

## **Usage et mésusage des médicaments psychotropes : les antipsychotiques, nouvelle panacée pour les troubles psychiatriques ?**

MOTS-CLÉS : TROUBLES PSYCHOTIQUES/TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX. PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

### *Use and misuse of antipsychotic drugs: are antipsychotic drugs the new panacea for psychiatric disorders ?*

KEY-WORDS: PSYCHOTIC DISORDERS/DRUG THERAPY. PHARMACOEPIDEMIOLOGY

Hélène VERDOUX\*, Elodie PAMBRUN, Marie TOURNIER, Bernard BEGAUD

**Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

### **RÉSUMÉ**

*Au cours de ces dernières décennies, l'accroissement progressif de la population exposée aux molécules antipsychotiques (ou neuroleptiques) est devenu un problème de santé publique dans les pays industrialisés. La prescription de ces molécules était initialement restreinte aux pathologies psychiatriques les plus sévères, notamment du fait leurs effets secondaires neurologiques. La mise sur le marché de nouvelles molécules ayant une meilleure tolérance neurologique, et commercialisées dans de nouvelles indications, a contribué à cet élargissement. Celui-ci est particulièrement notable chez les enfants et les adolescents, où ces molécules sont souvent prescrites hors indication. Cette banalisation des prescriptions d'antipsychotiques est préoccupante au regard du profil de tolérance des antipsychotiques de seconde génération. Ainsi, ces nouvelles molécules, dont l'efficacité est comparable aux antipsychotiques de première génération, exposent les usagers à des risques métaboliques et vasculaires. De plus, les risques liés à l'exposition chez les enfants et adolescents dont le cerveau est en développement ne sont pas connus. Des études pharmaco-épidémiologiques sont donc indispensables pour mieux évaluer la balance bénéfique/risque de ces molécules en conditions réelles de prescription.*

### **SUMMARY**

*Over the last decades, the rising rate of persons exposed to antipsychotics in the general population of developed countries became a growing public health concern. The prescription of first-generation antipsychotics was initially restricted to the more severe psychiatric diseases as a consequence of the neurologic side effects of these molecules. The introduction of second-generation antipsychotics, with comparable effectiveness to that of first-generation antipsychotics, but with better neurological tolerance, contributed to the extension of licensed indications and to the rise in antipsychotic prescriptions. Such a rise is especially dramatic among youths, and even more so because of the increasing proportion of off-label prescriptions. The feeling of innocuousness leading to rising prescription rates of second-generation antipsychotics is misleading considering the metabolic and vascular adverse effects of these drugs. This issue is especially worrying in children and adolescents as the impact of antipsychotics on a developing brain is unknown. - Pharmacoepidemiological studies are required to better assess the benefit/risk ratio of these molecules in naturalistic conditions.*

\* Université de Bordeaux, INSERM 1219 Bordeaux Population Health, équipe Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations, Case 121, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux.

E-mail : hverdoux@ch-perrens.fr

Tirés à part : Professeur Hélène VERDOUX, même adresse

Article reçu le 5 février 2016, accepté le 21 mars 2016

## INTRODUCTION

La mise en évidence en 1952 des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine par Jean Delay et Pierre Deniker est l'une des pierres angulaires marquant l'avènement de la psychopharmacologie contemporaine [1]. Du fait des effets secondaires neurologiques des neuroleptiques, leur cible thérapeutique est restée initialement circonscrite aux pathologies psychiatriques sévères, telles que la schizophrénie. Dans les années quatre-vingt-dix, ont été mises sur le marché de nouvelles molécules dites « antipsychotiques atypiques » ou « antipsychotiques de seconde génération » (ASGs), caractérisées par un meilleur profil de tolérance neurologique comparativement aux neuroleptiques « conventionnels » ou « antipsychotiques de première génération » (APGs). Ce meilleur profil de tolérance, et l'obtention de nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les ASGs, ont progressivement modifié les représentations et les pratiques de prescription des antipsychotiques.

