

## Quelle prescription d'antidépresseurs chez l'enfant ?

# Jamais en première intention, et avec des doses très progressives et une surveillance hebdomadaire le 1<sup>er</sup> mois

XAVIER BENAROUS<sup>\*,\*\*</sup>  
ANGÈLE CONSOLI<sup>\*</sup>  
DAVID COHEN<sup>\*\*\*</sup>

\* Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France

\*\* Inserm U1105 Groupe de recherche sur l'analyse multimodale de la fonction cérébrale, Amiens, France  
\*\*\* CNRS UMR 7222, Institute for Intelligent Systems and Robotics, Sorbonne Université, UPMC, Paris, France

[xavierbenarous@gmail.com](mailto:xavierbenarous@gmail.com)

X. Benarous et A. Consoli déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

D. Cohen déclare des liens ponctuels avec Lundbeck, Otsuka Pharmaceutical, Janssen et Shire.

Quoique l'existence d'affects dépressifs chez l'enfant puisse sembler contre-intuitive pour les adultes, entre 1 et 2 % des enfants prépubères auraient un état dépressif entraînant une souffrance clinique significative.<sup>1</sup> L'identification du trouble dépressif à cet âge peut en soi représenter des difficultés compte tenu des spécificités de la présentation clinique, en particulier la prédominance d'une humeur irritable et la présence de troubles du comportement au premier plan masquant les symptômes internalisés.

Comme aux autres âges de la vie, il est rare que le désinvestissement affectif et le retrait relationnel ne finissent pas par affecter l'ensemble des domaines de fonctionnement de l'enfant (amical, scolaire, familial) et viennent impacter ses capacités adaptatives émergentes. En l'absence de prise en charge, le risque est alors la progression insidieuse vers des formes persistantes ou récurrentes dans lesquelles la souffrance dépressive ne se dévoile que tardivement, le plus souvent à l'adolescence, à l'occasion de manifestations cliniques explosives, en particulier des conduites à risques.

L'urgence à l'instauration d'interventions thérapeutiques adaptées tient à la fois à ce risque évolutif mais aussi, et bien sûr, aux conduites suicidaires qui engagent à court terme le pronostic vital, puisqu'il s'agit de la troisième cause de mortalité à cet âge.<sup>2</sup>

Dans cet article, seuls les traitements antidépresseurs de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont traités. La place des autres molécules antidépressives, en particulier les tricycliques, étant devenue très marginale compte tenu de leur effet cardiotoxique.

### Usage des antidépresseurs chez l'enfant

La place des traitements antidépresseurs dans la dépression de l'enfant est globalement beaucoup plus limitée que chez l'adulte. Les essais cliniques montrent nettement que les enfants prépubères avec un épisode dépressif répondent moins bien aux traitements par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

que les adolescents, avec un effet qu'il est difficile de distinguer de l'effet placebo.<sup>3</sup> Plusieurs raisons peuvent être évoquées : l'effet pharmacologique spécifique des ISRS moins efficace sur un cerveau en voie de développement, la contribution plus importante de facteurs familiaux et psychosociaux qui impactent la réponse au traitement, ou encore l'effet placebo dont l'intensité est d'autant plus importante que le sujet est jeune, rendant l'identification d'un effet spécifique difficile dans les essais cliniques.<sup>4</sup> *A contrario*, le bénéfice d'un traitement par antidépresseur est beaucoup plus net dans la prise en charge des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), voire des troubles anxieux de l'enfant.

En France, la prescription d'antidépresseurs concerne 0,7 % de toutes les prescriptions réalisées chez l'enfant et l'adolescent, soit 25 % des prescriptions de psychotropes, un chiffre comparable à ceux retrouvés dans les autres pays européens mais largement inférieur à celui retrouvé aux États-Unis, où il est 4 fois plus élevé.<sup>5</sup> La prévalence de la prescription d'antidépresseurs en France augmente avec l'âge, passant de 0,25 % avant 13 ans à 2,2 % à 18 ans. Une diminution de près de la moitié des prescriptions d'ISRS par les médecins généralistes et les psychiatres libéraux d'enfants et d'adolescents a été observée entre 2004 et 2006.<sup>6</sup> Il est difficile de savoir si les changements d'habitudes de prescription en France sont secondaires aux premières mises en garde des autorités de santé en 2003, aux réticences des familles alertées par les informations transmises par les médias sur un éventuel risque accru de comportements suicidaires, ou si le recours plus systématique aux psychothérapies a progressé.

