents affirment avoir remarqué ces tremblements depuis le mois d'avril.

Question (plusieurs réponses à choix)

- Quel est à votre avis la raison de ces tremblements ?
  - Angoisse, stress ou autre raison psychologique
  - Effet indésirable médicamenteux
  - Surdosage médicamenteux
  - Autre raison somatique

Justifiez votre(vos) réponse(s)

.....
.....
.....
.....
.....

Quelle attitude avoir face à ces tremblements ?

.....
.....
.....
.....
.....

Je vous remercie d'avance pour votre collaboration et, dans l'attente de votre retour, je vous adresse mes meilleures salutations.

Mme Feka Alma
Pharmacienne, CHUV

ETUDE PSYCHOPED : UTILISATION DES PSYCHOTROPES EN PEDIATRIE

Etude de cas – Enfant : **Date :**

Nom, Prénom : **Profession :**

Informations complémentaires (questions et réponses)

Sources d'informations utilisées :

Commentaires :

Centre régional Pharmacovigilance
Service de Pharmacovigilance
Bâtiment des instituts
Rue du Bugnon 17
CH-1011 Lausanne

Unité Assistance pharmaceutique et
pharmacie clinique
Rue du Bugnon 46,
1011 Lausanne

Référence VD18-829 Lausanne, le 28.08.2018

Concerne : Annonce d'effets indésirables suspectés concernant

Cher Collègue,

Votre annonce d'effets indésirables nous est bien parvenue et nous vous en remercions. Nous l'avons transmise électroniquement et sous forme anonymisée au Centre de pharmacovigilance Swissmedic sous le numéro VD18-829.

Résumé anamnestique
Patiente de 15 ans connue pour trouble d'anxiété et une consommation d'alcool à risque. Elle relate l'apparition de tremblements dérangeants aux membres supérieurs, inférieurs et au visage depuis avril 2018 en concomitance avec l'introduction d'un traitement antidépresseur de sertraline. Ces tremblements ont été objectivés en milieu hospitalier le 10.08 et le 17.08, mais dans un contexte de stress important.
Le dosage sérique de la sertraline a été effectué à deux reprises (20.04 et 15.08), revenant dans la norme, mais à une concentration supérieure à celle attendue pour la posologie administrée. La posologie de la sertraline vient d'être diminuée. Le 25.08 lors d'une nouvelle hospitalisation, la patiente présente encore ces tremblements, mais il faut noter qu'elle se trouvait de nouveau dans un contexte de stress important.

Taux de sertraline : 78 ng/ml le 20.04, 80 ng/ml le 15.08 (intervalle de normalite 10-150 ng/ml)

Chronologie médicamenteuse :
sertraline 100 mg 1x/j du 13.04.2018 au 24.08.2018, 75 mg 1x/j depuis le 26.08 ; dichlorhydrate d'hydroxyzine (Atarax) 25 mg 1x/j depuis le 12.08 ; lorazepam (Temesta) 1 mg en R au long cours (en suspens entre 10.08 et 26.08)

Notre appréciation est la suivante
Les tremblements sont un effet secondaire fréquent de la sertraline (swissmedicinfo.ch). Bien que pour cette patiente d'autres pourvoyeurs des tremblements soient présents (anxiété, alcool, status post traumatique), la chronologie d'apparition (en concomitance avec l'introduction de la sertraline) est évocatrice d'une

Privat

implication médicamenteuse, imputabilité évaluée comme probable. Un suivi clinique permettra de clarifier ultérieurement la situation au vu de la récente réduction de la posologie

En conclusion
L'imputabilité de la sertraline dans la survenue de tremblements est jugée probable dans le cas de cette patiente.

A disposition pour toute information complémentaire et nos meilleures salutations.

Cheffe de clinique Médecin assistant

Etude de cas – Adolescente X – mois d'août

Catamnèse :

- Classes thérapeutiques, molécules, doses et surveillance :
  - La sertraline est un antidépresseur de la classe ISRS. Les **ISRS sont la classe de choix** pour le traitement de fond des troubles de l'anxiété chez l'adulte ainsi que chez l'adolescent malgré que cette utilisation soit off label en Suisse. La sertraline a un bon profil d'efficacité et de sécurité, car, par rapport aux autres molécules de la même classe (escitalopram, fluoxetine, paroxetine, etc.), elle engendre un plus faible risque d'allongement QT et d'interactions médicamenteuses via les CYPs (inhibiteur faible du CYP2D6).
  - Selon la pédopsychiatre en charge de cette patiente durant l'hospitalisation, la **dose** pourrait être considérée comme élevée par rapport à son âge et son faible poids. Quand on a interrogé la patiente quant à l'instauration du traitement, elle a rapporté que la dose de100 mg a été atteinte en 3 semaines (dose initiale de 25 mg et augmentation de 25 mg par semaine). Da manière générale, il serait préférable d'évaluer d'abord l'effet d'une dose de 50 mg pendant 2-3 semaines avant d'envisager une augmentation.
  - **Surveillance clinique** : le risque d'idées suicidaires et de tentative de suicide est très important surtout au début d'un traitement par un antidépresseur ISRS, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes jusqu'à l'âge de 24 ans environ. Le clinicien doit donc être attentif à toute péjoration clinique, risque de suicide ou de changement dans le comportement (anxiété, agitation, attaques de panique, insomnie, irritabilité, agressivité, impulsivité, manie, etc.) et cela surtout pendant les premiers mois de traitement ou lors d'un changement de posologie. Selon les informations du fabricant disponibles dans la monographie de la sertraline, le risque de tentative de suicide serait plutôt en lien avec l'épisode dépressif en soi et non avec le traitement médicamenteux. Le lien entre la prise d'antidépresseurs et de suicide reste à ce jour controversé.
  - Le traitement par **Temesta® (lorazépam) a été arrêté** à l'entrée en raison du surdosage volontaire et d'un profil de sécurité et d'efficacité défavorable. En pédiatrie, le Temesta® n'est pas toujours le médicament de choix en cas de troubles anxieux car on redoute des réactions paradoxales, une accoutumance ou un abus médicamenteux, en particulier chez cette patiente qui est connue pour une consommation d'alcool à risque. Néanmoins, une utilisation ponctuelle peut se révéler efficace en cas de crise, avec la posologie efficace la plus faible et la durée de traitement la plus brève possible. Un traitement par **Atarax® (hydroxyzine) a été introduit** à J3, dont la posologie était de 25 mg le soir d'office pour des troubles de sommeil et de 25 mg en réserve en cas d'anxiété.