L'objectif de cette communication est de synthétiser les données pharmaco-épidémiologiques concernant les nouvelles modalités d'usage des médicaments antipsychotiques, notamment dans la population des enfants et adolescents, et les enjeux de santé publique liés à ces modifications de pratique.

## LES ANTIPSYCHOTIQUES, MÉDICAMENTS EFFICACES, MAIS MÉDICAMENTS À RISQUE

### Cibles thérapeutiques des antipsychotiques

Pour mémoire, les APGs aussi bien que les ASGs sont des classes pharmacologiques hétérogènes, regroupant des molécules ayant des caractéristiques biochimiques et des profils d'action neurobiologiques relativement différents. Parmi les APGs les plus prescrits, si l'on exclut les neuroleptiques à visée exclusivement sédatrice tels que la cyamémazine, on peut citer des molécules telles que l'halopéridol ou le clopenthixol. Six ASGs sont actuellement commercialisés en France : amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine et rispéridone.

Les différences en termes de balance bénéfice-risque entre APGs et les ASGs concernent essentiellement leurs profils de tolérance. En effet, l'efficacité des nouvelles molécules sur les symptômes psychotiques (idées délirantes, hallucinations) est comparable à celle des neuroleptiques plus anciens [2]; la seule exception concerne un ASGs indiqué dans la schizophrénie résistante, la clozapine qui ne sera pas évoquée ici, et dont la prescription reste à l'inverse (trop) confidentielle [3].

Hormis leur efficacité antipsychotique au sens strict du terme, ces molécules sont également efficaces sur les symptômes thymiques. L'effet antimaniaque était déjà listé dans les premiers critères définissant la classe pharmacologique des neuroleptiques [1]. Les APGs étaient à ce titre largement utilisés dans cette indication en traitement adjuvant des traitements thymorégulateurs « conventionnels » (lithium et anticonvulsivants) chez les patients présentant un trouble bipolaire

[4]. L'arrivée des ASGs a progressivement fait basculer les antipsychotiques du niveau de molécules adjuvantes à celui de molécules « thymorégulatrices » [5]. L'obtention d'AMM dans le traitement du trouble bipolaire a permis aux laboratoires pharmaceutiques de développer des stratégies promotionnelles visant à positionner les ASGs au même niveau que les thymorégulateurs « historiques ». Ces stratégies ont ensuite été validées par certaines recommandations internationales préconisant l'utilisation d'ASGs en première ligne dans le traitement curatif aussi bien que dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire.

De nombreux APGs ont une AMM chez l'enfant et l'adolescent, dès l'âge de 3 ans pour plusieurs molécules, et le plus souvent dans des indications à type de troubles graves du comportement (Tableau I). Les ASGs ont des indications plus ciblées sur les troubles psychiatriques sévères débutant à l'adolescence, à l'exception de la rispéridone qui peut être prescrite dès 5 ans dans les troubles du comportement associés au retard mental.

### **Risques liés à l'exposition aux antipsychotiques**

Très rapidement après la mise sur le marché des ASGs, il est apparu que leur profil bénéfice-risque n'était pas aussi favorable qu'initialement annoncé. Les données de pharmacovigilance et les études pharmaco-épidémiologique ont montré que l'exposition aux ASGs est associée à une augmentation du risque de troubles métaboliques (prise de poids, diabète insulino-dépendant, dyslipidémies)[6, 7]. Ces effets secondaires métaboliques contribuent à accroître la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire des personnes souffrant de troubles psychiatriques sévères, et à réduire leur espérance de vie, déjà nettement inférieure à celle de la population générale [8].

