

Année 2020/2021

N°

Thèse
Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Spécialité : Psychiatrie
Diplôme d'État
par

Thibaud PERROY

Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les enfants et adolescents,
en France et région Centre-Val de Loire :
Revue d'efficacité et analyse des données de la sécurité sociale de
2016 à 2019

Présentée et soutenue publiquement le 19 février 2021 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Frédérique BONNET-BRILHAULT, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Oliver BONNOT, Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine – Nantes

Dr Chrystèle BODIER, Pédopsychiatrie, PH, CHU – Tours

Directeur de thèse : Dr Chrystèle BODIER, Pédopsychiatrie, PH, CHU – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEU Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINTE-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien.....Chirurgie infantile
BRUNAUULT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DENIS Frédéric.....Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU CyrilleImmunologie
 IVANES FabricePhysiologie
 LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
 LEFORT BrunoPédiatrie
 LEGRAS Antoine.....Chirurgie thoracique
 LEMAIGNEN AdrienMaladies infectieuses
 MACHET Marie-ChristineAnatomie et cytologie pathologiques
 MOREL Baptiste.....Radiologie pédiatrique
 PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
 REROLLE Camille.....Médecine légale
 ROUMY JérômeBiophysique et médecine nucléaire
 SAUTENET BénédicteThérapeutique
 TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
 VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AQUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
 NICOGLOU AntoninePhilosophie – histoire des sciences et des techniques
 PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
 RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....Médecine Générale
 RUIZ Christophe.....Médecine Générale
 SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 CHALON SylvieDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 COURTY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
 DE ROCQUIGNY HuguesChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
 ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
 GOUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
 GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 MAZURIER FrédéricDirecteur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
 MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
 PAGET ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
 SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
 GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur Le Professeur Vincent CAMUS

Professeur des Universités de Psychiatrie – CHRU Tours

Recevez toute ma considération pour votre coordination du diplôme de Psychiatrie sur la région Centre-Val de Loire. J'ai été témoin en tant que représentant des internes de votre engagement, et de votre travail pour adapter notre parcours dans l'intérêt de notre épanouissement professionnel face aux contraintes politiques complexes.

Madame le Professeur Frédérique BONNET-BRILHAULT

Professeur des Universités de Physiologie – CHRU Tours

Je vous prie de croire en mon admiration pour votre dévotion, et vos enseignements dans le champ de la pédopsychiatrie, et des troubles du neurodéveloppement. Je garderais dans ma pratique vos approches structurées à partir d'une médecine basée sur l'évidence. J'ai été particulièrement sensible à votre compagnonnage lors de bilans pluridisciplinaires durant lesquels vous m'avez appris à mieux structurer les soins de patient en condition de handicap à travers leur autonomie, leur vie affective, et l'insertion socioprofessionnelle.

Monsieur le Professeur Oliver BONNOT

Professeur des Universités de Pédopsychiatrie – CHU Nantes

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à l'évaluation de mon travail de thèse. Je vous témoigne ma reconnaissance appuyée pour la coordination des enseignements de pédopsychiatrie et votre engagement dans l'amélioration de l'usage des psychotropes chez les enfants et adolescents en France. Je suis aussi sensible à votre ouverture d'esprit concernant l'usage du numérique dans les soins, et votre engagement à la présidence du Conseil National Universitaire.

Madame le Docteur Chrystèle BODIER

Pédopsychiatre et praticien hospitalier – CHRU Tours

Je te remercie encore de ta confiance pour avoir accepté de diriger ma thèse et d'avoir apporté ton regard de pédopsychiatre en exercice sur CMP. Je te témoigne ma considération la plus distinguée pour ton travail au service d'une médecine publique de qualité pour les enfants du secteur. C'est avec plaisir que je collaborerais avec toi prochainement pour poursuivre des prises en charge d'adolescents sur le département.

Remerciements

A ma famille,

Bastien mon frère merci infiniment pour ton soutien sans faille et ton éclairage intellectuel,

A ma mère pour son amour, son éducation, sa sensibilité, à qui je dois ma structure,

A mon père pour son amour, son soutien, à qui je dois mes passions et mon gout pour la vie,

Ghislain mon frère merci pour ta gentillesse et la joie que tu nous donne avec ta famille,

A mes amis de l'école primaire jusqu'au dernier diplôme,

Quentin pour notre amitié d'enfance, Chloé pour ton amitié depuis l'adolescence, Guillaume et Emilien pour notre trio en première année de médecine à Grenoble, Josselin mon colocataire et ami depuis mon externat, ...

Sophie et Sabrina mes premières collègues de promotion de psychiatrie et amies sur la région, puis Jeremy, Bastien, Justine, Matthieu, Priscilla, ...

Aux médecins et soignants présents sur mon parcours,

Du CHU de Grenoble Alpes, au CHRU de Tours, à la Clinique de Saumery,

Au docteur Fontaine pour sa confiance,

A moi,

Pour mon abnégation et ma ténacité.

Université de Tours
Faculté de médecine

Thèse pour le Doctorat de Médecine
Spécialité : Psychiatrie

PERROY Thibaud

Né le 3 juillet 1989 à PIERRELATTE (26)

**Portrait de l'usage des antidépresseurs chez les enfants et adolescents, en France et région Centre-Val de Loire :
Revue d'efficacité et analyse des données de la sécurité sociale de 2016 à 2019**

Présentée et soutenue publiquement le 19 février 2021 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Frédérique BONNET-BRILHAULT, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Oliver BONNOT, Pédiopsychiatrie, Faculté de Médecine – Nantes

Dr Chrystèle BODIER, Pédiopsychiatrie, PH, CHU – Tours

Directeur de thèse : Dr Chrystèle BODIER, Pédiopsychiatrie, PH, CHU – Tours

Résumé

Contexte : Les antidépresseurs ont fait l'objet de nombreux essais d'efficacité chez les enfants et adolescents pour donner suite aux inquiétudes d'effets indésirables psycho-comportementaux. Il apparaît dans les résultats publiés un gradient d'intérêt dans ces indications qui est jugé faible dans la dépression, modéré dans le TOC, et meilleur dans le trouble anxieux. Les molécules les plus sérotoninergiques comme la Sertraline présentent le meilleur service rendu dans le trouble anxieux et le trouble obsessionnel compulsif. La Fluoxétine est la seule molécule ayant démontré une efficacité significative dans la dépression. Les antidépresseurs tricycliques malgré leurs toxicités, gardent un intérêt en seconde intention dans le TOC sévère. Leurs usages se sont récemment restreints par le retrait de recommandations par la HAS en 2016 dans l'énurésie primaire. Les AMM ne reflètent pas nécessairement le rapport bénéfice-risque de ces molécules, ni même les usages et peuvent induire en erreur les prescripteurs sur le choix de la molécule.

Objectif : Après avoir passé en revue l'efficacité des traitements antidépresseurs chez l'enfant et adolescent, l'étude des données de la sécurité sociale issue du remboursement des délivrances en officine a pour objectif de décrire l'usage des antidépresseurs et son évolution récente dans cette population. Secondairement, l'objectif est de définir si ces données sont comparables en région Centre-Val de Loire à l'ensemble de la France.

Matériel et méthode : Cette étude descriptive repose sur l'analyse des données en accès libre de la sécurité sociale *Open Medic* entre 2014 et 2019. L'inclusion de notre étude concerne l'ensemble des bénéficiaires âgés de 0 à 19 ans en région Centre-Val de Loire et sur l'ensemble de la France. Les usages sont mesurés par les prévalences annuelles, les proportions des molécules choisies et les proportions des spécialités des différents médecins prescripteurs. L'ensemble de ces mesures est illustré de manière comparative pour l'année 2019.

Résultat : La **prévalence annuelle globale** de l'usage des antidépresseurs chez les 0-19 ans en 2019 en France est de 0,605% avec une augmentation de 21,9% sur 5 ans. Cette augmentation d'usage concerne principalement la classe des ISRS (+28%) et les filles (+ 29,5%) et semble s'accroître depuis 2017. Par rapport à l'ensemble de la France, l'évolution en région Centre-Val de Loire suit les mêmes tendances avec une prévalence en 2019 de 0,607%. Cependant la prévalence annuelle de l'usage des antidépresseurs tricycliques y est plus importante de manière constante (0,15% contre 0,12%).

La **répartition des molécules** en nombre de consommant annuelle en France en 2019 montre que la Sertraline est la molécule ayant fait l'objet de la plus grande part d'introduction thérapeutique (24%), suivie de l'Amitriptyline (14,5%), puis de la Fluoxétine (14%). Néanmoins, en nombre moyen de boîtes consommées annuellement par patient il y a une différence importante entre la Sertraline (11,7) et l'Amitriptyline (2,7). Par rapport à l'ensemble de la France, les proportions des molécules les plus prescrites sont globalement similaires à l'exception de l'Amitriptyline qui est plus fréquemment instaurée en région Centre-Val de Loire (19,6%) par rapport à l'ensemble de la France (14,5%).

La **répartition des médecins spécialistes prescripteurs** en fonction des molécules choisies montre que l'Escitalopram et la Paroxétine sont majoritairement prescrits par des médecins généralistes libéraux (58,8% et 47,6%). La Sertraline et la Fluoxétine présentent une part de prescripteurs psychiatres libéraux relativement plus importante que pour les autres molécules.

Conclusion : Notre étude démontre une prévalence annuelle d'usage des antidépresseurs de 0,60% chez les enfants et adolescents, en France, qui augmente de manière modérée entre 2016 et 2019. Cette augmentation concerne principalement les ISRS, et les filles. La prévalence globale et les tendances d'évolutions sont similaires en France et en région Centre-Val de Loire. Cependant, on retrouve une différence dans la proportion d'instauration des antidépresseurs tricycliques dont l'Amitriptyline qui sont significativement plus importante en région Centre-Val de Loire. Les médecins généralistes libéraux sont les principaux prescripteurs chez les enfants et adolescents de l'Escitalopram et de la Paroxétine, tandis que les psychiatres libéraux participent relativement plus fréquemment à la prescription adaptée de la Sertraline, et de la Fluoxétine. Par ailleurs, l'Amitriptyline fait l'objet d'un usage encore courant chez les individus âgés de 0 à 19 ans qui paraît peu justifié au vu du récent retrait de recommandation d'usage, et des données de la littérature.

Use of antidepressants in children and adolescents in France and the Centre-Val de Loire region: review of effectiveness and analysis of social security data from 2016 to 2019

Background: Antidepressants have been extensively tested for effectiveness in children and adolescents to address concerns about psycho-behavioural adverse effects. Published results show a gradient of interest in these indications that is considered low in depression, moderate in OCD, and better in anxiety disorder. The most serotonergic molecules such as Sertraline provide the best service in anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. Fluoxetine is the only molecule that has demonstrated significant efficacy in depression. Tricyclic antidepressants, despite their toxicities, remain of second-line interest in severe OCD. Their use has recently been restricted by the withdrawal of HAS recommendations in 2016 in primary enuresis. The MAs do not necessarily reflect the benefit-risk ratio of these molecules, or even their uses, and may mislead prescribers on the choice of molecule.

Objective: After reviewing the efficacy of antidepressant treatments in children and adolescents, the study of social security data from the reimbursement of dispensing prescriptions aims to describe the use of antidepressants and its recent evolution in this population. Secondly, the objective is to define whether these data are comparable in the Centre-Val de Loire region to those for the whole of France.

Material and method: This descriptive study is based on the analysis of *Open Medic* social security open access data between 2014 and 2019. The inclusion of our study concerns all beneficiaries aged 0 to 19 years in the Centre-Val de Loire region and throughout France. Usage is measured by annual prevalence, proportions of molecules selected and proportions of specialties of the different prescribing physicians. All of these measurements are shown in a comparative manner for the year 2019.

Result: The overall annual prevalence of antidepressant use among individuals aged 0 to 19 years in 2019 in France is 0.605% with an increase of 21.9% over 5 years. This increase in use mainly concerns the class of SSRIs (+28%) and girls (+29.5%) and seems to increase since 2017. Compared to France as a whole, the evolution in the Centre-Val de Loire region follows the same trends with a prevalence in 2019 of 0.607%. However, the annual prevalence of tricyclic antidepressant use is consistently higher (0.15% versus 0.12%). The distribution of molecules by number of annual users in France in 2019 shows that Sertraline is the molecule with the highest proportion of therapeutic introduction (24%), followed by Amitriptyline (14.5%), then Fluoxetine (14%). Nevertheless, in terms of the average number of boxes consumed annually per patient, there is a significant difference between Sertraline (11.7) and Amitriptyline (2.7). Compared to the whole of France, the proportions of the most prescribed molecules are globally similar except for Amitriptyline which is more frequently introduced in the Centre-Val de Loire region (19.6%) compared to the whole of France (14.5%). The distribution of prescribing specialists according to the selected molecules shows that Escitalopram and Paroxetine are mostly prescribed by private general practitioners (58.8% and 47.6%). Sertraline and Fluoxetine have a relatively higher proportion of private psychiatric prescribers than the other molecules.

Conclusion: Our study shows an annual prevalence of antidepressant use of 0.60% in children and adolescents in France, which increases moderately between 2016 and 2019. This increase mainly concerns SSRIs and girls. The overall prevalence and trends are similar in France and in the Centre-Val de Loire region. However, there is a difference in the proportion of initiation of tricyclic antidepressants, including Amitriptyline, which are significantly higher in the Centre-Val de Loire region. Private general practitioners are the main prescribers of Escitalopram and Paroxetine for children and adolescents, while private psychiatrists are relatively more frequently involved in the adapted prescription of Sertraline and Fluoxetine. Furthermore, Amitriptyline is still commonly used in individuals aged 0 to 19 years, which seems little justified in view of the recent withdrawal of recommendations for use, and the data in the literature.