### Indications et autorisations de mise sur le marché

#### Trouble dépressif

En France, seule la fluoxétine a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les enfants âgés de plus de 8 ans pour les épisodes dépressifs modérés à sévères. Il s'agit de la seule molécule ayant démontré son intérêt dans le traitement de la phase aiguë de la dépression de

# ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES EN PÉDOPSYCHIATRIE

l'enfant et de l'adolescent par rapport à un placebo, et ce dans trois essais cliniques différents.<sup>3</sup> La taille de l'effet reste faible, puisqu'on estime qu'il faut traiter 10 jeunes pour obtenir un patient en rémission complète du fait de l'action du médicament. L'usage des ISRS dans la dépression chez l'enfant doit être réservé aux formes sévères et résistantes, après s'être assuré, d'une part, que les interventions qui ciblent les facteurs psychopathologiques et psychosociaux ont été entreprises, et, d'autre part, que d'autres propositions médicamenteuses ont été mises en œuvre (comme un traitement ponctuel hypnotique/anxiolytique).<sup>6</sup>

## Trouble obsessionnel-compulsif

En France, la fluvoxamine et la sertraline ont reçu l'AMM pour les TOC chez l'enfant à partir de 6 ans. Là encore, la taille de l'effet est meilleure que dans l'indication de la dépression. L'efficacité comparative des ISRS entre eux reste mal connue compte tenu du manque de données disponibles. Ils doivent être utilisés dans les TOC sévères en cas d'échec d'une approche psychothérapeutique. L'intérêt d'une approche combinée (c'est-à-dire adjonction d'une psychothérapie au traitement antidépresseur en cas de résistance) a bien été montré chez les jeunes qui répondent partiellement. En cas de résistance, le bénéfice d'une majoration rapide des doses d'ISRS comparé au maintien des doses n'a pas été démontré. En revanche, la clomipramine (antidépresseur tricyclique) a une efficacité légèrement supérieure et peut être une option de recours.

## Trouble anxieux

Aucune molécule n'a obtenu l'AMM spécifiquement pour les troubles anxieux en France. L'intérêt des ISRS pour les troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent a été évalué dans près d'une dizaine d'essais. La taille de l'effet est meilleure que dans l'indication de la dépression. La sertraline est la molécule la mieux étudiée. L'indication doit être réservée au patient ayant des troubles anxieux sévères en cas d'échec d'une approche psychothérapeutique, qui reste le traitement de première intention.

## Quels effets indésirables ?

Les ISRS sont globalement bien tolérés chez l'enfant et l'adolescent, avec 4 à 10 patients traités pour un patient ayant un effet indésirable.<sup>7</sup> Les effets indésirables sont généralement observés en début de traitement, lors du changement de dose, ou à l'arrêt (tableau 1). Lorsqu'ils apparaissent à l'instauration du traitement, une diminution de la posologie peut être utile. En cas d'effets indésirables sévères, le traitement doit être interrompu. Un risque de rebond à l'arrêt existe pour tous les ISRS sauf la fluoxétine dont la demi-vie longue est de 4 à 6 jours. Aucun bilan préthérapeutique ni de surveillance biologique n'est indispensable.

## Conduites suicidaires

Dans les essais cliniques, la fréquence des idées et des comportements suicidaires rapportés est 2 fois plus importante dans les groupes ayant reçu un ISRS comparée à ceux ayant reçu un placebo (4 vs 2 %) sans comportement suicidaire fatal observé. En pratique, une recrudescence d'idées ou de comportements suicidaires concernerait environ un jeune traité par ISRS sur 100. Ce risque serait plus important en cas de troubles dépressifs par rapport aux troubles anxieux et ne varierait pas selon l'ISRS prescrit.<sup>6</sup> Le risque est maximal dans les 4 premières semaines de traitement, avant de diminuer progressivement. Passée la période d'introduction, les traitements antidépresseurs réduisent les idées suicidaires, qui font partie des symptômes de la dépression. Il est donc recommandé de suivre de manière rapprochée toute prescription initiée récemment.