- Tremblements : un dosage de contrôle de la sertraline a été demandé en raison d'une suspicion de surdosage (cf informations reportées ci-dessus). Les tremblements sous antidépresseur ISRS sont un effet indésirable **connu et dose dépendant**. Ainsi, un TDM (thérapeutique drug monitoring)

s'impose chez cette patiente afin de comprendre si les tremblements sont plutôt liés à une raison psychiatrique (stress, angoisse, etc) ou à un surdosage médicamenteux. Le taux de sertraline effectué à J6 est de 80 ng/ml : cette valeur est dans la cible car le taux recommandé de sertraline se situe entre 10 et 150 ng/ml. Toutefois, selon l'interprétation de la pharmacologie clinique, il s'agit d'un taux relativement élevé par rapport à la dose de 100 mg/j, puisqu'on s'attendrait plutôt à un taux autour de 19 ± 18 ng/ml. Ce résultat est comparable au taux effectué en avril dernier suite à l'introduction du traitement (78 ng/ml avec une posologie de 100 mg/j). Ces valeurs peuvent être expliquées par un **métabolisme lent et/ou un non-respect de la posologie** (dose augmentée).
La première hypothèse semble être plus probable, car la patiente se trouvait désormais depuis 6 jours à l'hôpital (t1/2 terminale moyenne : 22 à 36h) et n'avait pas accès aux médicaments. Ainsi, les médecins en charge de la patiente ont décidé de diminuer la dose de sertraline à 75 mg/j.

- Suite à 12 jours d'hospitalisation, la patiente a pu regagner son domicile avec un suivi ambulatoire assuré par la pédopsychiatre traitante.

En vous remerciant pour votre précieuse collaboration, je vous adresse mes meilleures salutations.

Mme Feka Alma
Pharmacienne, CHUV

Annexe 6 : Etudes de cas Y (présentation du cas, annonce de pharmacologie et catamnèse)

ETUDE PSYCHOPED : UTILISATION DES PSYCHOTROPES EN PEDIATRIE

Etude de cas – Enfant Y – mois d'octobre

Contexte: Il s'agit d'un patient de 12 ans connu pour un trouble envahissant du développement et des difficultés scolaires avec crises d'angoisse, agitations et troubles persécutifs. Il est suivi en ambulatoire par le CITE (Centre d'Intervention Thérapeutique pour l'Enfant) où une décision d'hospitalisation élective est prise en raison d'une décompensation des troubles psychiatriques et d'un relais médicamenteux en cours.
Du point de vue médicamenteux :

- Traitement par la rispéridone 0.75 mg 2x/j de décembre à avril.
- En avril, hospitalisation de 3 semaines au CITE pendant lequel il présente plusieurs épisodes de troubles persécutifs, crises d'angoisse et troubles du sommeil. Dans ce contexte, son traitement de rispéridone est arrêté et un traitement par quétiapine retard 200 mg a été introduit.
- Décision en août de passer de nouveau à la rispéridone car le patient rapporte avoir moins de symptômes anxieux mais de manière plus intense depuis l'introduction de la quétiapine → diminution de la quétiapine en cours et introduction de la rispéridone par des doses croissantes.

Antécédents : Il a été hospitalisé au CITE pendant 3 semaines en avril et, lors de son séjour, il a présenté plusieurs épisodes de troubles persécutifs, de crise d'angoisse et de troubles du sommeil.

Traitements médicamenteux à l'entrée
Seroquel XR (quétiapine) 50 mg 2x/j schéma dégressif depuis août, dans le but d'arrêter le traitement
Risperidone 1 mg le matin et 0.75 le soir, doses croissantes depuis août, dans le but d'obtenir la plus faible dose efficace

Paramètres vitaux et de laboratoire

Hospitalisation	Date	Poids (kg)	Taille (cm)	BMI (kg/m²)	TA, FC (mmHg, batt/min)	Bilan lipidique	QTc
Entrée (CITE)	3 avril	51.0	166	18.51	110/65, 83/min	?	-
Sortie (CITE)	24 avril	51.8	167.5	18.45	?	?	Dans la norme
Entrée (CITE)	2 octobre	62.5	171.5	21.25	109/70, 97/min	Chol tot 3.9 mmol/L (< 5.0) HDL 1.4 mmol/L (> 1.0) LDL 1.8 mmol/L (< 3.0) Trigl 1.5 mmol/L (< 2.0)	Dans la norme

Evolution : Au bilan effectué en ambulatoire, une prolactine à 20.5 µg/L (4-16 µg/L) est mise en évidence le 29 août. Un taux de contrôle à J2 de cette hospitalisation (octobre) met en évidence une augmentation de la prolactine à 33.6 µg/L.