Table des matières

Introduction	16
I. Revue d'efficacité et de tolérance par indication	18
A. Épisode dépressif de l'enfant et adolescent	
B. Troubles anxieux	
C. Troubles obsessionnels compulsifs	
D. Autres indications	
II. Données préalables	29
A. Molécules autorisées en France	
B. Données épidémiologiques	
III. Matériel et méthode	34
IV. Résultat.	36
A. Les prévalences annuelles	
B. La répartition des molécules	
C. La répartition des médecins spécialistes prescripteurs	
V. Discussion	45
Conclusion	49
Bibliographie	51

Glossaire

AD :	Antidépresseur
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ATC :	Antidépresseur Tricyclique
ATC :	Nomenclature Anatomique Thérapeutique et Chimique
CMU :	Couverture Maladie Universelle
EDM :	Épisode Dépressif Majeur
IMAO :	Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
INSEE :	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM :	Institut National de la Santé et de la Recherche Médical
IRSNa :	Inhibiteur Mixte de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS :	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
OMS :	Organisation Mondial de la Santé
SNIIRAM :	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
TOC :	Trouble Obsessionnel Compulsif
TSPT :	Trouble du Stress Post-Traumatique

Introduction

Les antidépresseurs (AD) sont une famille de médicaments initialement développés pour le traitement des états dépressifs caractérisés sévères. Depuis la théorie monoaminergique de la dépression, ils sont utilisés pour moduler la concentration synaptique en sérotonine et/ou noradrénaline, elle-même régulatrice de l'action dopaminergique corticale et sous-corticale (1). Plus récemment leurs rôles sur la neuroplasticité cellulaire de l'hippocampe dans la dépression ont fait l'objet d'une attention particulière par les chercheurs (2). Les principales classes d'antidépresseurs sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs mixtes de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les tricycliques (ATC), et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Leurs utilisations se sont progressivement élargies, non seulement aux troubles de l'humeur, mais aussi aux troubles anxieux, aux troubles obsessionnels compulsifs, aux troubles alimentaires ou encore à l'énurésie et à certaines douleurs chroniques.

En pédopsychiatrie, ils sont également utilisés dans plusieurs troubles. Leurs validités scientifiques et administratives ont dû faire l'objet d'études et de recommandations spécifiques pour faire évoluer les pratiques de prescriptions, comme en 2008 avec la publication par l'Afssaps d'une mise au point concernant l'usage des antidépresseurs dans la dépression de l'enfant et de l'adolescent (3). Cette mise au point éclairait les prescripteurs notamment sur l'inefficacité des molécules tricycliques chez les jeunes, ainsi que de leurs effets iatrogéniques. Les études cliniques concernant spécifiquement cette population ont dû s'affranchir d'un certain nombre d'obstacles, comme la spécificité de la clinique, la force de l'effet placebo, ainsi que le risque toutes choses étant égales par ailleurs de comportements suicidaires du sujet jeune par rapport à l'adulte (4). Dans les différentes indications que sont l'épisode dépressif majeur, le trouble anxieux et le trouble obsessionnel compulsif, les profils d'efficacité, les effets indésirables, et les choix des molécules de référence diffèrent (5).

Les dernières études pharmaco épidémiologiques réalisées en France chez les enfants et adolescents décrivent un usage des antidépresseurs relativement modéré par rapport aux autres pays occidentaux et en légère augmentation. Les prévalences annuelles mesurées à l'aide d'échantillons représentatifs chez les individus âgés de 6 à 17 ans en 2016 sont de 0,53% pour l'estimation globale, de 0,43% chez les garçons et de 0,64% chez les filles. Entre 2009 et 2016 l'usage des ISRS était en augmentation à l'inverse de celui des ATC, témoignant d'une efficacité des campagnes d'information destinées aux prescripteurs (6).

Après avoir passé en revue l'efficacité des molécules antidépressives dans leurs principales indications chez l'enfant et adolescent, nous analyserons les pratiques de prescription en France entre 2014 et 2019 afin de déterminer si l'évolution des tendances est similaire à la dernière étude de pharmaco épidémiologie, si elles correspondent aux données de la littérature scientifique, et si les données sont comparables en Région Centre-Val de Loire à l'ensemble de la France. L'ensemble de ces analyses tenteront de répondre à la question suivante :

Prescrivons-nous de manière efficace les antidépresseurs chez les enfants et adolescents en France quelle que soit la nature du prescripteur, et du territoire de vie ?

I. Revue d'efficacité et de tolérance par indication

A. Épisode dépressif de l'enfant et adolescent :

Epidémiologie :

Parmi les troubles psychiatriques en pédopsychiatrie, l'épisode dépressif majeur (EDM) selon les critères DSM se situe à un âge moyen de 14,7 ans chez les filles et 15,9 ans chez les garçons (7). L'étude de l'équipe du Dr Lewinsohn malgré son ancienneté permet de comprendre que plus l'épisode apparaît précocement (avant 15 ans), plus il est corrélé à une durée de l'épisode long. Dans son étude, la durée moyenne de l'épisode est mesurée à 24,8 semaines pour une médiane de 8 semaines. Ces données soulignent le caractère épisodique, et spontanément résolutif du trouble. Une méta-analyse de 2006 estime sa prévalence à 5,6% chez les 13-18 ans (8). Il s'agit donc d'un trouble fréquent à l'adolescence. Les critères cliniques recouvrent celui de l'adulte, à savoir une durée et une persistance des symptômes de plus de 2 semaines, avec un ensemble de signes cliniques en plus de l'humeur triste et de la perte de plaisir. Néanmoins les modes d'expression diffèrent de l'adulte. Une attention doit être portée sur l'irritabilité, les attitudes revendicatrices et d'oppositions, ou les préoccupations morbides. Au-delà du désinvestissement scolaire, la perte d'intérêt pour les jeux et le lien avec les pairs doit alarmer. Les menaces ou tentatives de fugues, les comportements suicidaires sont à prendre au sérieux, surtout s'ils marquent une rupture avec l'état antérieur (9).

Efficacité de la pharmacothérapie :

Les profils d'efficacité des antidépresseurs sur la dépression de l'enfant et de l'adolescent ont fait l'objet de nombreux essais cliniques randomisés depuis les années 2000 à la suite d'alertes portant sur le risque d'effets indésirables psychocomportementaux. L'augmentation de la suicidalité (tentatives de suicide ou idéations) pouvant être mesurée jusqu'à un facteur 1,8 par rapport au placebo, la Food and Drug administration a imposé un label « black box » sur les emballages (10). Ces alertes ont amené à questionner le rapport bénéfice/risque de ces traitements chez les sujets jeunes. Les antidépresseurs tricycliques comme la Clomipramine (ex

Anafranil®), ont une efficacité bien établie chez l'adulte et n'ont pas démontré d'efficacité en population adolescente (11).

Une large méta-analyse réalisée en réseau a été parue dans *The Lancet* en 2016, retenant 34 essais cliniques dans le monde, sur une population âgée de 9 à 18 ans (12). À partir d'une approche dite bayésienne, l'étude a comparé entre eux 14 antidépresseurs et un placebo sur l'amélioration des symptômes dépressifs et sur leurs tolérances. Cela a permis de hiérarchiser les molécules à partir des données issues des essais randomisés contre placebo. L'étude conclut que seul la Fluoxétine (ex Prozac®) est significativement plus efficace qu'un placebo par rapport à d'autres antidépresseurs de sa classe (Sertraline, Escitalopram, Citalopram, Paroxétine). Cette supériorité se confirme aussi par rapport aux molécules de la classe des IRSNa, IMAO, et ATC. En plus d'être le plus efficace, la Fluoxétine présente le moins d'interruption de traitement causé par les effets indésirables. La Sertraline et la Paroxétine sont après celui-ci les molécules les mieux supportées. Les antidépresseurs les moins bien tolérés et présentant le plus d'interruptions sont l'Imipramine (ex Tofranil®) suivie de la Venlafaxine (ex Effexor®).

Les propriétés pharmacologiques de la Fluoxétine qui pourraient expliquer ces résultats chez l'adolescent en termes de tolérance sont sa demi-vie relativement longue de l'ordre de 2 à 3 jours. En matière d'amélioration clinique, sa propriété « activatrice » s'expliquerait en partie par son antagonisme des sous-unités 5-HT_{2C} provoquant une augmentation des concentrations en dopamine au niveau méso-cortical (13). L'efficacité de la Fluoxétine est qualifiée dans cette affection de faible ou modeste dans la littérature récente (12). Dans une méta-analyse parue dans *JAMA*, la taille de l'effet qui s'exprime par le nombre de patients à traiter pour éviter un événement indésirable est mesurée à 10 dans la dépression. Le taux d'évolution favorable après 8 à 11 semaines de traitement est de 61% contre 50% pour le placebo, soit une meilleure chance de réponse de 11% (14). Il est important de souligner que chez l'adolescent et spécifiquement dans l'épisode dépressif, la force relativement élevée de l'effet placebo. Celui-ci est plus fort que dans le trouble anxieux et inversement corrélé à la sévérité et durée du trouble (5).

L'âge est un des facteurs qui influe sur la réponse thérapeutique puisque dans de nombreux essais les adolescents répondent mieux que les enfants. On retrouve quelques études démontrant un effet supérieur de la Fluoxétine contre placebo chez les enfants de moins de 12 ans, mais la significativité et le niveau de preuve reste discutable (14).

Un traitement par Fluoxétine combiné à une psychothérapie présente un effet supérieur en termes de délais de réponse thérapeutique, et de réponse clinique par rapport au médicament seul, mais seulement sur les premières semaines. L'étude TADS (Treatment for Adolescents

with Dpression Study) estime qu'à 12 semaines, le traitement combiné (Fluoxétine et TCC) présente le plus haut taux d'amélioration en ce qui concerne la disparition des idées suicidaires et la rémission clinique. Cette supériorité se poursuit jusqu'à 32 semaines par rapport au médicament seul. Les auteurs précisent que le traitement par Fluoxétine seul est la formule la moins coûteuse, et la psychothérapie seule l'option la moins risquée (15).

Le délai de réponse des ISRS commence à apparaître tôt chez l'adolescent. Dès 2 semaines, 69% des répondeurs présentent les premiers signes d'améliorations cliniques et la quasi-totalité avant 4 semaines. Les données de la méta-analyse sur le sujet confirment que cet effet n'est pas dose dépendant. Il n'y a donc pas de bénéfice évident à l'utilisation de doses plus élevées. Les auteurs suggèrent qu'après 4 semaines d'inefficacité d'un traitement bien conduit contre la dépression il y a peu d'intérêt à poursuivre avec la même molécule ou d'augmenter le dosage. Il convient plutôt de changer de traitement (16). En ce qui concerne la prévention d'une rechute, une étude sur ce sujet retrouve que chez les répondeurs à un traitement de 12 semaines, le maintien du traitement 6 mois supplémentaires est associé avec un nombre de rechutes plus bas (42 % versus 69 %) et un délai de rechute plus long par rapport au groupe contrôle (17).

Effets indésirables :

Les effets secondaires non psychiatriques les plus fréquemment rencontrés sous ISRS, sont gastro-intestinaux (nausée, dyspepsie, diarrhée), ainsi que des vertiges, et de la sédation. Ces effets sont souvent transitoires et justifient rarement un arrêt du traitement. La fréquence de ces effets est estimée au double par rapport au groupe placebo dans les essais randomisés. Une différence importante est aussi remarquée concernant les maux de tête qui concernent 10% des patients sous traitement actif. Le groupe placebo obtient lui aussi un taux plus important de plaintes somatiques rapportées par rapport au groupe traité seulement par psychothérapie. Ce phénomène souligne encore une fois la force de l'effet placebo chez l'adolescent (18).

Un traitement durant le début de la puberté, doit conduire à surveiller la courbe de croissance, car certaines études suggèrent un impact sur la croissance (19). De nombreux cas reports soulignent le risque de saignements (ecchymoses, métrorragies, épistaxis) avec un hémogramme dans les normes du fait du rôle de la sérotonine dans la physiologie et l'agrégation plaquettaire (20).

En ce qui concerne les ATC comme l'Imipramine, ils provoquent des effets indésirables liés à leurs propriétés anticholinergiques particulièrement gênantes : vertiges, hypotension

orthostatique, tremblements, sécheresse de bouche. Ils requièrent une surveillance électrocardiographique du fait du risque de toxicité cardiovasculaire.

Les effets indésirables psychocomportementaux sont de 2 types : des effets dits d'activations et des effets suicidaires.

Les symptômes d'activations sont l'insomnie, l'agitation, l'irritabilité, la désinhibition, et les tremblements. Ils sont estimés avec une fréquence cumulée autour de 20% d'après la littérature, avec des résultats qui diffèrent (21,22). Ils sont dose-dépendants et plus fréquents chez les patients les plus jeunes notamment les enfants. Un patient présentant ces effets indésirables est à risque de les retrouver avec différentes molécules, car le profil génomique est en cause. Un profil de métaboliseur lent CYP450 2D6 avec une haute concentration plasmatique en principe actif, et certaines comorbidités psychiatriques augmentent le risque d'apparition de ces effets. Une adaptation de la posologie, voir une titration plasmatique si nécessaire, ainsi qu'un monitoring clinique rapproché sont les principales stratégies pour les limiter.