## Virages de l'humeur

Les perturbations de l'humeur sont des effets indésirables fréquents des ISRS chez l'enfant, les plus fréquents sont une humeur irritable (21 %) et une exaltation de l'humeur (6 %).<sup>8</sup> Ces symptômes apparaissent en moyenne 26 jours après l'introduction du traitement (min 2 j ; max 56 j). Le terme « virage de l'humeur » est flou et englobe des symptômes thymiques disparaissant à la diminution ou à l'arrêt de la molécule antidépresseive (aussi appelé « syndrome d'activation comportementale » dans la littérature) et l'apparition d'un authentique épisode maniaque ou mixte ne disparaissant pas à l'arrêt du traitement. Cette dernière configuration est exceptionnelle chez l'enfant. Pour la plupart des experts, ces virages de l'humeur constituent un facteur de risque mais ne sont pas une manifestation d'un trouble bipolaire et ne nécessitent donc pas de traitement thymorégulateur.

## Modalités de prescription

### Contexte de prescription

La prescription d'un antidépresseur est toujours à concevoir dans une perspective d'association à d'autres modalités de soins. Elle ne doit pas se faire dans l'urgence. Il est important de respecter différentes étapes préalables à toute prescription (v. figure), telles que :

- se laisser un temps d'observation de la symptomatologie sur une période suffisamment longue (2 semaines au minimum), ce qui permet également d'évaluer la psychopathologie de l'enfant et de sa famille ;
- apprécier la réponse aux premières mesures thérapeutiques (consultation thérapeutique, voire hospitalisation) et les alternatives thérapeutiques. En effet, la dépression chez l'enfant est toujours secondaire à une contrainte développementale externe (par exemple maltraitance, harcèlement scolaire, conflit parental majeur...) ou interne (maladie chronique, trouble des apprentissages...);

# ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES EN PÉDOPSYCHIATRIE

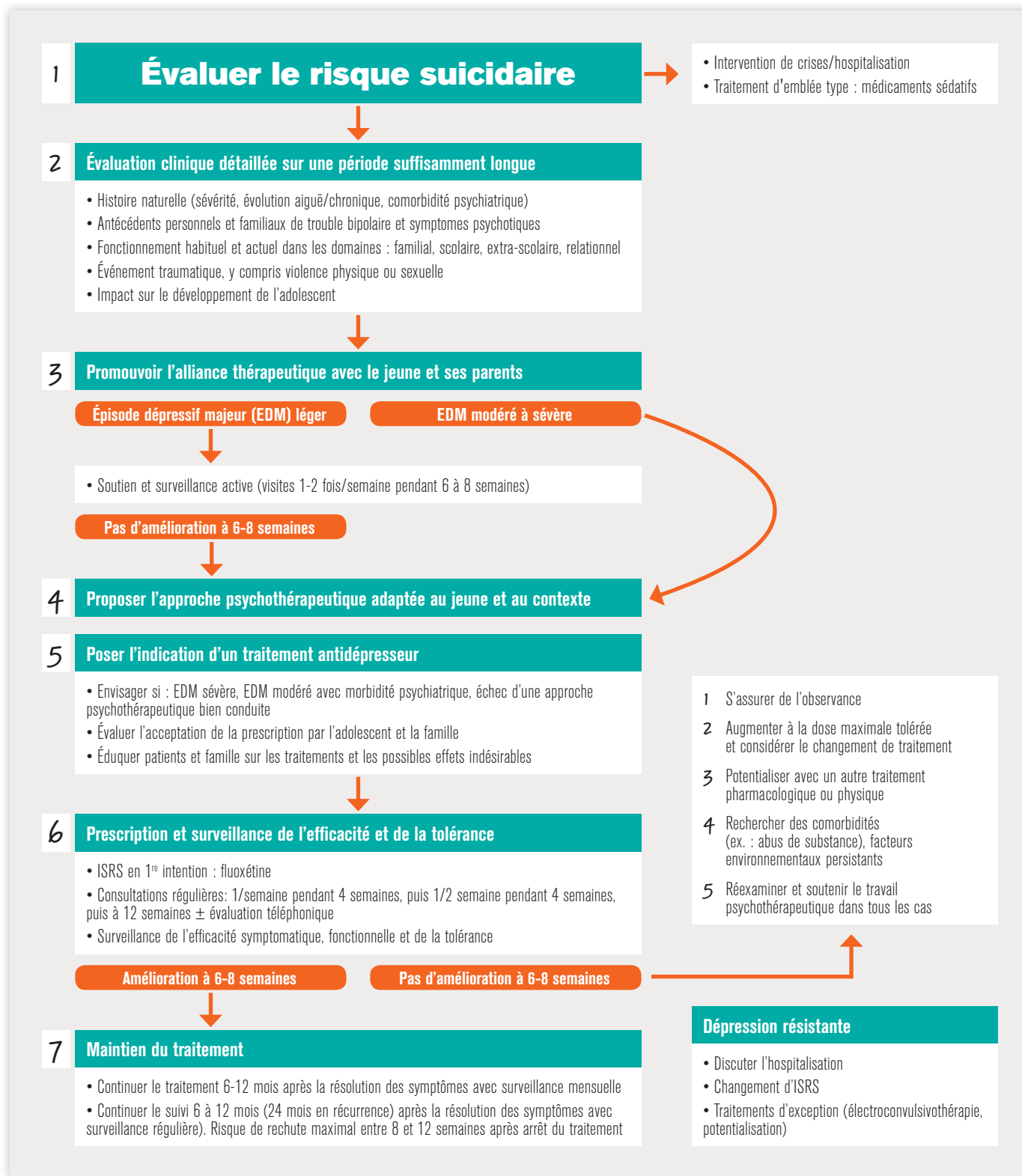
PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES DES ISRS CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT			
Type	Description	Fréquence	Remarques
<b>Trouble gastro-intestinaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nausées</li> <li>■ Vomissement</li> <li>■ Douleur abdominale</li> <li>■ Hyporexie</li> <li>■ Changement de poids</li> </ul>	++++	<p><b>Note</b> : ↗ sérotonine au niveau des cellules entérochromaffines dans le système nerveux entérique</p> <p><b>Conduite à tenir</b> : traitement symptomatique, disparaît généralement avec le maintien de la dose</p>
<b>Symptômes neurovégétatifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hypersudation</li> <li>■ Rash cutané</li> <li>■ Bouffées de chaleur</li> <li>■ Trouble sexuel</li> <li>■ Douleur</li> <li>■ Tremblement</li> </ul>	+++	<p><b>Conduite à tenir</b> : traitement symptomatique, disparaît généralement avec le maintien de la dose</p>
<b>Syndrome d'activation comportementale et virage de l'humeur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Insomnie</li> <li>■ Hyperactivité</li> <li>■ Akathisie</li> <li>■ Irritabilité</li> <li>■ Labilité émotionnelle</li> <li>■ Agitation</li> <li>■ Agression</li> <li>■ Virage maniaque ou hypomaniaque</li> </ul>	++	<p><b>Note</b> : 4 facteurs de risque à rechercher :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trouble bipolaire</li> <li>• antécédent de tentative de suicide</li> <li>• précédente exposition aux antidépresseurs</li> <li>• antécédents familiaux de troubles psychiatriques non thymiques</li> </ul> <p><b>Conduite à tenir</b> : selon la situation, discuter diminution ou arrêt de l'ISRS ; rediscuter le diagnostic et surveiller risque vers bipolarité</p>
<b>Conduites suicidaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Idées suicidaires</li> <li>■ Comportement auto-agressifs</li> </ul>	++	<p><b>Note</b> : risque faible mais bien établi. Risque plus élevé dans les indications d'épisode dépressif majeur pour certaines molécules (venlafaxine, paroxétine)</p> <p><b>Conduite à tenir</b> : selon la situation, discuter diminution ou arrêt de l'ISRS. Surveillance très régulière pendant les 4 premières semaines</p>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tics</li> <li>■ Épistaxis</li> <li>■ Syndrome sérotoninergique</li> <li>■ Hyponatrémie</li> <li>■ Abaissement du seuil épileptogène</li> </ul>	+	<p><b>Note</b> : lié aux effets de ↗ sérotonine au niveau intraplaquettaire, sur les noyaux gris centraux</p>