Ces effets secondaires métaboliques sont particulièrement marqués et préoccupants chez les enfants et adolescents. Ainsi, une étude conduite sur la cohorte *Second-Generation Antipsychotic Treatment Indications, Effectiveness and Tolerability in Youth (SATIETY)*, incluant des enfants et adolescents âgés de 4 à 19 ans, a mis en évidence que la prise de poids induite par certaines molécules ASGs atteignait 8,5 kg en moyenne au terme de 12 semaines de traitement, associée à des perturbations des paramètres biologiques métaboliques [9]. Une méta-analyse des études explorant l'incidence du diabète non insulino-dépendant chez les enfants exposés aux antipsychotiques a récemment montré que le taux d'incidence était multiplié par 3 chez les jeunes (0-24 ans) exposés par rapport aux témoins non psychiatriques et par 1,8 par rapport aux témoins psychiatriques. Le risque de DNID était plus élevé en cas d'exposition aux ASG (notamment à l'olanzapine) et en cas de prescription prolongée [10].

L'autre question soulevée par l'utilisation des antipsychotiques chez les enfants et adolescents est que l'on ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée concernant l'impact à court et long terme de ces molécules sur un cerveau en développement. Pour mémoire, plusieurs études, conduites sur des populations adultes de patients, suggèrent que les antipsychotiques pourraient avoir des effets neurotoxiques lors d'exposition cumulée, identifiables en imagerie cérébrale par une perte de substance grise [11].

### **Une marge thérapeutique relativement étroite**

Pour synthétiser l'état actuel des connaissances sur le rapport bénéfice/risque des antipsychotiques, ces molécules constituent à l'heure actuelle la seule alternative thérapeutique dans le traitement des troubles psychotiques, et sont donc recommandées en première intention

dans ces troubles, en privilégiant celles ayant le meilleur profil de tolérance pour un individu donné. Dans les indications où leur supériorité n'a pas été démontrée par rapport à d'autres traitements médicamenteux ou non, les risques induits par l'exposition aux antipsychotiques doivent être pris en compte dans la décision de prescrire ces molécules.

## **ETUDES D'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES EN POPULATION GÉNÉRALE**

### **Méthodologie des études**

Les premiers ASGs ont été mis sur le marché en Europe, aux USA, Canada et Australie en 1993-1995 pour la rispéridone et en 1996-1997 pour l'olanzapine. Les études publiées après 2000 permettent donc d'évaluer les variations d'usage des antipsychotiques après l'introduction de ces molécules. Les études reposent sur des données collectées dans les bases de données des caisses d'assurance maladie publiques ou privées, ou à partir d'enquêtes auprès d'échantillon représentatifs de prescripteurs (par exemple *Ambulatory Medical Care Survey* aux USA ou *General Practice Research Database (GPRD)* au Royaume-Uni) [12].

### **Dans la population totale**

Quelles que soient leurs différences méthodologiques, les études montrent de manière quasiment constante et reproductible une augmentation de la fréquence des prescriptions d'antipsychotiques dans la population générale. Cette augmentation est exclusivement liée à une augmentation des prescriptions des ASGs, la fréquence des prescriptions d'APGs restant stable ou décroissant discrètement [12].

Ainsi, aux USA, la fréquence des consultations avec au moins une prescription d'antipsychotique est passée de 3,3% en 1993-1998 à 6,2% en 2005-2009 chez les adultes [13]. En France, nous avons réalisé une étude sur les montants remboursés par l'assurance maladie pour les antipsychotiques au cours de la période 2002-2007 [14]. L'augmentation notable des montants remboursés des ASGs (+80,6% avec > 300 000 Keuros en 2007) était associée à une discrète diminution des montants remboursés des APGs (-11,7% avec 60 000 Keuros en 2007). Sur la période 2007-2013, les données issues de l'assurance maladie montrent que la prévalence d'utilisation est restée globalement stable, avec une diminution de -14 % des fréquences de prescription pour les APGs (14,9 à 12,8 ‰) et augmentation de +28,4 % des ASGs (8,8 à 11,3 ‰)[15]. En 2013, la fréquence d'utilisation des antipsychotiques était estimée à 20,5 ‰, soit 1,2 millions d'utilisateurs.