Concernant le risque de suicide, la Venlafaxine (ex Effexor®) est associée, à une augmentation significative de la suicidalité. Pour les autres antidépresseurs, dont la Fluoxétine la corrélation est moins forte (12). Une difficulté à mesurer l'augmentation de ce risque réside dans le fait qu'un risque toutes choses étant égales par ailleurs est déjà présent chez les adolescents présentant un épisode dépressif majeur. Le risque semble accru lors du premier mois suivant l'instauration. Un suivi rapproché est donc impératif durant cette période. D'après l'étude TADS qui mesure les effets psychocomportementaux indésirables de type suicidaire sur 23 essais, la différence de risque qui estime l'augmentation absolue du risque due aux traitements antidépresseurs est de 2 à 3% (10). Néanmoins, plusieurs études épidémiologiques aux États-Unis, en Finlande, et en Suède montrent qu'un plus haut taux d'utilisation des ISRS chez les adolescents est corrélé avec un taux de décès par suicide plus bas. Réciproquement, des taux de décès par suicides précoces plus importants sont observés dans certaines régions rurales des États-Unis avec un moindre usage des antidépresseurs, des niveaux socio-économique plus bas, et une part d'usage des ATC plus importante (23,24). Nous pouvons donc retenir que les ISRS peuvent potentialiser la survenue d'idéations et de comportements suicidaires, mais ils permettent de diminuer globalement le taux de décès par suicide quand ils sont utilisés de manière adéquate.

Recommandation :

La mise à jour de bon usage dans la dépression chez les enfants et adolescents rédigé par l'AFSSAPS en 2008 reste en concordance avec les dernières données de la littérature en ce qui concerne l'épisode dépressif. Un usage de la Fluoxétine est admis dans le cadre d'un épisode d'intensité modéré à sévère selon les critères DSM ou CIM, chez un adolescent de plus de 12ans, d'une durée supérieure à 15 jours, à la suite d'au moins 8 séances de psychothérapie. Cette recommandation est confirmée par le dernier avis de la commission de la transparence de la HAS pour la Fluoxétine en 2017. Les molécules autres que la Fluoxétine sont déconseillées. Les mêmes conseils d'utilisations que pour les personnes à risque d'effets secondaires sont promulgués : une posologie de départ la plus faible, une augmentation progressive jusqu'à la dose minimale efficace, une durée totale du traitement de 6 mois à 1 an si le patient est répondeur, et un arrêt progressif. En cas de résistance aux médicaments (absence d'effet sur 2 molécules différentes) et après avoir vérifié les facteurs de mauvaises observances, il convient de s'orienter vers d'autres modalités de prises en charge (hospitalisation et orientation en clinique soins-étude) (25).

B. Troubles anxieux

Epidémiologie :

Les troubles anxieux représentent le diagnostic pédopsychiatrique le plus fréquent entre 6 et 18 ans avec une prévalence autour de 6,5% dans une méta-analyse mondiale et 15-20% sur une étude américaine (26,27). Les études de prévalence retrouvent des résultats variés en fonction des cultures, de l'âge, et des sous-catégories. Les différents sous-types sont l'anxiété de séparation, la phobie spécifique, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique. Notons que l'état de stress post-traumatique (TSPT) est considéré à part depuis le DSM-V et que la phobie scolaire ne représente pas une catégorie nosographique dans les classifications internationales. L'anxiété sociale concerne étroitement l'adolescence avec un âge moyen de début autour de 12 ans. Le pic de fréquence est situé à l'adolescence du fait de l'augmentation des contraintes sociales liées à cet âge. Le trouble panique et l'agoraphobie ont une apparition

qui se situe vers la fin de l'adolescence avec un pic entre 15 et 19 ans. Le sexe-ratio des troubles anxieux est de 2 à 3 filles pour 1 garçon. Ces affections présentent des risques de complications et d'évolution vers la chronicisation importants. Le développement de comorbidités secondaires de types troubles dépressifs, et troubles liés à l'usage de substances à l'âge adulte est bien documenté (28). Il est primordial de repérer et soigner précocement ces troubles pour garantir un fonctionnement social opérant et épanouissant.

Efficacité de la pharmacothérapie :

Les données d'efficacité concernant l'usage des antidépresseurs chez les enfants et adolescents dans le trouble anxieux ont été analysées dans de nombreux essais. Une méta-analyse intégrant plusieurs molécules de seconde génération retrouve un taux de réponse de l'ordre de 69% contre 39% dans le groupe placebo, soit un bénéfice de chance de réponse de l'ordre de 37% en faveur du principe actif. Cela représente un effet de masse en nombre de patients à traiter de 3. C'est dans ce trouble que l'efficacité des antidépresseurs chez l'adolescent est jugée la plus forte par les auteurs (14). Cette taille d'effet se confirme par d'autres méta-analyses plus récentes avec une taille d'effet de 0,62 (mesure d de Cohen) qualifiée de modérée à grand (29).

L'effet de ces molécules dans les troubles anxieux commence dès 2 semaines de traitement. Le schéma de réponse reproduit celui des autres troubles avec une courbe d'amélioration logarithmique. Une réponse significative par rapport au placebo émerge entre 4 et 6 semaines selon les études. La cinétique d'action semble néanmoins plus longue que dans le trouble dépressif et laisse penser qu'il faut poursuivre l'essai d'un traitement plus longtemps (8 à 12 semaines). Une autre différence par rapport aux patients avec un épisode dépressif est le caractère dose effet du délai de réponse. Cependant, la posologie initiale n'influe pas sur le taux de réponse global (30).

Dans les essais cliniques combinés documentés récents, on retrouve principalement utilisées la Sertraline, la Fluoxétine ou la Duloxétine. La psychothérapie cognitive et comportementale garde un effet supérieur à un antidépresseur seul cependant la combinaison TCC avec Sertraline répond mieux que toutes les autres formes de thérapies isolées (TCC ou ISRS) (31).

Les choix de la classe pharmacologique et de la molécule présentent un intérêt. Les essais ont démontré une amélioration significative des symptômes anxieux avec des antidépresseurs ISRS ou IRSNa et dans une bien moindre mesure les ATC. Les profils de tolérance et d'efficacité diffèrent en fonction des classes. Les ISRS ont un délai de réponse et une taille d'effet meilleurs que les IRSNa (30). Pour expliquer la supériorité des ISRS face aux autres molécules chez les

adolescents, certains auteurs suggèrent l'idée d'un gradient de réponse en fonction de la sélectivité sérotoninergique des molécules. Ce phénomène s'appuie sur l'existence d'une maturation cérébrale plus précoce du système de neurotransmission sérotoninergique (récepteurs 5-HT) par rapport au système noradrénergique (32).

En ce qui concerne l'Imipramine (ATC) les résultats démontrent de légères réponses cliniques sans améliorations significatives accompagnées d'effets indésirables fréquents (33).

La Sertraline présente comme spécificité une capacité de fixation au récepteur sigma 1 aux mécanismes d'actions méconnus et à l'effet a priori anxiolytique (13). Il possède une sélectivité sérotoninergique relativement élevée et une action sur le transporteur de la dopamine lui conférant une action antidépressive. Il est peu inhibiteur enzymatique des cytochrome P450. Son profil de tolérance et son efficacité sont reconnus et font d'elle l'une des molécules à privilégier en première intention dans le traitement pharmacologique du trouble anxieux (34).

Effets indésirables :

Globalement, la tolérance des ISRS est bonne chez les adolescents avec une part d'interruption de traitement équivalente au placebo (35). Le risque de développement de comportements suicidaires sous traitement pharmaco-actif est mesuré plus faible, que dans la dépression. Le NNH (Number Needed to Harm) est de 143 contre 111 dans l'épisode dépressif (14). Probablement que les critères d'exclusions à l'étude tels que les idées suicidaires actives ont contribué à cet écart. On rapporte néanmoins un essai combiné avec une augmentation non significative de la suicidalité avec la Venlafaxine (36). Les risques d'apparition de symptômes dits d'« activations » ou de syndromes de sevrage (angoisse, irritabilité, trouble du sommeil) sont toujours présents. Les molécules à demi-vie courte, les traitements prolongés, et les instaurations doivent faire l'objet d'une manipulation progressive.

En ce qui concerne les symptômes physiques, les signes gastro-intestinaux comme les douleurs abdominales sont diminués sous Sertraline par rapport au placebo du fait de la préexistence de manifestations somatiques dans l'angoisse.

Même s'il reste rare, le risque d'hyperprolactinémie causé par l'interaction avec la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire fait l'objet de plusieurs études de cas sous ISRS. La Fluoxétine présente un sur-risque plus fort que la Sertraline, mais tous les ISRS sont concernés (37). Il faut donc être vigilant à l'apparition d'une aménorrhée, d'une gynécomastie, ou d'une galactorrhée chez les adolescentes sous ISRS.

Recommandation :

Dans les formes légères à modérés des troubles anxieux de l'enfant et adolescent, la psychothérapie et particulièrement la TCC, ou les thérapies d'exposition sont les thérapies isolées qui présente le plus haut taux de rémission clinique (31). En pratique elle n'est pas toujours accessible et nécessite un investissement familial et personnel. Les antidépresseurs peuvent venir en complément en cas de réponse partielle ou absente au bout de 12 séances de psychothérapie si la réduction des symptômes aigus est nécessaire. La pharmacothérapie est indiquée d'emblée avec un accompagnement psychologique pour les formes cliniques sévères provoquant un impact important sur la vie sociale. Aucune molécule ne possède une AMM en France pour le trouble anxieux chez les mineurs. C'est pourtant dans cette indication que l'intérêt est le plus favorable. En cas de non-réponse après 8 à 12 semaines d'essais de successivement 2 différents traitements par ISRS bien conduit, combinés à une psychothérapie, un changement vers une autre molécule doit être envisagé. Une seconde ligne par ISRN notamment la Duloxetine ou la Venlafaxine est documentée dans la littérature américaine (29). L'utilisation de la titration avec le dosage de la concentration plasmatique peut s'avérer utile dans ces cas. En cas de persistance de la résistance une potentialisation par de la Buspirone en bithérapie ou un changement pour un ATC sont évoqués, mais sans résultats probants (33).

C. Troubles obsessionnels compulsifs :

Epidémiologie :

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une affection relativement moins courante avec une prévalence sur vie entière de 1 à 2,3%. L'âge moyen d'apparition est de 20 ans, mais le début des troubles forme une distribution bimodale avec un pic dans l'enfance et un autre au début de l'âge adulte. Le sexe-ratio est équilibré avec une prédominance masculine sur les formes infantiles. Les formes à début précoce sont plus sévères (38,39). Depuis le DSM-V paru en 2013, le TOC est une pathologie qui est sortie de la catégorie des troubles anxieux.

Efficacité de la pharmacothérapie :

Plusieurs études contre placebo ont démontré l'efficacité des ISRS dans le TOC. La méta-analyse de l'équipe du Dr Bridge paru dans *JAMA* retrouve un effet de masse en nombre de patients à traiter de 6, et une réponse en faveur des antidépresseurs de 52% contre 32% pour le placebo. En termes de tolérance le NNH est estimé à 200. Le bénéfice est qualifié d'intermédiaire avec un rapport d'intérêt satisfaisant au vu des potentiels effets délétères. Les études ne démontrent pas de différences significatives dans le choix de la molécule parmi les ISRS (14). Parmi les tricycliques, la Clomipramine qui possède l'AMM en France présente une efficacité anciennement décrite comme similaire, voir supérieure aux ISRS (40).

Recommandation :

Les ISRS sont donc à prescrire en seconde intention après la TCC par méthode d'exposition et prévention de la réponse ou immédiatement dans le cas de symptômes sévères. Le choix de première ligne médicamenteuse privilégie les molécules ayant l'AMM pour le TOC en pédopsychiatrie, à savoir la Sertraline, ou la Fluvoxamine. La durée du traitement est longue de 12 à 18 mois (41). Globalement 50% des enfants et adolescents ne répondent pas ou partiellement aux ISRS malgré l'augmentation des doses. Dans ce cas une potentialisation par adjonction de Clomipramine, ou avec un neuroleptique atypique est proposée dans la littérature (41).

D. Autres indications :

L'énurésie :

Les ATC ont eu une AMM pour l'énurésie nocturne chez l'enfant de plus de 6 ans. Ils ont longtemps été utilisés. Leurs mécanismes d'action influent sur la physiologie du sommeil avec une influence sur la contraction du détrusor et du tonus sphinctérien via leurs propriétés anticholinergiques. Depuis 2010 un comité d'expert en urologie ne recommande plus les ATC sauf dans les cas exceptionnels. Actuellement après des mesures éducatives, hygiéno-

diététiques, voire comportementales via des systèmes d'alarmes, la molécule utilisée en première ligne est la Desmopressine, une molécule de synthèse proche de la vasopressine (42).

Les troubles des conduites alimentaires :

Dans les troubles des conduites alimentaires, il n'y a pas d'évidence de bénéfice retrouvée dans l'usage des antidépresseurs dans l'anorexie mentale mis à part pour traiter des comorbidités. Dans la boulimie des essais cliniques avec la Fluoxétine à une posologie de 60mg/jours provoquent une amélioration clinique de niveau 1. Dans le *Binge Eating Disorder* des essais de courtes durées ont montré une amélioration significative de la clinique avec l'usage de Sertraline et de Clomipramine. Dans ces 2 dernières affections, l'usage d'une pharmacothérapie en combinaison de psychothérapie présente donc un intérêt (43).

Le Syndrome de stress post-traumatique :

Le syndrome de stress post-traumatique a fait l'objet d'un essai contrôlé contre placebo chez les enfants et adolescents avec la Sertraline. L'étude a porté sur 131 patients âgés de 6 à 17 ans. Il n'a pas démontré d'efficacité. On retrouve même un nombre supérieur d'arrêts causé par des effets indésirables supérieurs (44). L'usage d'un antidépresseur ne peut donc pas être recommandé dans le TSPT de l'enfant ou adolescent.