Question

- Quel serait votre attitude face à l'augmentation de prolactine mise en évidence à J2 ?
  - Arrêter la quétiapine et continuer la risperidone à une dose plus faible
  - Arrêter la risperidone et continuer la quétiapine
  - Arrêter la quétiapine et la risperidone et introduire l'aripiprazole
  - Arrêter la quétiapine et la risperidone et introduire l'olanzapine

Justifiez votre choix

.....

.....

.....

.....

.....

Remarque : Au moment du bilan endocrinien (J7), un taux de TSH en dessus de la norme est également mis en évidence, à savoir 12.9 mUI/L (0.270 - 4.20 mUI/L). Malheureusement, aucun historique de valeurs de TSH est disponible à ce jour.

Question

- Est-ce que l'augmentation de la TSH, suggérant une hypothyroïdie, changerait votre hypothèse et la suite de la médication ?
  - Oui
  - Non
- Si oui, quelle serait-il votre attitude à ce moment ?
  - Arrêter la quétiapine et continuer la risperidone à une dose plus faible
  - Arrêter la quétiapine et la risperidone et introduire l'aripiprazole
  - Arrêter la risperidone et continuer la quétiapine à la même dose
  - Arrêter la quétiapine et la risperidone et introduire l'olanzapine

Auriez-vous d'autres suggestions qui pourraient expliquer les perturbations endocriniennes chez ce patient ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Question

- Comment expliqueriez-vous la prise de poids de ce patient ?

Hospitalisation	Date	Poids (kg)	Taille (cm)	BMI
Entrée (CITE)	3 avril	51.0 (P75-P90)	166 (P> 97)	18.51 (P50-P75)
Sortie (CITE)	23 avril	51.8 (P75-P90)	167.5 (P>97)	18.45 (P50-P75)
Entrée (CITE)	2 octobre	62.5 (P90-P97)	171.5 (P>97)	21.25 (P75-P90)

.....
.....
.....
.....
.....

Quelle est votre suggestion vis à vis de la suite de la prise en charge ?
(Paramètres à monitorer, autres investigations à entreprendre, autres points à considérer pour la sortie du patient, etc)

.....
.....
.....
.....
.....

Je vous remercie d'avance pour votre collaboration et, dans l'attente de votre retour, je vous adresse mes meilleures salutations.

Mme Feka Alma
Pharmacienne, CHUV

Centre régional Pharmacovigilance
Service de Pharmacovigilance
Bâtiment des instituts
Rue du Bugnon 17
CH-1011 Lausanne

Stagiaire médecin HEL
Hôpital de l'Enfance
Chemin de Montétan 16
1000 Lausanne

Référence 18-948

Lausanne, le 12.10.2018

Concerne : annonce d'effet indésirable suspecté pour

Chère Collègue,

Nous avons bien reçu votre annonce d'effet indésirable suspecté chez le patient susnommé et vous en remercions. Nous l'avons transmise à Swissmedic sous une forme anonymisée (no réf. local 18-948).

Contexte : patient de 12 ans connu pour trouble envahissant du développement avec angoisses et troubles persécutifs. Il a été traité par rispéridone entre décembre 2017 et avril 2018, puis par quétiapine en raison d'une réponse insatisfaisante sous rispéridone. Un relai par aripiprazole est maintenant en cours, notamment parce que la réponse thérapeutique était insuffisante (hospitalisation depuis le 02.10.2018), et dans le contexte d'une prolactine augmentée (33.6 µg/L le 03.10, norme 4-16 µg/L) avec notion d'un durcissement au niveau des tétons sans gynécomastie clinique ou galactorrhée. Il présente par ailleurs une TSH élevée (12.9 mUI/L le 03.10, norme 0.270-4.2 mUI/L) nouvellement mise en évidence. Le bilan thyroïdien retient des anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO) élevés à 398.3 kUI/L le 08.10, parlant pour une origine auto-immune. L'US de la thyroïde est aussi décrit suggestif d'une thyroïdite de Hashimoto thyroïde (hétérogène et de taille augmentée).

Traitements administrés :
aripiprazole (Abilify) : 1 mg 1x/j du 05.10 au 06.10 ; 2 mg 1x/j du 07.10 au 08.10, 4 mg du 09.10 au 10.10, puis 6 mg 1x/j depuis le 11.10
hydroxyzine (Atarax) 31.25 mg 2x/j du 09-10.10 (31.25 mg 4x/j du 06-08.10)
quetiapine (Seroquel retard) dès avril 2018, 50 mg 2x/j jusqu'au 06.10
risperidone (Risperdal) : entre décembre 2017 et avril 2018 (posologie non précisée), puis 1 mg le matin et 0.75 mg le soir du 02.10 au 05.10
lorazepam (Temesta exp) 1 mg 2x/j du 05.10 au 06.10
levothyroxine (Eltroxine-LF) 50 µg 1x/j depuis le 11.10
paracetamol (Dafalgan) 1 g max 4x/j enR

Appréciation : L'hyperprolactinémie sous antipsychotiques est fréquente. Chez ce patient, la perturbation est en ligne avec les valeurs observées en cas d'origine médicamenteuse (25-100 µg/L) et bien que la quétiapine ne soit pas un des antipsychotiques les plus pourvoyeurs d'hyperprolactinémie, la monographie rapporte cet effet indésirable comme très fréquent. Considérant la fréquence de ce type d'observation, la suspicion d'une implication des neuroleptiques est élevée, même si un rôle contributif d'une pathologie endocrinienne (hypothyroïdisme) ne peut pas être exclu.