### **Chez les enfants et les adolescents**

Une augmentation des prescriptions d'antipsychotiques chez les enfants et les adolescents est mise en évidence dans la plupart des pays industrialisés depuis la mise sur le marché des ASGs, avec cependant des variations d'un pays à l'autre, les taux d'exposition étant ainsi nettement plus élevés aux USA que dans les pays européens [16]. Une autre différence notable est le fait que les APGs ne sont quasiment plus prescrits chez les jeunes aux USA [13], contrairement aux pays

européens où ils restent largement utilisés [17-19]. Dans tous les pays développés, la molécule la plus prescrite est la rispéridone [13, 17, 20].

Aux USA, la fréquence des consultations avec au moins une prescription d'antipsychotique, estimée à partir de la *National Ambulatory Medical Care Survey*, est passée de 0,2% en 1993-1998 à 1,8% en 2005-2009 chez les enfants et de 0,8% à 3,4% chez les adolescents au cours de la même période [13]. Une étude a été conduite aux USA sous l'égide de la *Food and Drug Administration* (FDA) [21], à partir de données collectée par un réseau de 59 000 pharmacies sur les délivrances médicamenteuses chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans. Entre 2004 et 2008, l'usage d'ASGs a augmenté de 22%, avec des évolutions différentes selon les tranches d'âge : -51% chez les 0-2 ans, +3% chez les 3-6 ans ; +21% chez les 7-12 ans ; +25% chez les 13-17 ans.

En France, nous avons estimé à partir des données de l'assurance maladie 2006-20013 que la probabilité d'exposition chez les jeunes âgés de 0 à 25 ans diminuait de 3,1 à 2,6 ‰ pour les APGs et augmentait de 2,7 à 3,4 ‰ pour les ASGs [22]. Cette augmentation concernait toutes les tranches d'âge, y compris les très jeunes enfants âgés de moins de 5 ans. Les taux d'exposition étaient par classe d'âge étaient comparable à ceux observés en Allemagne sur la même période, (2005-2012) [19] : 4,3 pour mille chez les jeunes allemands âgés de 10 à 14 ans vs. 4,7 pour 1000 chez les jeunes français et 5,4 pour mille chez les jeunes allemands âgés de 15 à 19 ans vs 7,8 pour 1,000 chez les jeunes français.

Chez les enfants français âgés de moins de 10 ans, la probabilité d'être traité par antipsychotiques était d'autant plus élevée que la densité de psychiatres libéraux était faible dans le département de résidence. Ce dernier résultat est probablement explicable par l'influence des modèles psychanalytiques sur les pratiques des pédo-psychiatres français, entraînant un moindre recours aux traitements psychotropes chez les enfants, comparativement aux pratiques basées sur des modèles médicaux des troubles psychiatriques.

## **AUGMENTATION DES PRESCRIPTIONS D'ANTIPSYCHOTIQUES: QUELS FACTEURS EXPLICATIFS ?**

L'augmentation des prescriptions d'une classe médicamenteuse peut être expliquée par différents mécanismes. Il peut s'agir d'une augmentation des prescriptions pour les troubles entrant dans le cadre de l'AMM, d'un élargissement des frontières diagnostiques des troubles entrant dans le cadre de l'AMM, ou d'une augmentation des prescriptions hors-AMM. Une combinaison de ces différents mécanismes est probablement en œuvre pour les antipsychotiques.

### **Prescriptions dans le cadre des AMMs**

Si l'on considère tout d'abord les prescriptions entrant dans le cadre des AMM, il est peu probable que la fréquence augmentée d'usage des antipsychotiques soit imputable à une augmentation des prescriptions dans l'indication schizophrénie et autres troubles psychotiques, le nombre de personnes souffrant de ces troubles étant stable dans la population générale. Le principal facteur explicatif est donc lié à l'obtention d'extension des AMM au traitement du trouble bipolaire. La population cible devenant plus large, le nombre des prescriptions augmente.