Les douleurs neuropathiques ou céphalées chroniques :

Dans la céphalée chronique quotidienne pédiatrique, une approche multidisciplinaire est nécessaire entre le pédiatre, le neurologue et le pédopsychiatre. La présence d'une comorbidité psychiatrique est fréquente avec un risque de complication vers l'abus d'antalgiques et la déscolarisation. Les approches non médicamenteuses sont à privilégier autant que possible (règles d'hygiène de vie, technique de biofeedback, TCC, acupuncture...). Le traitement médicamenteux préventif a pour objectif une réduction de la fréquence des céphalées sévères intermittentes supérieures à 50%, ainsi que de l'intensité de la céphalée permanente. Les médicaments les plus utilisés chez l'enfant et adolescent sont l'Amitriptyline et les bêtabloquants en lien avec la tenue d'un agenda des céphalées (45). Cette pratique de prescription repose sur un consensus d'experts et d'une extrapolation d'études fait en population adulte. Les études en milieu pédiatriques retrouvent un effet placebo notable, une absence de supériorité des antidépresseurs dont la Fluoxétine et l'Amitriptyline contre placebo,

et une résolution spontanée des douleurs chez une majorité des adolescents (46–48). Les nombreux effets indésirables des ATC dont le risque d'effets suicidaires ou d'intoxication doivent conduire à un usage très ciblé en excluant les comorbidités psychiatriques avec l'aide d'un pédopsychiatre si nécessaire.

Les troubles du sommeil :

En France, les seuls médicaments recommandés dans les troubles du sommeil de l'enfant et adolescent après une approche comportementale et éducative sont des médicaments à base de Mélatonine (Slenyto®, Circadin®), et antihistaminiques (Alimémazine, Hydroxyzine) (49). Aucun médicament antidépresseur n'est homologué pour les troubles du sommeil. Néanmoins l'effet sédatif en lien avec la composante histaminergique de l'Amitriptyline conduit à son utilisation parfois détournée.

Une récente et large étude observationnelle conduite aux Etats-Unis chez les enfants sujets à un trouble du neurodéveloppement retrouve parmi les 4 médicaments les plus prescrits pour les difficultés du sommeil des antidépresseurs comme la Trazadone (Trazolam® sous ATU en France pour les troubles du comportement en lien avec la neurodégénérescence) et l'Amitriptyline. Ces molécules n'ont pas été étudiées pour être utilisées en population pédiatrique de manière efficace et sécurisée et ne devraient donc pas être utilisées par extrapolation.

II. Données préalables

A. Molécules autorisées en France :

En France, parmi les traitements antidépresseurs, on peut compter 6 molécules ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché chez l'enfant et adolescent (49) :

- La Fluoxétine (ex Prozac®) appartient à la classe des ISRS. Elle est autorisée à partir de l'âge de 8 ans dans l'épisode dépressif caractérisé. La HAS autorise son remboursement à partir de l'âge de 12ans.
- La Sertraline (ex Zoloft®) appartient à la classe des ISRS. Elle est autorisée à partir de 6 ans dans le trouble obsessionnel compulsif.
- La Fluvoxamine (ex Floxyfral®) appartient à la classe des ISRS, elle est autorisée à partir de 8 ans dans le trouble obsessionnel compulsif.
- L'Amitryptiline (ex Laroxyl®) appartient à la classe des ATC. Elle est autorisée à partir de 6 ans dans l'énurésie nocturne. La HAS a émis un avis défavorable à son remboursement dans cette indication dans l'avis du 30 novembre 2016.
- L'Imipramine (ex Tofranil®) appartient à la classe des ATC. Elle est autorisée à partir de 6 ans dans l'énurésie fonctionnelle. La HAS a émis un avis défavorable dans cette indication et de son remboursement dans l'avis du 7 décembre 2016.
- La Clomipramine (ex Anafranil®) appartient à la classe des ATC. Elle est autorisée à partir de 10 ans dans le trouble obsessionnel compulsif et à partir de 6 ans dans l'énurésie fonctionnelle. En ce qui concerne l'indication de l'énurésie nocturne, la HAS a émis un avis défavorable à son remboursement dans l'avis du 7 janvier 2017.

B. Données épidémiologiques :

Une étude internationale a mesuré la prévalence dans plusieurs pays européens, ainsi qu'aux Etats-Unis de la prescription des antidépresseurs chez des patients âgés de 0 à 19 ans, sur la période de 2005 à 2012. Elle a retrouvé dans ces pays une forte augmentation sur 7 ans des usages des antidépresseurs. Aux États-Unis la prévalence mesurée était de 1,6% en 2012 (+26,1%), au Royaume-Uni de 1,1% (+54,4%), et en Allemagne de 0,5% (+49,2%) (50).

En France, la dernière étude épidémiologique des prescriptions des antidépresseurs a été réalisée partir de données de la sécurité sociale collectées entre 2009 et 2016 concernant une population âgée de 6 à 17 ans. L'analyse des données se base sur un échantillon représentatif des bénéficiaires de la sécurité sociale. Cette étude parue en 2018 et publiée dans *Journal of Clinical Psychopharmacology* permet de faire un état des lieux de l'évolution de nos prescriptions et de les comparer aux autres pays. La France présente un usage modéré et stable des antidépresseurs chez les enfants et adolescents. La prévalence des patients âgés de 6 à 17 ans ayant fait l'objet d'un remboursement d'une délivrance en officine d'antidépresseur est mesurée à 0,53 % en 2016 avec une augmentation de 3,9% sur une période de 7 ans (6). Les molécules les plus utilisés sont dans l'ordre, la Sertraline (32,9%), la Fluoxétine (17,2%), suivi de l'Amitriptyline (14,7%). Globalement, il y a une nette tendance sur 7 ans, à une augmentation de la part d'usage des ISRS (+41%) et une diminution de la part des ATC (-20%). L'âge moyen de première délivrance est passé de 15,6 à 16,4 ans et le sexe ratio mesuré à 1,49 continue à se féminiser.

Les analyses pharmaco-épidémiologiques réalisées par l'équipe du Dr. Revet et l'unité INSERM U1027 de Toulouse ont été stratifiées en 2 sous-groupes, les enfants âgés de 6 à 11 ans et les adolescents âgés de 12 à 17 ans comme détaillée dans le tableau de données et le graphique suivant :

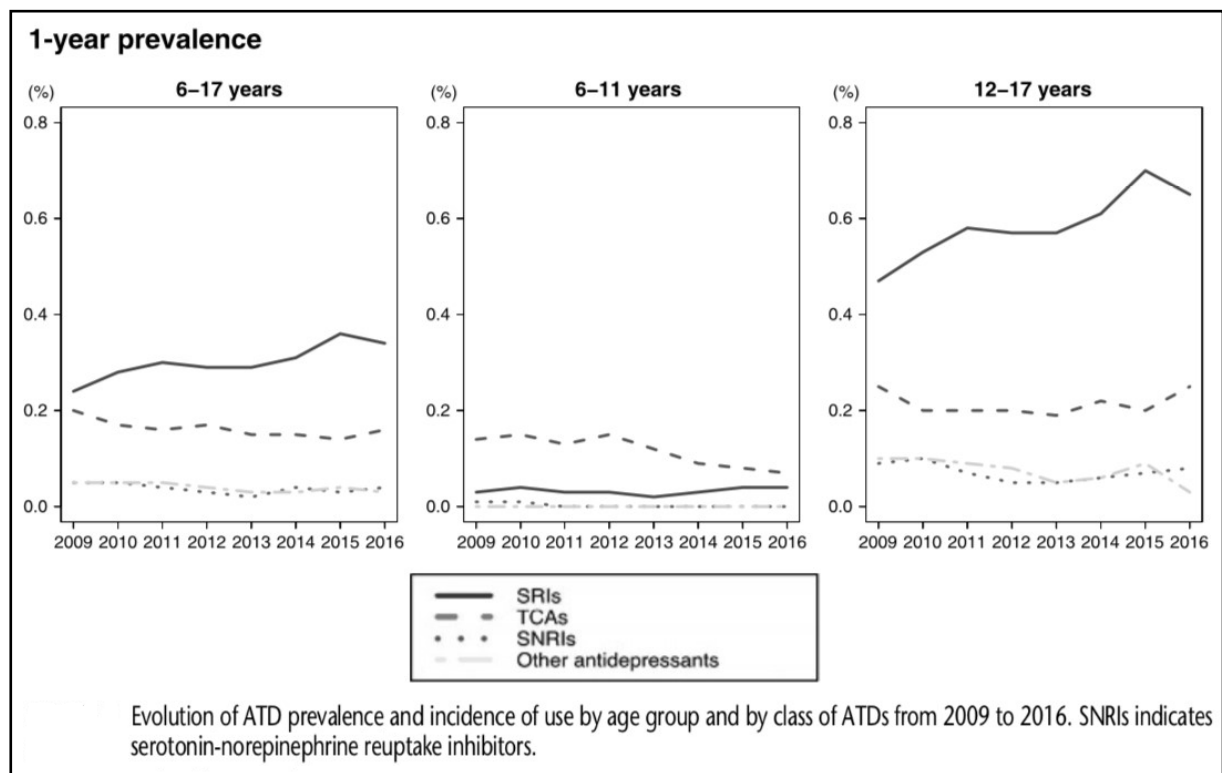


Figure 1. Evolution de la prévalence annuelle des antidépresseurs par groupe d'âge et par classe d'antidépresseur de 2009 à 2016 en France (6)

Characteristics	2009			2016		
	Total (n = 386)	Age Subgroups		Total (n = 448)	Age Subgroups	
		6-11 y (n = 70)	12-17 y (n = 316)		6-11 y (n = 49)	12-17 y (n = 399)
Female sex, n (%)	219 (56.7)	31 (44.3)	188 (59.5)	263 (58.7)	21 (42.9)	242 (60.7)
Age at 1st dispensing, mean ± SD, y	15.0 ± 2.65	9.1 ± 1.82	15.6 ± 1.85	16.0 ± 2.10	9.7 ± 1.42	16.4 ± 1.45
CMU-C, n (%)	71 (18.4)	15 (21.4)	56 (17.7)	88 (19.6)	16 (32.7)	72 (18.0)
10 ATDs most frequently delivered, %*						
1	SER, 20.4	AMI, 42.7	SER, 22.2	SER, 32.5	AMI, 41.2	SER, 32.9
2	PAR, 14.1	CLO, 19.1	PAR, 15.4	FLU, 17.2	SER, 26.0	FLU, 18.1
3	AMI, 13.6	IMI, 15.1	ESC, 13.9	AMI, 14.7	IMI, 17.0	ESC, 14.3
4	ESC, 13.0	FLU, 13.3	AMI, 10.6	ESC, 13.7	CLO, 5.6	AMI, 13.2
5	FLU, 10.3	SER, 3.6	VEN, 10.4	PAR, 6.7	ESC, 3.4	PAR, 7.0
6	VEN, 9.6	ESC, 3.6	FLU, 10.0	VEN, 4.6	FLU, 1.7	VEN, 4.7
7	CLO, 8.5	VEN, 1.3	CLO, 7.4	CLO, 3.4	PAR, 1.7	CLO, 3.3
8	MIA, 2.9	PAR, 0.9	MIA, 3.3	MIA, 2.3	VEN, 1.7	MIA, 2.4
9	IMI, 2.5	TIA, 0.4	TIA, 1.5	IMI, 1.4	DUL, 1.1	MIR, 0.9
10	TIA, 1.4	MIA, 0.0	MIL, 1.3	MIR, 0.9	DOX, 0.6	AGO, 0.8
Off-label prescribing, n (%)	160 (41.5)	7 (10.0)	153 (48.4)	152 (33.9)	13 (26.5)	139 (34.8)

*Relative to the total number of ATDs' prescribing during the years 2009 and 2016.
 AGO indicates agomelatine; AMI, amitriptyline; CLO, clomipramine; CMU-C, Couverture Maladie Universelle Complémentaire (full medical coverage); DOX, doxepine; DUL, duloxetine; ESC, escitalopram; FLU, fluoxetine; IMI, imipramine; MIA, mianserine; MIL, milnacipran; MIR, mirtazapine; PAR, paroxetine; SER, sertraline; TIA, tianeptine; VEN, venlafaxine.

Characteristics of ATD Prevalent Users Aged 6 to 17 Years and Patterns of Use for the Years 2009 and 2016

Tableau 1. Caractéristique des usagers d'antidépresseurs âgés de 6 à 17 ans et les modes d'utilisations pour les années 2009 et 2016 (6)

La prévalence de l'usage des antidépresseurs chez les adolescents est mesurée 5 à 10 fois supérieur par rapport aux enfants. Elle présente une modeste et non linéaire augmentation de 14% entre 2009 et 2016. La prévalence annuelle en 2016 était de 0,75% pour les garçons et de 1,22% pour les filles. Le sexe-ratio à dominance féminin s'est légèrement accentué. Cette augmentation concerne uniquement les ISRS (+38,3%) alors que la part des ATC reste identique. Les molécules les plus prescrites à l'adolescence en 2016 sont très majoritairement les ISRS avec dans l'ordre la Sertraline (32,9%), suivi de la Fluoxétine (18,1%) et de l'Escitalopram (14,1%) avec une tendance à l'augmentation. L'usage des ATC a globalement diminué sauf pour l'Amitriptyline. Le prescripteur initial est très majoritairement un médecin généraliste à hauteur de 74,3% avec une tendance en baisse à la faveur des spécialistes (psychiatre, neurologue et pédiatre). La part des patients bénéficiaires de la CMU complémentaire est restée relativement stable. Ces données permettent de constater une évolution positive des pratiques de prescription chez les adolescents. Les parts d'utilisation des ATC et de prescription hors AMM sont en baisse malgré le fait que les généralistes soient majoritairement les prescripteurs. L'augmentation de l'usage de la Fluoxétine chez les adolescents est probablement liée aux recommandations d'usage à partir de 2008, démontrant qu'il s'agit de la seule molécule décrite comme efficace dans la littérature pour l'épisode dépressif majeur. On peut supposer qu'il y a un usage détourné de la Sertraline qui possède une AMM pour le TOC et non pour le trouble anxieux. Devant la fréquence des troubles anxieux chez les adolescents et la balance bénéfice/risque favorable dans cette affection il serait intéressant d'actualiser les AMM et les recommandations.