Tableau 1. ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

POSOLOGIE DES PRINCIPAUX INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE					
DCI (nom commercial)	AMM en France	Début	Palier	Efficace	Dose maximale
<b>Fluoxétine (Prozac)</b>	Épisode dépressif modéré à sévère chez les enfants de 8 ans et plus	5-10 mg/j	10 mg	20 mg/j	60 mg/j
<b>Sertraline (Zoloft)</b>	Trouble obsessionnel-compulsif chez les enfants de 6 ans et plus	25 mg/j	12,5-25 mg	50 mg/j	200 mg/j
<b>Fluvoxamine (Floxyfral)</b>	Trouble obsessionnel-compulsif chez les enfants de 6 ans et plus	25 mg/j	25-50 mg	50-100 mg/j	200 mg/j

Tableau 2. AMM : autorisation de mise sur le marché ; DCI : dénomination commune internationale.

# ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES EN PÉDOPSYCHIATRIE



**Figure. Conduite à tenir pour l'évaluation et le traitement d'un enfant ou d'un adolescent déprimé.** EDM : épisode dépressif majeur ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. D'après la réf. 6 et les recommandations GLAD-PC II 2008 .

# ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES EN PÉDOPSYCHIATRIE

- estimer qui est à l'origine de la demande et pourquoi, ainsi que le sens de la prescription pour chacun des protagonistes et son but supposé ;
- expliquer à l'enfant et à sa famille les possibles effets indésirables du médicament et ses limites en termes d'effets (temporalité, réponse symptomatique attendue, etc.).

## Modalités d'introduction et surveillance

Dans tous les cas, il convient de commencer à faible dose et d'augmenter progressivement la posologie en recherchant la dose minimale efficace. Quelle que soit la molécule choisie, l'enfant doit être vu régulièrement afin de surveiller l'efficacité et la tolérance, en particulier le risque d'aggravation des symptômes dépressifs, l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires, de changements dans son comportement. L'agence de régulation du médicament aux États-Unis recommande par exemple une consultation toutes les semaines pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 4 semaines, puis à 12 semaines après l'instauration du traitement.


Lorsque la prescription est établie, il convient le plus souvent de savoir attendre avant d'augmenter la posologie et de n'augmenter les doses qu'après 4 à 6 semaines si on ne retrouve pas d'amélioration significative (tableau 2).

## Durée de traitement

Les ISRS doivent être maintenus au moins 6 à 12 mois à la même dose, puis peuvent être diminués progressivement, par exemple pendant une période moins stressante (vacances scolaires). Le passage à un autre antidépresseur est envisageable en cas de persistance des symptômes malgré un traitement médicamenteux et psychothérapeutique bien conduit.

## JAMAIS UN TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION

Les antidépresseurs ne sont jamais un traitement de première intention chez l'enfant et l'adolescent. La balance bénéfice-risque varie selon les indications : faible à modérée pour la dépression, mais modérée à élevée pour les TOC et les troubles anxieux. Quand un traitement est prescrit, les ISRS sont toujours à privilégier. En particulier la fluoxétine est le traitement dont le rapport bénéfice-risque est le plus favorable dans la dépression, et c'est la seule molécule disposant d'une AMM. La sertraline et la fluvoxamine sont les médicaments prioritaires dans le traitement des TOC, où elles ont une AMM. Le risque suicidaire concerne un jeune traité par ISRS sur 100. Ce risque est surtout élevé dans les 4 semaines qui suivent l'introduction, alors que la réduction du risque suicidaire sous ISRS apparaît généralement après un mois de traitement. Une surveillance rapprochée est nécessaire à l'instauration du traitement. Un traitement médicamenteux

ne peut s'envisager que dans le cadre d'une prise en charge associant des propositions psychothérapeutiques adaptées au niveau de développement et des interventions familiales et psychosociales ciblant les facteurs de pérennisation des symptômes anxieux et/ou dépressifs. 