Concernant l'hypothyroïdisme, des variations des taux d'hormones thyroïdiennes sont rapportées en lien avec les antipsychotiques atypiques/typiques, dont une élévation de la TSH. Mais dans ce cas, la présence d'autoanticorps et l'élévation importante de la TSH (3x la norme supérieure), parlent contre une implication des neuroleptiques. A noter qu'une étude observationnelle a retenu une incidence de thyroïdites auto-immunes plus élevée chez des patients sous antipsychotiques, mais ces résultats pourraient découler de facteurs confondants (ex. troubles neuro-comportaux imputables à la dysthyroïdie avec biais d'indication au traitement neuroleptique).[1]

A disposition pour tout renseignement complémentaire,

Dre
Médecin hospitalier

Dr
Médecin assistant

Copie: Dr.

[1] Poyraz BC, Aksoy C, Balcioğlu I. Increased incidence of autoimmune thyroiditis in patients with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Eur Neuropsychopharmacol. 2008 Sep;18(9):667-72.

Etude de cas – Enfant Y – mois d'octobre

Catamnèse :

- Hyperprolactinémie :
  - Avis du pédopsychiatre en charge du patient : en raison de la chronologie, la **rispéridone** semble être le principal suspect de l'augmentation de la prolactine chez ce patient. On n'est pas à connaissance de la valeur de la prolactine de base (ni avant, ni après l'instauration du traitement par quétiapine), cependant la prolactinémie semble augmenter avec l'augmentation de la rispéridone (de 20.5 µg/L à 33.6 µg/L).
  - Consultation de pharmacologie clinique **:** « l'hyperprolactinémie sous antipsychotiques est fréquente. Chez ce patient, la perturbation est en ligne avec les valeurs observées en cas d'origine médicamenteuse (25 -100 µg/L) et bien que la quétiapine ne soit pas un des antipsychotiques les plus pourvoyeurs d'hyperprolactinémie, la monographie rapporte cet effet indésirable comme très fréquent ».
  - Par conséquent, la rispéridone a été arrêté à J4, la quétiapine à J5 et un **nouveau traitement par aripirazole a été introduit à J5**. Les doses ont été augmentées jusqu'à J10 où une posologie de 6 mg d'aripirazole administré le soir semblait être le traitement le plus efficace.
  - Le dosage de la prolactine effectué à J17 met en évidence une valeur de 4.2 µg/L se situant dans la norme (4 – 16 µg/L).

- Hypothyroïdie :
  - Examens complémentaires :
    Dosage d'anticorps → AC anti-TPO (Ag microsomal) sg 398.3 kUI/L (Adulte: _ 34.0 kUI/L)
    AC anti-récepteur TSH (conc) sg 0.30 UI/L (Adulte: < 1.75) UI/L
    US thyroide → augmentation de la taille de la thyroïde avec un parenchyme hétérogène et une hypervascularisation au Doppler couleur.

  - Consultation de pharmacologie clinique : « … mais dans ce cas, la présence d'autoanticorps et l'élévation importante de la TSH (3x la norme supérieure), parlent contre une implication des neuroleptiques. A noter qu'une étude observationnelle a retenu une incidence de thyroïdites auto-immunes plus élevée chez des patients sous antipsychotiques, mais ces résultats pourraient découler de facteurs confondants (ex. troubles neuro-comportementeux imputables à la dysthyroidie avec biais d'indication au traitement neuroleptique[1]).
  - Un diagnostic de **thyroïdite d'Hashimoto** a été retenu chez ce patient, en présence également d'autre symptômes compatibles avec ce diagnostic (prise de poids, intolérance

[1] Poyraz BC *et al*, Increased incidence of autoimmune thyroiditis in patients with antipsychotic-induced hyperprolactinemia, *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18(9): 667-672

au froid, fatigue et irritabilité/état dépressif). Un traitement par **lévothyroxine 0.50 mg/j a été introduit à J8**.