La prévalence de l'usage des antidépresseurs chez les enfants présente une nette diminution de 38,9% entre 2009 et 2016. La prévalence annuelle en 2016 était de 0,13% pour les garçons, et de 0,10% pour les filles. Le sexe-ratio à dominance masculin s'est légèrement accentué. Cette diminution concerne principalement les ATC (-50%). Les molécules majoritairement prescrites chez les enfants restent les ATC avec en premier l'Amitriptyline (41,2%). La Sertraline est la seconde molécule la plus fréquemment prescrite (32,9%) avec une net augmentation de son usage sur 7 ans. L'Imipramine est la troisième molécule utilisée (17%). Le prescripteur initial est très majoritairement un médecin généraliste dans 76,2% des cas et cela encore plus que pour les adolescents. La part mesurée des enfants couverts par la CMU complémentaire sujets à un traitement par antidépresseur est élevé. Elle a augmenté de 21,4% en 2009 à 32,7% en 2016. Ces indicateurs sont inquiétants : ils témoignent d'un lien important et qui s'accroît entre des conditions socio-économiques défavorables et l'utilisation appropriée ou non d'antidépresseurs chez les enfants. Le recours à un médecin spécialiste pour initier ces traitements est moins

fréquent que pour les adolescents, alors qu'ils doivent faire l'objet d'une surveillance médicale et d'un bilan plus assidu. Heureusement la baisse de l'usage des antidépresseurs et particulièrement des ATC est probablement liée au retrait des recommandations d'experts dans les énurésies ces dernières années. Il persiste l'indication en seconde intention de l'Imipramine dans le TOC sévère après la Sertraline justifiant encore son usage dans certaines situations spécifiques.

III. Matériel et méthode

Source des données :

Cette étude pharmaco-épidémiologique descriptive repose sur l'analyse des données en accès libre de la sécurité sociale *Open Medic* de 2014 à 2019 (51). Cette base de données annuelle renseigne le nombre de personnes ayant été remboursées au moins une fois au cours de l'année pour chaque classe de médicament, le nombre de boîtes délivrées, ainsi que le sexe, la tranche d'âge, et la région des bénéficiaires. Ces informations sont extraites du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Les molécules sont classées par différents niveaux de regroupements selon le système de nomenclature Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) de l'OMS. La classe étudiée est regroupée sous la dénomination ATC N06A et correspond aux antidépresseurs. Chaque molécule dispose d'un code ATC unique. Le caractère pyramidal de ces fichiers permet d'isoler des données précises à l'aide d'une racine commune. Ainsi les antidépresseurs de la classe ISRS sont regroupés ensemble dans la racine ATC N06AB et comptent 6 molécules dont la Fluoxétine, le Citalopram, la Paroxétine, la Sertraline, la Fluvoxamine, et l'Escitalopram. On compte 8 molécules de classe des ATC : l'Imipramine, la Clomipramine, la Trimipramine, l'Amitriptyline, la Doxépine, la Dosulépine, l'Amoxapine, la Maprotiline. Il y a 2 molécules de la classe des IMAO, et 9 molécules référencées « autres antidépresseurs » comprenant essentiellement des IRSNa. Seuls les médicaments délivrés et remboursés sont pris en considération. Ce système exclut de fait, les médicaments prescrits et non délivrés, obtenus sans ordonnances, ou délivrés par des pharmacies d'établissements de santé lors des hospitalisations. Les estimations des populations annuelles par région, sexe, et grande classe d'âge nécessaires aux calculs des prévalences sont issues du fichier en accès libre de l'Insee (52).

Population de l'étude :

L'inclusion de notre étude concerne l'ensemble des bénéficiaires âgés de 0 à 19 ans en région Centre-Val de Loire et sur l'ensemble de la France et DOM. Cette grande classe d'âge est disponible à la fois dans les fichiers *Open Medic* et dans les estimations de population de l'Insee. Les définitions de l'adolescence sont variables. Pour l'OMS, les adolescents sont âgés de 10 à 19 ans. En 2019, la région Centre Val-de Loire regroupe d'après l'Insee 603 907 habitants âgés de 0 à 19 ans. En France et DOM ce nombre est de 16 175 671 habitants.

Analyses des données :

L'étude est essentiellement descriptive avec des résultats présentés sous forme d'effectifs, de pourcentages, de moyennes, et de prévalences. Les usages sont analysés par 3 types de mesures : les prévalences annuelles, les proportions des molécules choisies et la répartition des spécialités des médecins prescripteurs.

Les prévalences annuelles sont calculées pour chaque année de 2014 à 2019 pour apprécier les tendances d'évolutions sur l'ensemble de la France, et sur la région Centre-Val de Loire. Les autres mesures sont illustrées uniquement pour l'année 2019. Les prévalences annuelles sont calculées en divisant le nombre d'enfants et d'adolescents qui sont sujets à au moins un remboursement sur l'année calendaire par l'estimation de population en lien et disponible sur le fichier de l'Insee. La base de données utilisées pour ces calculs provient des familles de fichiers ATC3 et ATC4. Elles sont stratifiées par le sexe et par la classe d'antidépresseur parmi les ATC et les ISRS. Les changements relatifs entre 2014 et 2019 sont calculés en pourcentages.

Dans la seconde analyse, un classement des molécules utilisées est réalisé en termes de nombre de consommateurs pour l'année 2019 pour les 5 molécules les plus importantes seulement. Pour chacune, la moyenne du nombre de boîtes délivrées sur l'année calendaire par consommant est calculée. La base de données utilisée pour ces calculs provient de la famille de fichiers ATC5. La répartition des parts des consommateurs entre ces 5 molécules est illustrée de manière comparative entre la France et la Région Centre-Val de Loire. Un test Chi2 de conformité est utilisé pour comparer les valeurs régionales aux valeurs de références nationales considérées comme références théoriques.

Dans la troisième analyse, le calcul des parts des prescripteurs libéraux et salariés est réalisé pour chacune de ces 5 molécules les plus utilisées et pour les spécialités de ville suivantes : psychiatrie, médecine générale, et neurologie. Ce calcul se base sur le nombre total de boîtes délivrées en 2019. La base de données utilisée provient des fichiers ATC5. Il faut noter que la part des prescriptions à l'origine inconnu est inclus dans le calcul et les graphiques. Seule la pédiatrie qui représente une part inférieure à 1% des boîtes prescrites en France et uniquement pour l'Amitriptyline est exclue du calcul et de l'illustration de la répartition.

IV. Résultat

A. Les prévalences annuelles

Tableau des estimations de populations et d'effectif de consommateurs (Open medic ; Insee)						
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Estimations Insee population France et Dom au 1er janvier						
Ensemble 0-19 ans	16 294 725	16 359 014	16 352 131	16 316 348	16 260 900	16 175 671
Garçons	8 335 925	8 365 745	8 362 047	8 346 043	8 316 865	8 272 607
Filles	7 958 800	7 993 269	7 990 084	7 970 305	7 944 035	7 903 064
Estimation Insee population région Centre-Val de loire au 1er Janvier						
Ensemble 0-19 ans	617 294	617 895	615 608	613 523	609 281	603 907
Garçons	316 044	315 610	314 816	313 708	311 518	308 748
Filles	301 250	302 285	300 792	299 815	297 763	295 159
Nombres de consommateurs AD annuel France						
Ensemble 0-19 ans	80 926	80 925	82 613	84 423	92 318	98 006
Garçons	31 775	31 505	31 904	32 021	34 228	35 497
Filles	49 151	49 420	50 709	52 402	58 090	62 509
AD type ISRS	54 135	54 111	55 824	57 272	63 578	68 785
AD type ATC	19 716	19 334	19 573	19 313	19 948	19 454
Sexe ratio F/M France						
	1,54	1,56	1,58	1,63	1,69	1,76
Nombres de consommateurs AD annuel Région Centre-Val de loire						
Ensemble 0-19ans	3 190	3 184	3 176	3 183	3 395	3 669
Garçons	1 275	1 263	1 261	1 191	1 194	1 222
Filles	1 915	1 921	1 915	1 992	2 201	2 447
AD type ISRS	2 094	2 118	2 092	2 099	2 221	2 457
AD type ATC	903	893	947	914	942	908
Sexe ratio F/M Région Centre-Val de loire						
	1,50	1,52	1,51	1,67	1,84	2

Tableau 2. Estimations des populations, effectifs de consommateurs, sexe ratio, de 2014 à 2019

Prévalences annuelles France							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Différence 2014-2019
Ensemble 0-19ans	0,496	0,494	0,505	0,517	0,567	0,605	(+ 21,9%)
Garçons	0,381	0,376	0,381	0,383	0,411	0,429	(+ 12,5%)
Filles	0,617	0,618	0,634	0,657	0,731	0,790	(+29,5%)
AD type ISRS	0,332	0,330	0,341	0,351	0,390	0,425	(+ 28%)
AD type ATC	0,120	0,118	0,119	0,118	0,122	0,120	(=)
Prévalences annuelles Région Centre-Val de loire							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Différence 2014-2019
Ensemble 0-19ans	0,516	0,515	0,515	0,518	0,557	0,607	(+ 17,6%)
Garçons	0,403	0,400	0,400	0,379	0,383	0,395	(- 1,9%)
Filles	0,635	0,635	0,636	0,664	0,739	0,829	(+ 30,5%)
AD type ISRS	0,339	0,342	0,339	0,342	0,364	0,406	(+ 23%)
AD type ATC	0,146	0,144	0,153	0,148	0,154	0,150	(+ 2,7%)

Tableau 3. Prévalences annuelles par sexe et classe d'AD de 2014 à 2019

La prévalence annuelle globale de l'usage des antidépresseurs chez les 0-19 ans en 2019 en France est de 0,605% avec une augmentation de 21,9% sur 5 ans (Tableau 3). Cela représente 98 006 individus âgés de 0 à 19 ans qui ont bénéficié d'au moins un remboursement pour un médicament antidépresseur au cours de l'année 2019 en France (Tableau 2). Cette augmentation d'usage concerne principalement la classe des ISRS (+28%) et les filles (+29,5%) et semble s'accroître depuis 2017 (Figure 2). L'usage se féminise avec un sexe-ratio qui évolue de 1,54 à 1,76 entre 2014 et 2019. La prévalence des ATC reste stable. Les molécules tricycliques représentent donc une part d'usage moindre au fil des années.

Par rapport à l'ensemble de la France, l'évolution en région Centre-Val de Loire suit les mêmes tendances pour atteindre une prévalence globale quasi identique en 2019 de 0,607% avec une augmentation de 17,6% sur 5 ans. Cela représente 3 669 individus âgés de 0 à 19 ans qui ont bénéficié d'au moins un remboursement pour un médicament antidépresseur au cours de l'année 2019. On retrouve une augmentation du même ordre, concernant principalement la classe des ISRS (+23%) et les filles (+30,5%). La prévalence des ATC reste aussi relativement stable (+ 2,7%). La féminisation de l'usage y est encore plus forte avec un sexe-ratio qui évolue de 1,5 à 2 sur 5 années. Une différence apparaît de manière constante sur les 5 années étudiées entre l'ensemble de la France et la région Centre-Val de Loire. Il s'agit de la prévalence de l'usage des antidépresseurs tricycliques qui est toujours plus importante sur la région étudiée (0,15% contre 0,12% en 2019).