## Prescriptions hors AMMs

Les prescriptions hors-AMM sont mises en évidence dans toutes les classes d'âge. Dans les bases de données où les informations diagnostiques sont disponibles, les antipsychotiques sont le plus souvent prescrits dans des indications autres que les troubles psychotiques, en particulier les troubles anxieux, les troubles de l'humeur et les démences. Ainsi, au Royaume-Uni moins d'une prescription sur 10 d'antipsychotique avait pour indication un trouble psychotique [23]. Linden et Thiels [24] soulignent que « d'un point de vue pharmaco-épidémiologique, les neuroleptiques sont d'avantage des médicaments anxiolytiques ou hypnotiques que des médicaments antipsychotiques ».

Chez les enfants et adolescents, la majorité des prescriptions d'antipsychotiques se font, soit en l'absence d'AMM dans cette classe d'âge et ce même si les AMM existent pour les troubles correspondant chez l'adulte (comme c'est par exemple le cas pour les troubles bipolaires), soit en l'absence totale d'AMM y compris chez l'adulte (comme par exemple pour le Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité, TDAH). Une étude réalisée par la FDA [21] sur des données collectées chez plus de 3000 prescripteurs (Tableau II) montre qu'à partir de 3 ans, le diagnostic le plus fréquent chez les usagers d'antipsychotique est celui de trouble de l'humeur épisodique (incluant notamment les troubles bipolaires), suivi par le syndrome hyperkinétique (incluant notamment le TDAH). Les indications « trouble psychotique » représentent une proportion très réduite des prescriptions.

La fréquence croissante des prescriptions d'antipsychotiques dans le TDAH est également étayée par l'augmentation des coprescriptions antipsychotique-psychostimulant observée notamment dans les pays anglo-saxons. Par exemple, une étude conduite au Canada a montré que la coprescription de méthylphénidate chez les jeunes âgés de moins de 18 ans traités par antipsychotique a augmenté de 16% en 1999 à 45% en 2008 [20]. En France, cette coprescription reste confidentielle (< 5%) [22]. Cette fréquence très faible est le reflet des taux d'utilisation très bas du méthylphénidate en France y compris comparé à d'autres pays européens (1,8 pour 1000 jeunes âgés de 6 à 18 ans en France [25] vs 12 pour 1000 aux Pays-Bas [26] et 14 pour 1000 en Allemagne [27]). Le fait que les modèles psychanalytiques conservent une place prépondérante en psychiatrie de l'enfant en France est probablement à l'origine de ces différences.

L'augmentation des prescriptions hors AMM des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent fait actuellement l'objet d'alertes lancées par les agences de sécurité sanitaires. Ainsi, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a adressé en mars 2016 une lettre aux professionnels de santé rappelant les indications de l'aripiprazole, à la suite de l'identification d'une utilisation hors-AMM de l'aripiprazole dans les troubles autistiques, en particulier chez l'adolescent. Une mention a également été faite dans cette lettre sur le risque d'apparition d'idées suicidaires chez les enfants et adolescent traités par cette molécule, notamment à l'initiation du traitement. A noter que les données pharmaco-épidémiologiques et de pharmaco-vigilance actuellement disponible ne permettent toutefois pas de différencier si ces idéations suicidaires sont imputables au traitement ou à la pathologie traitée.

## CONCLUSION

Le phénomène actuellement observé d'élargissement des indications des antipsychotiques reproduit à un degré moindre les modifications de prescription observées après l'introduction des antidépresseurs inhibiteurs sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS). Ces molécules avaient également un meilleur profil de tolérance (ou tout au moins avec un profil de tolérance différent) que les antidépresseurs tricycliques. L'augmentation spectaculaire des prescriptions d'antidépresseurs qui a suivi la mise sur le marché des ISRS a été en partie liée à une augmentation des prescriptions hors indication chez des personnes ne présentant pas de trouble psychiatrique avéré [28]. Une augmentation des prescriptions a aussi été observée chez les enfants et adolescents après l'introduction des ISRS, qui n'a été freiné qu'après que les agences de sécurité sanitaires aient lancé des alertes sur le risque suicidaire associé à l'usage de ces molécules dans ces classes d'âge.