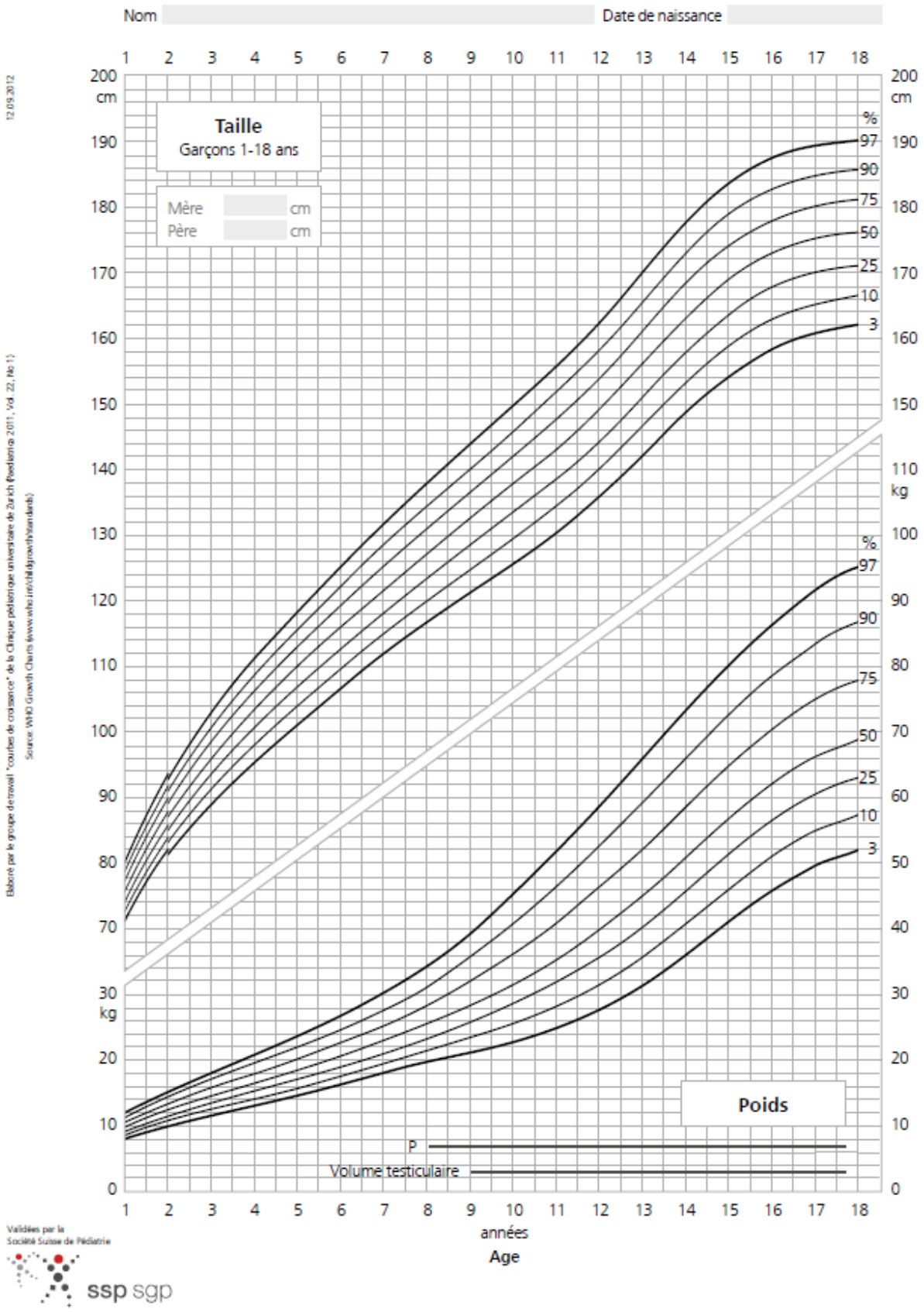
- Un contrôle de la **TSH** effectué en ambulatoire, environ 4 semaines après le début du traitement par lévothyroxine, met en évidence une valeur de 3.16 mUI/L, se situant dans la norme (0.27 – 4.2 mUI/L).

- Prise de poids : la prise d'antipsychotique et l'hypothyroïdie pourrait être à l'origine de la prise de poids chez ce patient. Aucune mensuration du poids récente n'est disponible à ce jour. Toutefois, suite à l'introduction d'un antipsychotique, les pédopsychiatres du CITE suivent le poids selon un protocole de surveillance avec une mesure avant le début du traitement, à 1 mois, à 3 mois et à 12 mois.

En vous remerciant pour votre précieuse collaboration, je vous adresse mes meilleures salutations.