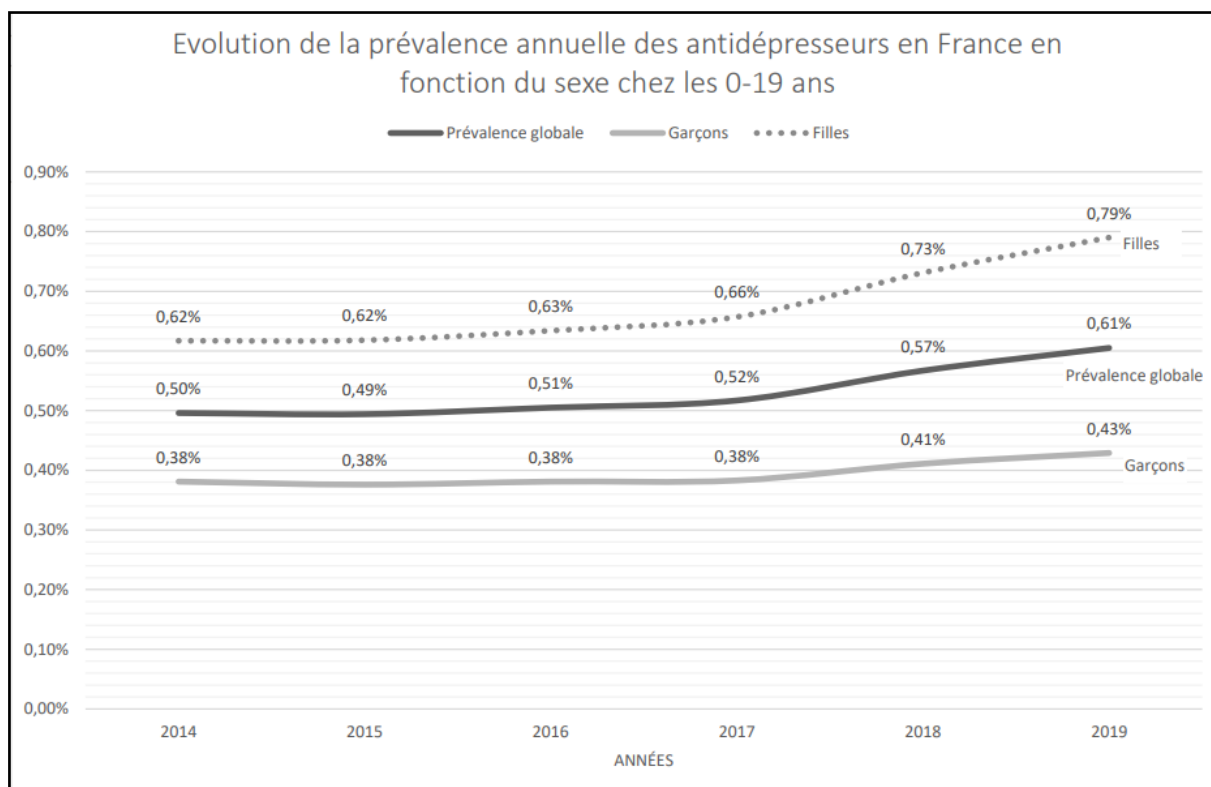


Figure 2. Evolutions des prévalences annuelles globales des AD par sexe de 2014 à 2019

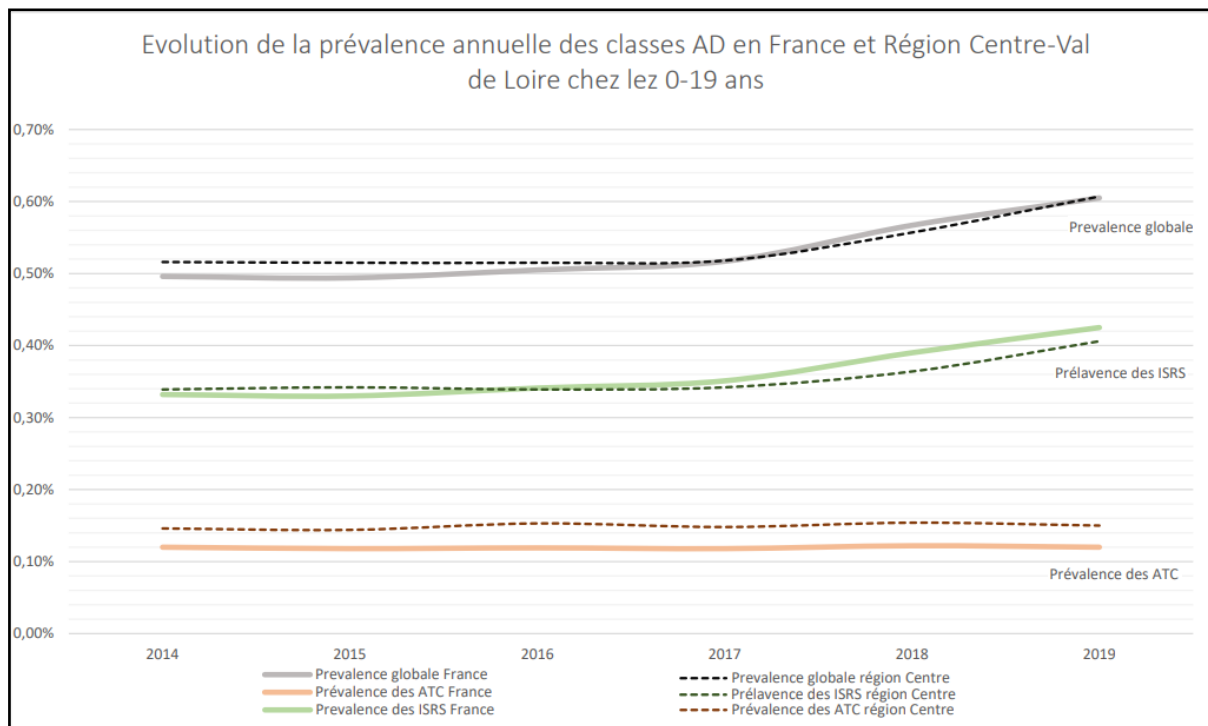


Figure 3. Evolutions des prévalences annuelles par classe d'AD pour la France et la Région Centre-Val de Loire de 2014 à 2019

B. La répartition des molécules :

Utilisation des antidépresseurs en France chez les personnes âgées de 0 à 19 ans en 2019					
Classement	Molécule	Consommateurs*		Nombre de boîtes	
		Nombre	(%)**	Nombre	Moy./Consommant
1	SERTRALINE	27216	24%	331158	12,1
2	AMITRIPTYLINE	16539	14,5%	41969	2,53
3	FLUOXETINE	15981	14%	111461	6,9
4	ESCITALOPRAM	15528	13,6%	48878	3,1
5	PAROXETINE	14476	12,7%	101544	7
≥6	AUTRES	23 654	20,9%		
TOTAL		113 394	100,0%		

*Nombres d'assurés ayant bénéficiés d'au moins un remboursement annuel après une délivrance en officine

**Nombres de consommateurs au cours de l'année 2019 pour 100 bénéficiaires d'un traitement

Tableau 3. Classement des 5 molécules AD les plus utilisées en nombre de consommateurs chez les 0-19 ans en France en 2019

Utilisation des antidépresseurs en région Centre-Val de Loir chez les personnes âgées de 0 à 19 ans en 2019					
Classement	Molécule	Consomphants*		Nombre de boîtes	
		Nombre	(%)**	Nombre	Moy./Consommant
1	SERTRALINE	1030	24,8%	12139	11,7
2	AMITRIPTYLINE	813	19,6%	2222	2,7
3	FLUOXETINE	578	13,9%	3208	5,5
4	PAROXETINE	571	13,7%	3561	6,23
5	ESCITALOPRAM	442	10,6%	1143	2,5
≥6	AUTRES	710	17,1%		
TOTAL		4 144	100,0%		

*Nombres d'assurés ayant bénéficiés d'au moins un remboursement annuel après une délivrance en officine

**Nombres de consommateurs au cours de l'année 2019 pour 100 bénéficiaires d'un traitement

Tableau 4. Classement des 5 molécules AD les plus utilisées en nombre de consommateurs chez les 0-19 ans en Région Centre-Val de Loire en 2019

Le classement des molécules en nombre de consommateurs annuelle en France en 2019 chez les individus âgés de 0 à 19 ans montre que la Sertraline est la molécule ayant fait l'objet de la plus grande part d'introduction thérapeutique (24%), suivie de l'Amitriptyline (14,5%), puis de la Fluoxétine (14%) (Tableau 3). Ce trio de tête des molécules les plus instaurées se retrouve également en région Centre-Val de Loire dans le même ordre (Tableau 4). L'Escitalopram et la Paxotine les suivent à niveau équivalent.

Cependant en nombre moyen de boîtes consommé annuellement par patient, il y a une différence importante entre la plus importante qui est la Sertraline (11,7 boîtes) et l'Amitriptyline (2,7 boîtes). Les médicaments antidépresseurs les plus vendus en 2019 en officine de ville pour les individus âgés de 0 à 19 ans sont donc dans l'ordre : la Sertraline, la Fluoxétine, puis la Paroxétine (Tableau 5).

Par rapport à l'ensemble de la France, les parts des molécules les plus instaurées chez les jeunes en région Centre-Val de Loire sont significativement similaires pour la Sertraline de 24,8% contre 24% ($\chi^2=1,71$; $P<0,2$), et pour la Fluoxétine de 13,9% contre 14 % ($\chi^2=0,0079$; $P<0,9$). Cependant l'Amitriptyline est significativement plus instaurée en région Centre-Val de Loire, avec une part relative de 19,6% contre 14,5% en France ($\chi^2=88$; $P<0,001$).

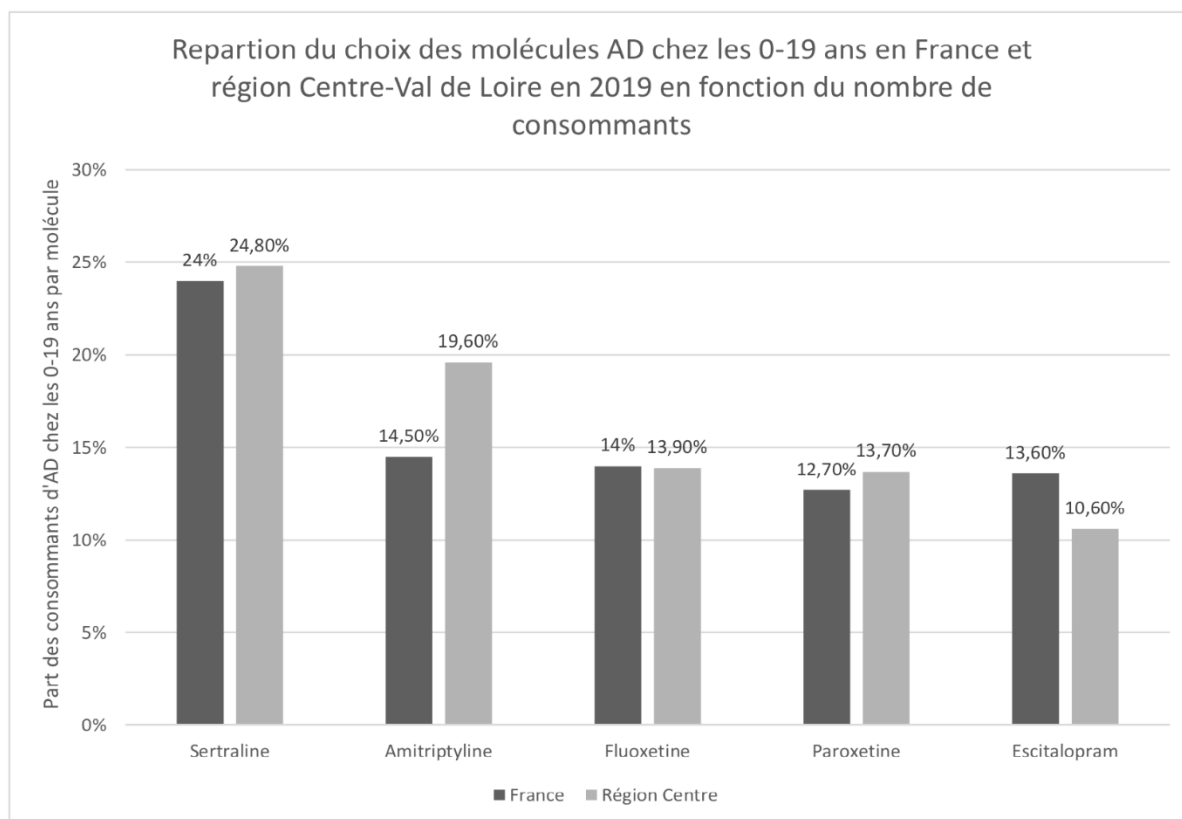


Figure 4. Comparaison de la distribution des molécules AD les plus utilisées en France et Région Centre-Val de Loire en 2019 chez les 0-19 ans

C. La répartition des médecins spécialistes prescripteurs :

Les spécialités des médecins de ville à l'origine de la prescription de boîtes d'antidépresseurs chez les enfants et adolescents peuvent être tracées grâce à leurs codes de spécialité. Ainsi pour les 5 médicaments les plus instaurés les psychiatres, généralistes, et neurologues libéraux représentent des parts variables en fonctions des molécules (Tableau 5 à 9).

L'Escitalopram et la Paroxetine sont souvent prescrits chez les jeunes en France par des médecins généralistes libéraux à hauteur respectivement de 58,8% et 47,6%. La part des psychiatres libéraux y est plus faible et inférieure à 20% (Tableau 7 et 8).

La Sertraline et la Fluoxetine sont deux molécules qui ont relativement plus souvent un psychiatre libéral à l'origine de la prescription par rapport aux autres médicaments. Ces taux sont de 25,1% (Tableau 5 et 6). On retrouve aussi une majorité de médecins salariés prescripteurs pouvant être des psychiatres des centres médicaux psychologiques.