A travers l'exemple ancien des antidépresseurs, et plus récent des antipsychotiques (pour ne pas citer d'autres classes pharmacologiques telles que les psychostimulants), la plus grande vigilance est donc de mise quand de nouvelles molécules psychotropes sont mises sur le marché, ou commercialisées dans de nouvelles indications. Un phénomène paradoxal est souvent observé, à savoir que les risques liés à l'usage des nouvelles molécules sont minimisés, et leur prescription banalisée; en miroir, pour les molécules plus anciennes, dont l'efficacité bien démontrée et les coûts nettement inférieurs, les risques (toujours existants), sont perçus comme rédhibitoires même s'ils sont bien documentés et relativement bien maîtrisés. Dans le champ des troubles psychiatriques, l'exemple le plus frappant de ce phénomène est la prescription de lithium (de plus en plus) confidentielle dans les troubles de l'humeur bipolaire, alors qu'il s'agit du traitement dont l'efficacité est à ce jour le mieux documentée.

Au vu de la fréquence d'exposition aux psychotropes en population générale [29], il faut donc espérer que les avancées de la recherche en psychopharmacologie permettront à terme des prescriptions individualisées basées sur des profils physiopathologiques, et non plus sur des stratégies marketing. Du fait des incertitudes concernant les frontières nosographiques des troubles psychiatriques, les pratiques de prescription des médicaments psychotropes sont en effet particulièrement exposées à des dérives de type « *disease mongering* » (mal traduit en français par création de maladie) [30]. Dans l'attente de ces avancées, le développement de la recherche pharmaco-épidémiologique sur les médicaments psychotropes est indispensable pour permettre l'évaluation de la balance bénéfice/risque de ces molécules en conditions réelles de prescription.

## RÉFÉRENCES

- [1] Delay J, Deniker P. 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. Comptes-rendus du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française. Paris, Masson 1952: 497-502.
- [2] Leucht S, Corves C, Arbter D, *et al.* Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
- [3] Verdoux H, Pambrun E. Clozapine use pattern in persons with and without treatment for Parkinson's disease in real-world conditions: a naturalistic study in a community-based sample. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 487-97.
- [4] Verdoux H, Gonzales B, Takei N, *et al.* A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. *J. Aff. Dis.* 1996; 38: 81-7.
- [5] Verdoux H (sous la direction de). Les médicaments thymorégulateurs. Collection Psychiatrie. Médecine-Sciences Lavoisier. Paris. 2014, 277 pages.
- [6] Tournier M, Begaud B, Cougnard A, *et al.* Influence of the drug exposure definition on the assessment of the antipsychotic metabolic impact in patients initially treated with mood-stabilizers. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 189-96.
- [7] Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, *et al.* Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325: 243.
- [8] Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ* 2011; 343: d5422.
- [9] Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, *et al.* Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama* 2009; 302: 1765-73.
- [10] Galling B, Roldan A, Nielsen RE, *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 247-59.
- [11] Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, *et al.* Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 609-15.
- [12] Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 4-10.



- [13] Olfson M, Blanco C, Liu SM, *et al.* National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 1247-56.
- [14] Verdoux H, Tournier M. Trends in costs of antipsychotics in France. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 214-5.
- [15] DRUG-SAFE, Utilisation des neuroleptiques en France. Etude U. NL. 2015. Rapport d'étude pour l'ANSM. Université de Bordeaux, 2015.
- [16] Rani F, Murray ML, Byrne PJ, *et al.* Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2008; 121: 1002-9.
- [17] Clavenna A, Rossi E, Derosa M, *et al.* Use of psychotropic medications in Italian children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 339-47.
- [18] Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 717-21.
- [19] Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, *et al.* Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 25-34.
- [20] Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, *et al.* Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 52-8.
- [21] Governale L, Mehta H, Outpatient use of Atypical Antipsychotic Agents in the Pediatric Population Years 2004 -2008 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM193204.pdf>.
- [22] Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, *et al.* Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24: 1181-91.
- [23] Kaye JA, Bradbury, B. D., Jick, H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 569-75.
- [24] Linden M, Thiels C. Epidemiology of prescriptions for neuroleptic drugs: tranquilizers rather than antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 150-4.
- [25] Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F, *et al.* Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 311-7.
- [26] Faber A, de Jong-van den Berg LT, van den Berg PB, *et al.* Psychotropic co-medication among stimulant-treated children in The Netherlands. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 38-43.