Mme Feka Alma
Pharmacienne, CHUV

Annexe 7 : Courbes de croissance validées par la SSP



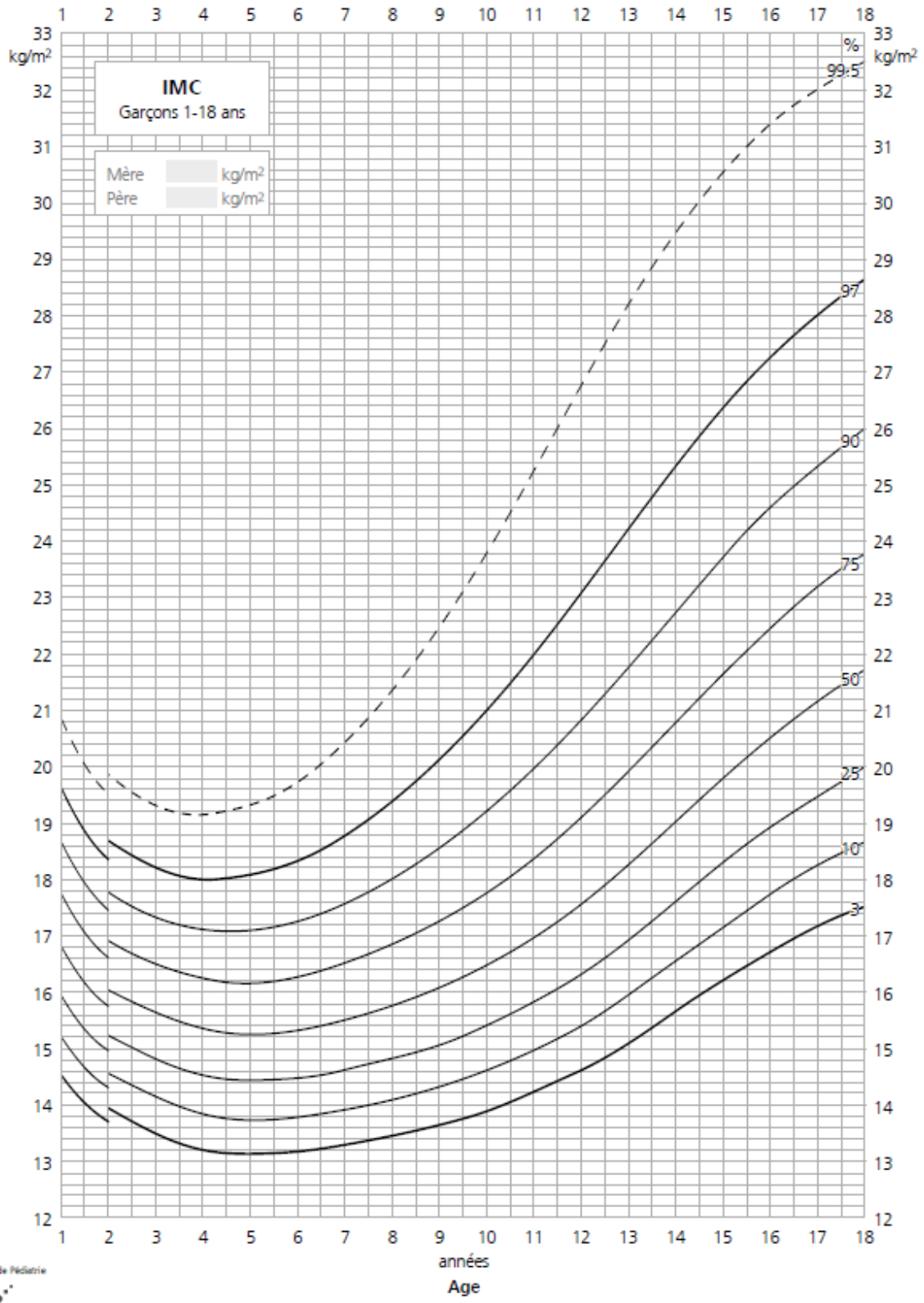
Nom

Date de naissance

12.09.2012

Elaboré par le groupe de travail "courbes de croissance" de la Clinique pédiatrique universitaire de Zurich (Paediatrica 2011, Vol. 22, No 1)

Source: WHO Growth Charts (www.who.int/childgrowth/standards)