Ventes de boîtes d'antidépresseur chez les 0-19 ans par type de prescripteur en France en 2019													
Classement	Molécule	Nombre de boîtes		Prescripteur									inconnu*
				Médecin généraliste libéral		Psychiatre libéral		Neurologue libéral		Médecins salariés			
		Nombre boîtes	%	Nombre boîtes	%	Nombre boîtes	%	Nombre boîtes	%	Nombre boîtes	%		
1	SERTRALINE	331158	78359	23,6%	83443	25,1%	0	0%	155573	46,9%		4,4%	
2	FLUOXETINE	111461	26700	23,9%	24061	21,5%	0	0%	49344	44,2%		10,4%	
3	PAROXETINE	101544	48337	47,6%	18972	18,6%	0	0%	27 779	27,3%		6,5%	
4	ESCITALOPRAM	48878	28777	58,8%	6248	12,7%	0	0%	5684	11,6%		16,9%	
5	AMITRIPTYLINE	41969	13881	33%	3296	7,8%	2429	5,7%	19474	46,4%		7,1%	

Ventes de boîtes d'antidépresseur chez les 0-19 ans par type de prescripteur en région Centre-Val de Loire en 2019													
Classement	Molécule	Nombre de boîtes		Prescripteur									inconnu*
				Médecin généraliste libéral		Psychiatre libéral		Neurologue libéral		Médecins salariés			
		Nombre boîtes	%	Nombre boîtes	%	Nombre boîtes	%	Nombre boîtes	%	Nombre boîtes	%		
1	SERTRALINE	12139	2723	22,4%	2138	17,6%	0	0%	6149	50,6%		9,3%	
2	PAROXETINE	3561	1697	47,6%	442	12,4%	0	0%	1087	30,5%		9,4%	
3	FLUOXETINE	3208	809	25,2%	284	8,8%	0	0%	1599	49,8%		15,9%	
4	AMITRIPTYLINE	2222	635	28,5%	269	12,1%	53	2,3%	1065	48,0%		8,8%	
5	ESCITALOPRAM	1143	727	63,6%	41	3,5%	0	0,0%	94	8,2%		24,5%	

Tableaux 5, 6. Classements des molécules les plus délivrées en officine en nombre de boîtes et parts des spécialistes prescripteurs en France et Région Centre-Val de Loire chez les 0-19 ans en 2019

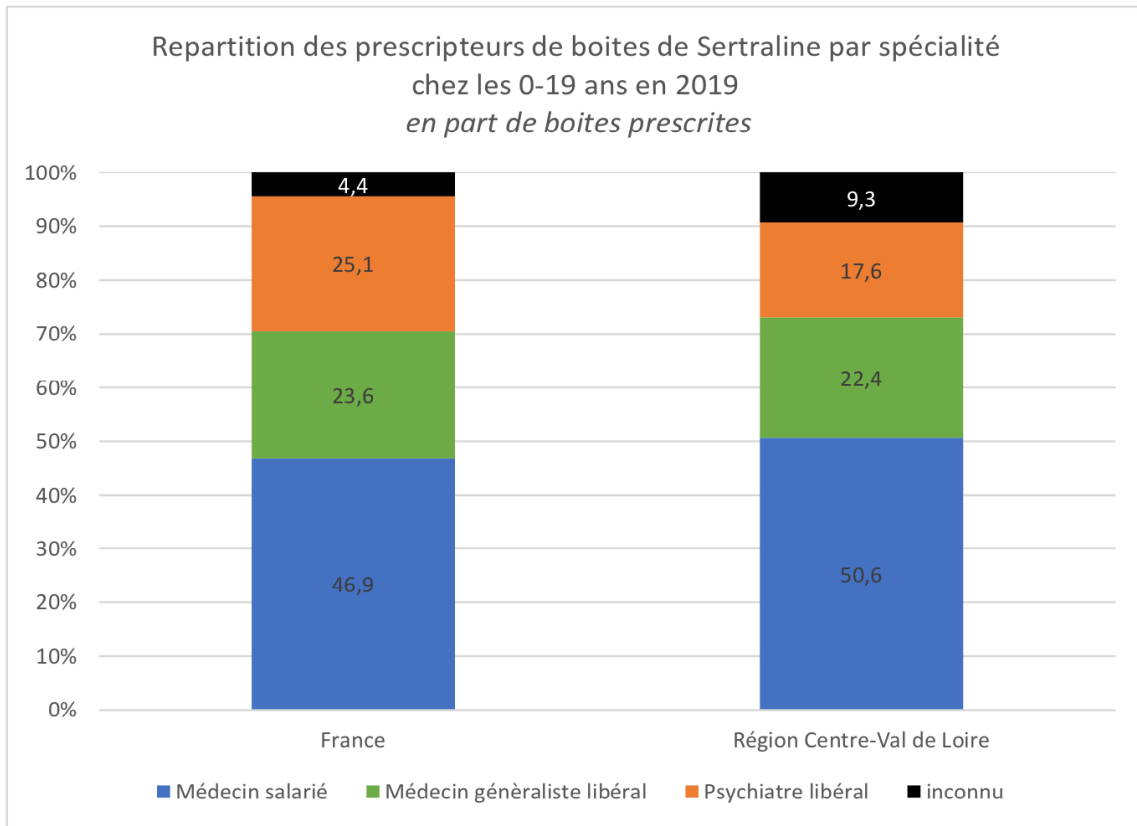


Figure 5. Distribution des spécialistes prescripteurs de la Sertraline chez les 0-19 ans en France et Région Centre-Val de Loire en 2019

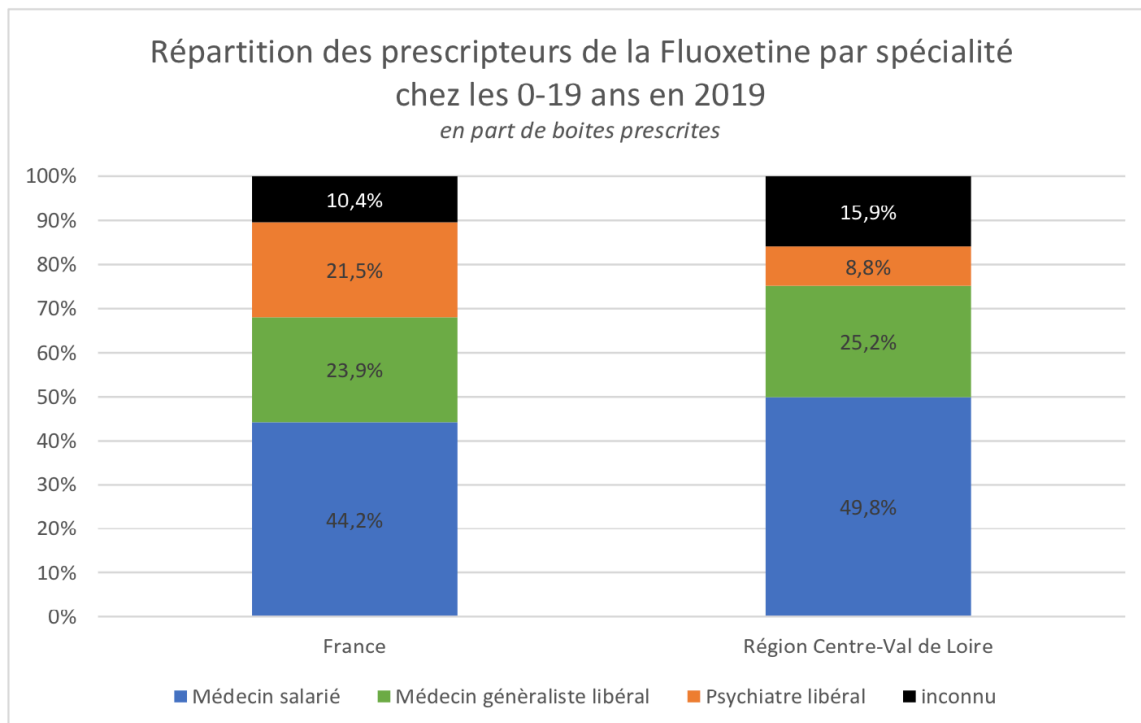


Figure 6. Distribution des spécialistes prescripteurs de la Fluoxétine chez les 0-19 ans en France et Région Centre-Val de Loire en 2019

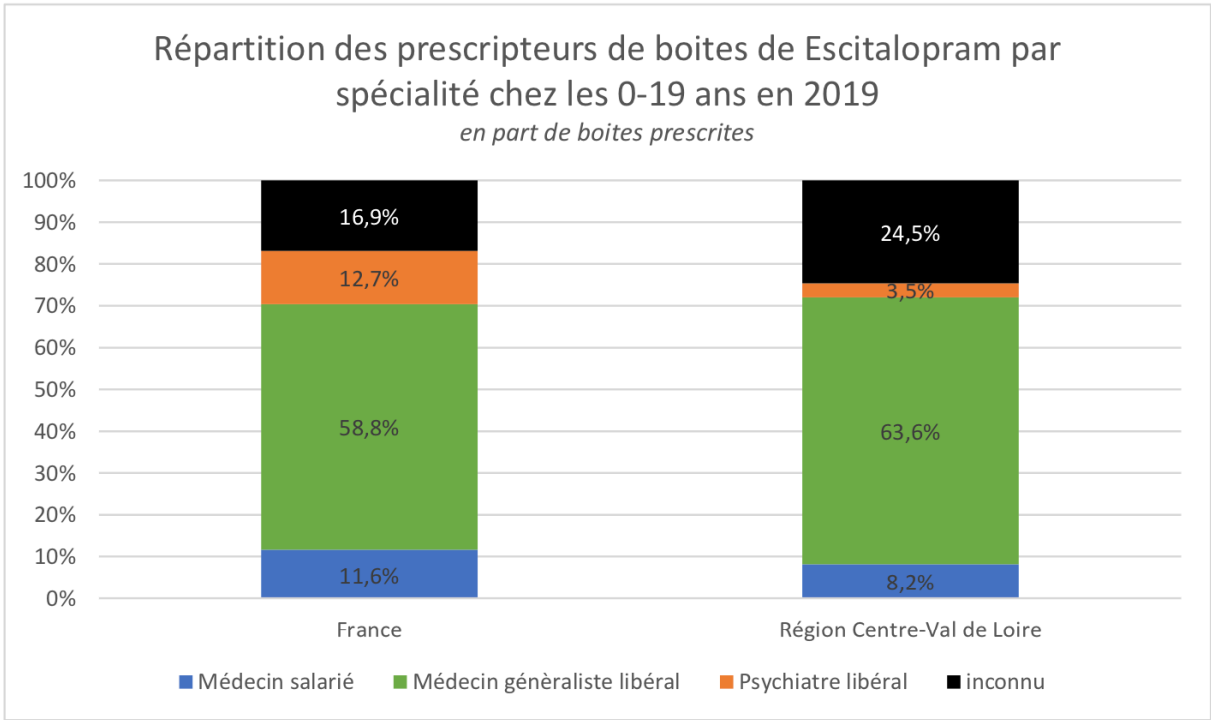


Figure 7. Distribution des spécialistes prescripteurs de l'Escitalopram chez les 0-19 ans en France et Région Centre-Val de Loire en 2019

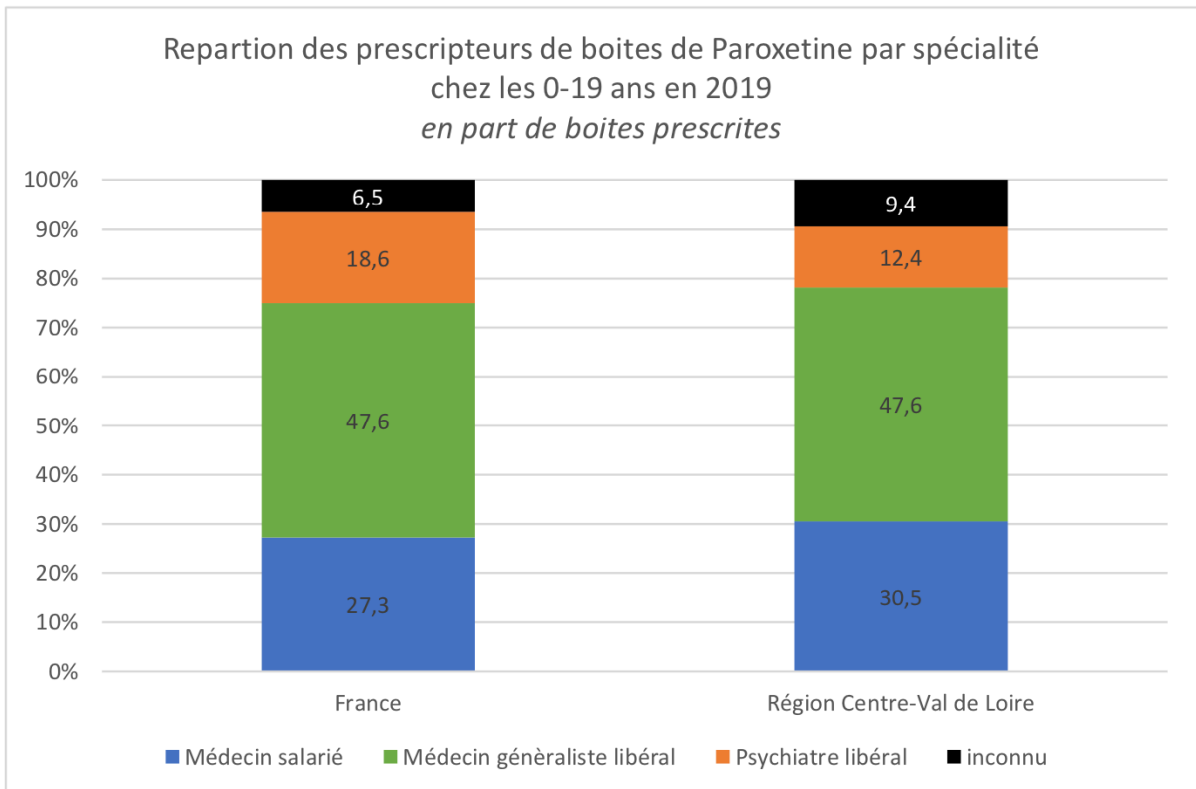


Figure 8. Distribution des spécialistes prescripteurs de la Paroxétine chez les 0-19 ans en France et Région Centre-Val de Loire en 2019