## RÉSUMÉ QUELLE PRESCRIPTION D'ANTIDÉPRESSEURS CHEZ L'ENFANT ?

Les antidépresseurs ne sont jamais un traitement de première intention chez l'enfant et l'adolescent. La balance bénéfice-risque varie selon les indications : faible à modérée pour la dépression, mais modérée à élevée pour les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et les troubles anxieux. Quand un traitement est prescrit, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont toujours à privilégier. En particulier la fluoxétine est le traitement dont le rapport bénéfice-risque est le plus favorable dans la dépression, et c'est la seule molécule disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). La sertraline et la fluvoxamine sont utilisées préférentiellement pour les TOC, pour lesquels elles ont une AMM. Les modalités de prescription des ISRS chez l'enfant sont globalement similaires à l'adulte. Deux effets indésirables nécessitent une surveillance hebdomadaire les 4 premières semaines : le risque de virage de l'humeur et de conduites suicidaires. L'apparition ou l'augmentation d'idées suicidaires en début de traitement concerne environ 1 jeune traité sur 100. Ce risque est surtout élevé dans les 4 semaines qui suivent l'introduction, alors que la réduction du risque suicidaire sous ISRS apparaît généralement après un mois de traitement. D'une façon générale, un traitement antidépresseur ne peut s'envisager que dans le cadre d'une prise en charge associant des propositions psychothérapeutiques adaptées au niveau de développement et des interventions familiales et psychosociales ciblant les facteurs de pérennisation des symptômes anxieux et/ou dépressifs.

## SUMMARY WHEN SHOULD WE USE ANTIDEPRESSANT MEDICATIONS IN CHILDREN?

Antidepressant medication may not be considered as a first-line treatment in children; psychotherapeutic treatments should always be preferentially used. At this age, the efficacy of SSRI is regarded as low to moderate for depression, but moderate to high for Obsessive Compulsive Disorder (OCD) and anxiety disorders. When an antidepressant medication is prescribed, a SSRI should always be used first. In particular, fluoxetine is the most studied SSRI and the only medication who received approval by the French regulatory authority. Sertraline and fluvoxamine which have been approved for OCD should preferentially be used for that purpose. During the first 4 weeks, clinicians should actively monitor the onset of side effects, especially mood swings and suicidal behavior. The onset or increase of suicidal thoughts during SSRI treatment would concern about 1 out of 100 young patients treated. This risk is maximal during the first four weeks following the introduction of the SSRI and should progressively decrease after one month. When used in children, antidepressant medication can only be used in association with psychotherapeutic treatments and psychosocial interventions targeting the maintaining factors perpetuating the cycle of affective symptoms.

## MOTS-CLÉS

antidépresseurs, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), enfants, TOC, trouble obsessionnel compulsif, trouble anxieux, trouble dépressif

## KEYWORDS

antidepressant, selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI, children, OCD, obsessive compulsive disorder, anxiety disorders, depression

# ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES MÉDICAMENTEUSES EN PÉDOPSYCHIATRIE

## RÉFÉRENCES

1. Costello EJ, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:1263-71.
2. World Health Organization. *World Health Organization: Suicide Prevention (SUPRE)*. Geneva: World Health Organization, 2008.
3. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881-90.
4. Cohen D, Consoli A, Bodeau N, et al. Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:39-47.
5. Acquaviva E, Peyre H, Falissard B. Panorama de la prescription et de la consommation des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent en France. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2012;60:77-85.
6. Cohen D. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned? *Psychother Psychosom* 2007;76:5-14.
7. Benarous X, Cravero C, Cohen D. Prescription d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents. *EMC - Psychiatrie/Pédopsychiatrie*. 37-209-A-30: Elsevier Masson, 2018.
8. Offidani E, Fava GA, Tomba E, Baldessarini RJ. Excessive mood elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2013;82:132-41.