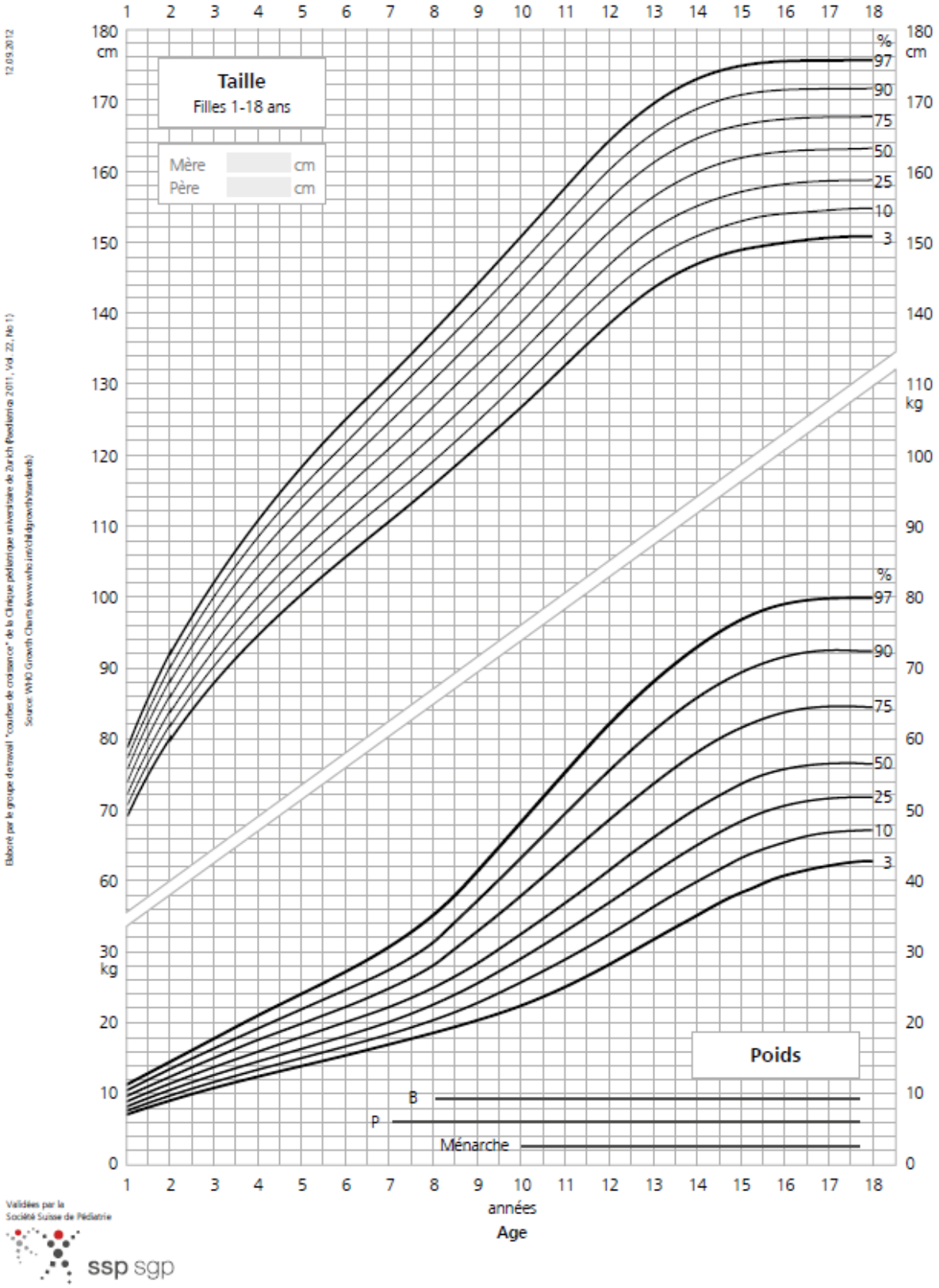


Validées par la Société Suisse de Pédiatrie

ssp sgp

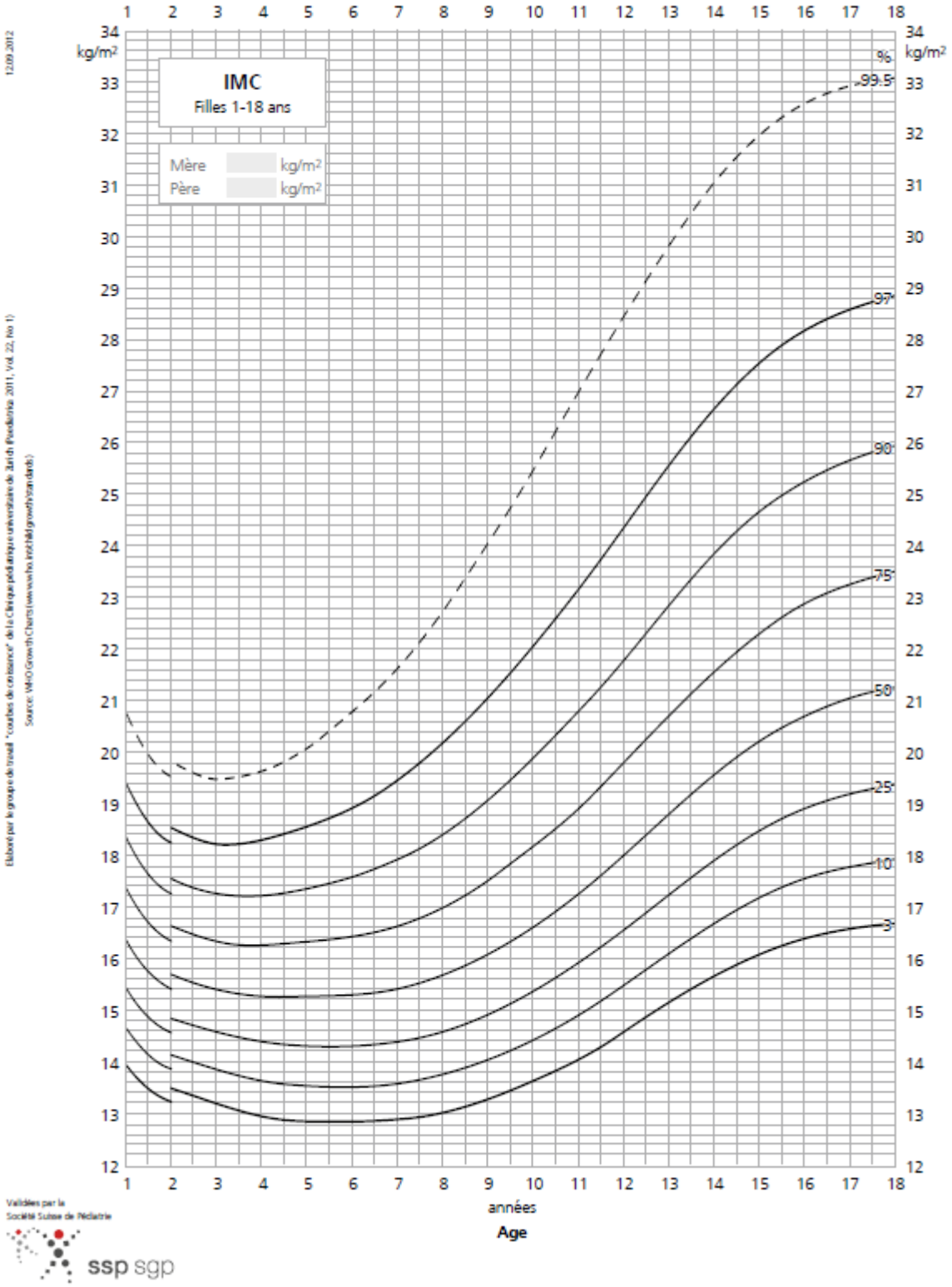
Nom

Date de naissance



Nom

Date de naissance



Annexe 8 : Protocole de surveillance en cas d'introduction d'un antipsychotique atypique au CITE

SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT NEUROLEPTIQUE

Nom : **Prénom :** **Né le :**

	Bilan initial Date :	**1er mois** Date :	**1er trimestre** Date :	**1ère année** Date :
Traitement				
Poids (kg)				
Taille (m)				
IMC (P/T^2)				
Tour de taille (cm) **Tour de hanches** (cm)				
TA (debout, couché)				
Effets II neurologiques				
ECG (FC ; QT c< 0,43 s) **à refaire une semaine après le début du traitement***				
Natrémie(135-143 mmol/l)				
Kaliémie(3,5-4,8 mmol/l)				
Glycémie (< 5,5 mmol/l)				
Cholestérol (< 5,7 mmol/l)				
Triglycérides (< 1,7 mmol/l)				
HDL (< 2 mmol/l)				
LDL (< 4,2 mmol/l)				
Transaminases (γGT < 85, ASAT< 37, ALAT< 65)				
Prolactinémie si : 4 à 16 si signes cliniques de Gynécomastie, galactorrhée…				

* **Faire nouvel ECG après introduction du traitement ou changement de posologie, une semaine après.**

Antécédents personnels (cardio-vasculaires, diabète, surpoids, épilepsie…)

Antécédents familiaux (cardio-vasculaires, diabète, surpoids, épilepsie…) :