- [27] Schmidt-Troschke S, Ostermann T, Melcher D, *et al.* The use of methylphenidate in children: analysis of prescription usage based in routine data of the statutory health insurance bodies concerning drug prescriptions. *Gesundheitswesen* 2004; 66: 387–92.
- [28] Grolleau A, Cougnard A, Bégaud B, *et al.* Congruence between diagnosis of recurrent major depressive disorder and psychotropic treatment in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 20-7.
- [29] Verdoux H, Bégaud B, Le bon usage des médicaments psychotropes. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé, in, 2006.
- [30] Moynihan R, Heath I, Henry D, *et al.* Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324: 886-91.

**Tableau I. Autorisation de mise sur le marché et indications des antipsychotiques chez les enfants et adolescents en France**

<b>Antipsychotiques de 1ère génération</b>		
	<b>Age seuil</b>	<b>Indications</b>
Chlorpromazine	≥ 3 ans	Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.
Cyamemazine	≥ 3 ans	Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.
Haloperidol	≥ 3 ans	Chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette. Troubles graves du comportement (agitation, automutilation, stéréotypie) notamment dans le cadre des syndromes autistiques.
Lévomepromazine	≥ 3 ans	Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.
Loxapine	≥ 15 ans	Etats psychotiques aigus. Etats psychotiques chroniques
Périciazine	≥ 3 ans	Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité
Pipamperone	≥ 5 ans	Etat d'agitation et d'agressivité au cours d'état psychotique aigu et chronique
Pimozide	≥ 6 ans	Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette. Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques.
Tiapride	≥ 3 ans	Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette.
Sulpiride	≥ 6 ans	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité. Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques
<b>Antipsychotiques de 2<sup>nde</sup> génération</b>		
Amisulpride	≥ 15 ans	Schizophrénie.
Aripiprazole	≥ 13 ans	Episode maniaque Tr bipolaire type I durée ≤ 12 semaines
	≥ 15 ans	Schizophrénie
Clozapine	≥ 16 ans	Schizophrénie résistante
Rispéridone	≥ 5 ans	Agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental durée ≤ 6 semaines

**Tableau II. Diagnostics associés à la prescription ambulatoire d’antipsychotiques de seconde génération chez les enfants et adolescents, enquête FDA 2004-288 [21]**

	Usage par tranche d’âge			
	(Milliers des prescription, % de la tranche d’âge)			
<b>Diagnostic CIM-9</b>	<b>0-2 ans</b>	<b>3-6 ans</b>	<b>7-12 ans</b>	<b>13-17 ans</b>
Schizophrénie	15 (35%)	14 (3%)	39 (2%)	234 (7%)
Problèmes mentaux et comportementaux	17 (40%)			
Syndrome hyperkinétique de l’enfant	7 (15%)	82 (15%)	315 (16%)	289 (9%)
Trouble émotionnel enfant/adolescent	4 (10%)	60 (11%)	184 (9%)	298 (9%)
Trouble de l’humeur épisodique		168 (31%)	662 (34%)	1078 (34%)
Trouble des conduites		79 (15%)	132 (7%)	228 (7%)
Trouble envahissant du développement		49 (9%)	230 (12%)	208 (7%)

FDA : Food and Drug Administration ; CIM : Classification Internationale des Maladies