Annexe 9 : Exemple de monitoring et marche à suivre en cas de prescription d'antipsychotiques atypique traduit de l'article de Pisano *et al* [83]

Temps	Examens à réaliser	Résultats	Stratégies possibles
Baseline	Examens généraux Poids, taille Taille de la circonférence Tension artérielle	Normal/anormal	Planifier un monitoring régulier + sensibiliser aux effets indésirables des médicaments + sensibiliser aux bénéfices d'un style de vie sain (régime adapté et exercice physique quand possible)
	Antécédents familiaux et historique Dyslipidémie, Diabète de type II, troubles thyroïdiens, risque d'arrythmies (morte subite, syncope, QTc long, Syndrome de Brugada)	Négatif	Monitoring régulier
		Positif	Planifier un monitoring régulier + sensibiliser aux EI des AA + ECG + régime adéquat et exercice physique
	Examens sanguins Fonction hépatique Glycémie à jeun Insuline Profil lipidique (Hormones thyroïdiens et prolactinémie si possible)	Une ou plusieurs valeurs en dehors de la norme	Planifier un monitoring + sensibiliser aux EI + choisir un AA avec un impact métabolique mineur si possible
	ECG En cas d'ajout de Ziprasidone ou d'antécédents familiaux	ECG normal et QTc < 450 ms	Planifier un monitoring régulier
		QTc > 450 ms ou autres signes d'arythmies	Discussion avec un cardiologue de pédiatrie sur la balance bénéfices/risques du traitement + choisir un AA avec un faible impact sur le QTc ou choisir une autre classe de médicaments
Un mois	Examens généraux Poids et taille de la circonférence	Prise de poids < 7% du poids à la baseline	Monitoring régulier + régime adéquat et exercice physique
		Prise de poids > 7% du poids à la baseline	Monitoring strict + régime adéquat et exercice physique + sensibilisation aux EI médicamenteux + switch à une autre molécule si possible
	Examens sanguins	Normaux	Monitoring régulier + régime adéquat et exercice
		Une ou plusieurs valeurs significativement augmentée(s)	Monitoring strict + régime adéquat et exercice physique + sensibilisation aux EI médicamenteux + switch à une autre molécule si possible
	Symptômes liés à une prolactinémie augmentée Galactorrhée, augmentation du volume des seins, troubles sexuels	Absents	Monitoring régulier
		Présent(s)	Dosage de prolactine et si possible : - Diminution de la dose de AA - Switch à un autre AA ou ajouter l'aripiprazole - Discuter avec un endrocrinologue pédiatrique de la possibilité d'ajouter un médicament qui baisse la prolactine (cabergoline ou bromocriptine)

	Symptômes extrapyramidaux Dystonie aigue[1], parkinsonisme[2], akathisie[3] et dyskinesie tardive[4]	Absents	Monitoring régulier
		Présent(s)	Si possible : - Diminuer la dose d'AA - Ajouter un anticholinergique ou une benzodiazépine
		Symptômes de NMS[5]	Hospitalisations
	ECG (Obligatoire en cas d'ajout de Ziprasidone ou d'antécédents familiaux)	ECG normal + QTc < 450 ms	Monitoring régulier
		QTc > 450 ms Ou augmentation de plus de 60 ms de la baseline Ou signes d'arythmies	Discussion avec un cardiologue de pédiatrie sur la balance bénéfices/risques du traitement + envisager l'arrêt du AA
3 mois 6 mois et tous les 6 mois	Examens généraux Poids et taille de la circonférence	Prise de poids < 7% du poids à la baseline	Monitoring régulier + régime adéquat et exercice physique
		Prise de poids en augmentation	Monitoring strict + régime adéquat et exercice physique + sensibilisation aux EI médicamenteux + switch à une autre molécule si possible

[1] Contractions musculaires involontaires qui causent des mouvements répétitifs ou des postures anormales
[2] Rigidité, tremblements, bradykinésie (mouvements lents) et instabilité posturale
[3] Impossibilité de rester en place ou assis, nécessité de bouger
[4] Mouvements chroniques et anormaux du visage (tics des yeux, langue, lèvres, bouche) et des membres, du torse ou des doigts
[5] Syndrome Malin de Neuroleptiques, caractérisé par rigidité musculaire, hyperthermie, dysfonction du syst. autonome, troubles de la vigilance, nécrose musculaire, leucocytose et élévation des CPK sanguins.

Examens sanguins	Normaux	Monitoring régulier + régime adéquat et exercice physique
	Une ou plusieurs valeurs significativement augmentée(s)	Monitoring strict + régime adéquat et exercice physique + sensibilisation aux EI médicamenteux + switch à une autre molécule si possible
Dosage de la prolactine	Prolactine dans la norme	Monitoring régulier
	Prolactine élevée sans symptômes associés	Monitoring strict + diminuer la dose de AA et/ou switch à un autre AA si possible
	Prolactine élevée avec symptômes associés	+ ajouter l'aripiprazole si possible + discuter avec un endocrinologue pédiatrique à l'éventualité d'ajouter la carbergoline ou la bromocriptine
Symptômes extrapyramidaux	Absents	Monitoring régulier
	Présent(s)	Si possible : - Diminuer la dose d'AA - Ajouter un anticholinergique ou une benzodiazépine
ECG (Obligatoire en cas d'ajout de Ziprasidone ou d'antécédents familiaux)	ECG normal + QTc < 450 ms	Monitoring régulier
	QTc > 450 ms Ou augmentation de plus de 60 ms de la baseline Ou signes d'arythmies	Discussion avec un cardiologue de pédiatrie sur la balance bénéfices/risques du traitement + envisager l'arrêt du AA