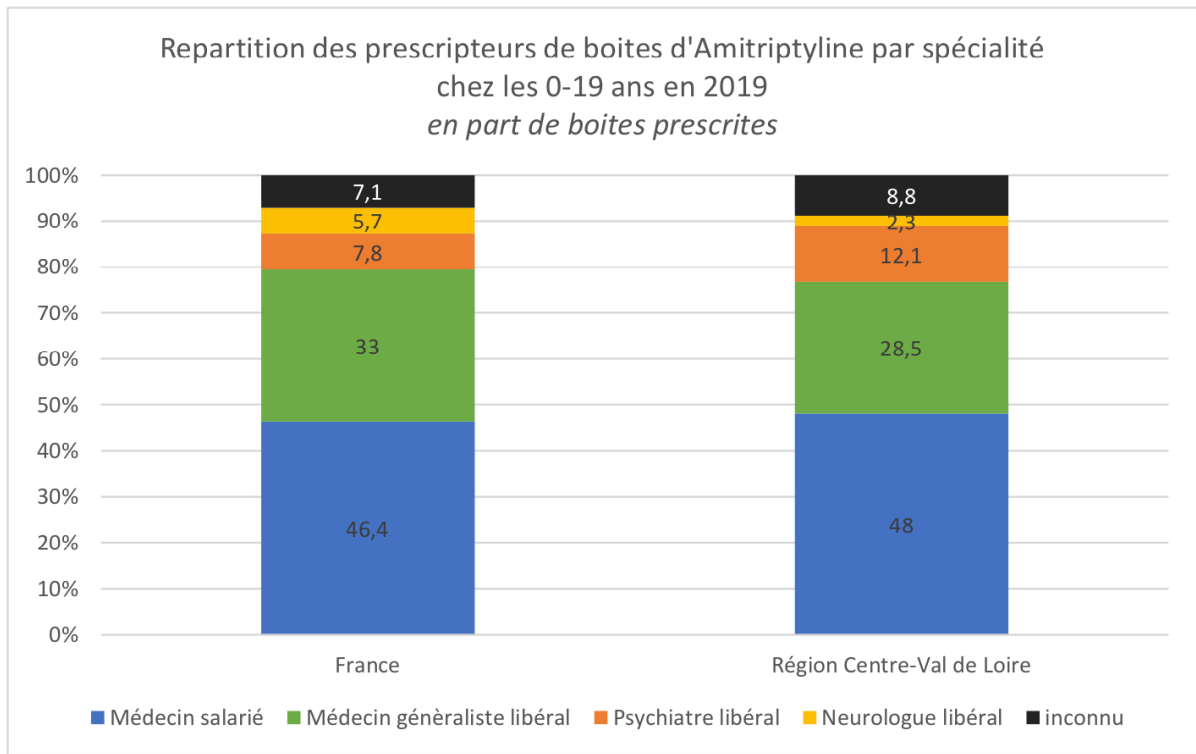


Figure 9. Distribution des spécialistes prescripteurs de l'Amitriptyline chez les 0-19 ans en France et Région Centre-Val de Loire en 2019

L'Amitriptyline est prescrite de façon partagée avec dans l'ordre, les médecins salariés (46,4%), les médecins généralistes (33%), les psychiatres (7,8%), puis à la différence des autres des neurologues (7,8%) (Tableau 9). Cela souligne son utilisation dans l'indication des douleurs neuropathiques.

Par rapport à la France, la distribution des différents médecins spécialistes à l'origine de l'ordonnance en région Centre-Val de Loire semble grossièrement similaire, sans pouvoir faire de réels comparaisons statistiques au vu du nombre important et hétérogène de valeurs inconnues rapportées (de 4,4 à 24,5%).

V. Discussion

L'usage des antidépresseurs :

La présence dans les 3 antidépresseurs les plus introduits dans le traitement des pathologies de l'enfant et adolescent d'une molécule dont la littérature scientifique récente n'appuie que très peu l'usage pose question. L'Amitriptyline s'est vu récemment retirer sa recommandation par les experts et la HAS dans l'énurésie primaire pour laquelle elle avait reçu initialement une AMM. Pour autant, elle représente toujours 14,5% des initiations de traitements antidépresseurs en France en 2019 chez les 0-19 ans. Ce retrait de recommandation ne semble pas avoir changé les habitudes de prescriptions puisque le niveau d'usage des tricycliques est resté stable ces dernières années. L'Amitriptyline est aussi utilisée chez les enfants et adolescents dans les douleurs neuropathiques par extrapolation des données scientifiques d'adultes pouvant expliquer son usage encore courant. Cependant, le recours à un neurologue libéral pour soutenir cette prescription reste rare, à hauteur de 7,8% en France. Nous remarquons aussi que sa durée de prescription est courte, en moyenne de 2,5 boîtes à l'année. Cela peut s'expliquer par une mauvaise tolérance, une inefficacité, ou un usage à visée symptomatique du produit. Il est possible que son utilisation soit détournée pour rechercher l'effet sédatif dans une stratégie d'amélioration du sommeil. L'existence d'une forme buvable (Laroxyl®) en plus d'une autorisation administrative toujours valable chez l'enfant de plus de 6 ans sont des éléments qui peuvent encourager son usage hors cadre.

Une autre donnée préoccupante est le niveau d'usage hétérogène sur le territoire. Alors que la Sertraline et la Fluoxetine présentent des niveaux d'usages similaires, ce n'est pas le cas de l'Amitriptyline qui est sensiblement plus utilisée en région Centre-Val de Loire comme démontré dans notre étude. Cet élément souligne l'absence d'usage consensuel de cette molécule en pratique. La Région Centre-Val de Loire présente une démographie médicale vieillissante, avec une densité faible et bien inférieure à la moyenne nationale. Cette caractéristique pourrait expliquer cette surprescription par manque d'actualisation des connaissances des professionnelles. Notre analyse de la répartition des médecins spécialistes prescripteurs de l'Amitriptyline en région ne permet pas d'incriminer une discipline plutôt qu'une autre à l'origine de cette surprescription.

Le troisième élément à relever est la prédominance d'usage de la Sertraline face à la Fluoxetine que ce soit en matière de fréquence d'introduction, ou de quantité délivrée en officine. Si cette

prescription de Sertraline se fait dans l'indication d'un trouble anxieux isolé ou d'un trouble obsessionnel compulsif alors elle est adaptée. Cependant, les prescripteurs doivent garder à l'esprit qu'en cas d'idées ou de comportements suicidaires, ou de trouble thymique, elle devient non recommandable au vu des données scientifiques. Seule la Fluoxétine permet d'obtenir une réponse clinique efficace dans la cadre de la dépression à partir de 8 ans ou 12 ans en fonction des sources et jusqu'au début de l'âge adulte. L'analyse des profils de prescription des médecins généralistes libéraux montre qu'ils utilisent principalement l'Escitalopram et la Paroxétine puisqu'ils en sont les principaux prescripteurs chez les sujets jeunes. Il est probable qu'ils utilisent ces molécules dans la dépression par extrapolation de la pratique de l'adulte. Le développement d'une plateforme d'aide à la prescription des psychotropes chez les mineurs doit permettre d'aiguiller davantage les pratiques comme : pharmacologie.sfpeada.fr

En somme, les AMM ne reflètent pas les profils d'efficacité des antidépresseurs chez les jeunes. Par exemple aucune molécule ne possède une AMM pour les troubles anxieux alors que c'est dans ce trouble que les molécules les plus sérotoninergiques possèdent le meilleur service rendu et que le risque de complications et de chronicisation sans prise en charge est important.

Les tendances d'évolution sont positives avec une augmentation de l'usage des ISRS, une part d'usage des ATC qui diminue, et une prévalence qui se présente relativement modérée par rapport aux autres pays occidentaux. Il semble intéressant d'intégrer les données de 2020 pour mesurer l'impact de la crise sanitaire provoquée par la pandémie de Covid-19 sur les prescriptions d'antidépresseurs chez les enfants et adolescent.

Limites, biais et enjeux :

Les niveaux de prévalence observés sont concordants avec la dernière étude en date sur le sujet. Sur l'année 2016, l'équipe du Dr. Revet retrouve une prévalence sur échantillon représentatif de la population française âgée de 6 à 17 ans de 0,53% (IC:0,49-0,59), de 0,34% (IC:0,30-0,38) pour les ISRS, et de 0,16% (IC:0,13-0,19) pour les ATC (6). Avec notre exploitation des mégadonnées de l'assurance maladie en libre accès sur l'ensemble des bénéficiaires âgés de 0 à 19 ans, nous retrouvons respectivement une prévalence globale de 0,505%, de 0,341% pour les ISRS et de 0,153% pour les ATC. Cette concordance des chiffres sur la dernière année commune étudiée conforte la validité externe des travaux.

Les biais et limites de notre étude concernent le mode de collecte des données du système *Open Medic* qui est un agrégat ou cumul de données extrait du SNIIRAM. Cela peut provoquer des erreurs comme des doublons entre les fichiers que nous ne pouvons pas apprécier. Ce système

intègre uniquement les délivrances réalisées en officine de ville et exclut les délivrances d'établissements sanitaires amputant les données d'une part réelle des usages. Notre choix des analyses opérées sur les données est ciblé et partiel. Ainsi, seules les 5 molécules principales sont étudiées en détail et uniquement sur l'année 2019 par simplification, provoquant un biais d'évaluation. Ce système ne propose que 3 grandes classes d'âges, ne permettant pas de stratifier davantage la classe de 0 à 19 ans. Il n'est donc pas possible de séparer les enfants des adolescents qui sont 2 sous-populations dont les pratiques de prescriptions diffèrent. Pour ce faire il faut faire une demande aux données du Système National des Données de Santé (SNDS) via le *Health Data Hub* pour avoir accès à des données plus précises. Les enjeux de l'exploitation de ces données sont majeurs. En tant que médecin, il est primordial de développer des études sur ces mégadonnées de santé dans l'intérêt des patients, et de la médecine. Les dépenses courantes de santé en lien avec les médicaments représentent une part importante, et il est primordial de vérifier que les usages soient en lien avec les connaissances scientifiques.

Conditions à l'instauration d'une pharmacothérapie :

Au-delà du choix de la bonne molécule, les préalables pour garantir la réussite de la pharmacothérapie débutent d'abord par une rencontre, celle de l'enfant ou adolescent avec son thérapeute. Concomitamment à l'évaluation clinique, il faut tâcher de faire émerger la formulation d'une demande si elle ne provient pas d'emblée du patient. Au fil du suivi et des entretiens, un certain nombre de facteurs non spécifiques participent à la réponse clinique du traitement : l'attitude empathique, l'alliance thérapeutique, la motivation aux changements.

Une fois le diagnostic posé, les symptômes quantifiés et qualifiés, il faut les annoncer. La priorité reste de ne pas aggraver la situation. La médication doit rester réservée aux troubles quantifiés de modérées à sévères. L'information médicale qui accompagne l'acte de prescription doit être précise, et rigoureuse. L'efficacité des potentiels traitements doit être présentée par les bénéfices attendus, les délais d'action, l'annonce des effets indésirables physiques et comportementaux possibles, à l'oral ou par écrit notamment dans les prescriptions hors AMM.

La réaction des adolescents au diagnostic et à la proposition de médication renvoie à une condition nouvelle qui est celle de malade. Dans une période où la construction identitaire est centrale, il est important de soutenir le développement, l'épanouissement, et de croire dans le potentiel de l'individu. Il n'y a jamais d'urgence à démarrer un traitement antidépresseur, il ne faut jamais l'imposer. La mise en route doit s'accompagner d'un consensus entre l'adolescent, ses parents et le médecin. Les réflexions, les discussions et la réaction qui succèdent la

proposition de traitement sont des moments intéressants. En pratique les refus de traitement provenant des adolescents questionnent. Ils peuvent être révélateurs d'idées figées ou de non-dits. C'est un espace qui s'ouvre pour développer l'insight.

Après accord de l'enfant ou de l'adolescent et la réalisation des bilans pré thérapeutiques nécessaires (bilan biologique, ECG), un essai d'instauration progressive doit s'accompagner d'un suivi rapproché lors des premières semaines. L'importance de l'effet placebo cumulé au principe actif du médicament sont à garder en tête pour tirer avantage de la réponse clinique lors des premières semaines de traitement. Il faut profiter de cette période pour développer davantage une relation de support, mesurer les effets subjectifs et objectifs de la pharmacothérapie. La connaissance de l'ensemble des mécanismes d'actions associé au respect préalable des bonnes conditions externes d'initiation du traitement sont les garants d'une qualité de soin optimum.

Conclusion

Les prescriptions des antidépresseurs chez les enfants et adolescents présentent un gradient dans leurs rapports d'efficacité qui ne reflète pas toujours les pratiques et encore moins les autorisations de mise sur le marché. C'est dans les troubles anxieux que les molécules sérotoninergiques sont les plus intéressantes, surtout à l'adolescence pour limiter l'impact des symptômes sur la vie scolaire et sociale. Pour autant, aucune molécule ne possède une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Dans l'épisode dépressif, le bénéfice est moins bon à la vue de la faible différence avec l'effet placebo et du sur-risque d'effets suicidaires potentiellement induit par le traitement. La Fluoxetine est l'unique molécule à avoir un effet significativement supérieur au placebo dans cette indication, associé à une bonne tolérance. Dans les troubles obsessionnels compulsifs, le service rendu est intermédiaire durant l'enfance et l'adolescence. C'est la seule indication où l'usage d'un tricyclique est encore scientifiquement admis en seconde ou troisième intention.

La mise à disposition des mégadonnées de l'assurance maladie permet d'analyser sur population entière les usages, et de vérifier que les dépenses de santé engagées en remboursement de médicament respectent les recommandations d'experts, en lien avec les dernières connaissances scientifiques basées sur les faits. Il est primordial que les médecins se saisissent de ces outils pour défendre l'intérêt des patients. L'analyse des remboursements des antidépresseurs chez les enfants et adolescents permet d'identifier les principales molécules introduites chez ces patients, à savoir la Sertraline, la Fluoxetine, puis l'Amitriptyline. Ces 3 molécules ont bien initialement une autorisation pour être délivrées chez les mineurs, cependant la littérature scientifique n'appuie que très peu l'usage de cette dernière. Il est probable qu'elle soit encore utilisée à visée sédatrice et hypnotique ce qui n'est pas soutenable au regard de la mauvaise tolérance de cette molécule et des risques d'intoxications. Cet usage paraît d'autant plus non consensuel que sa prévalence d'usage est hétérogène sur le territoire contrairement aux autres principales molécules prescrites. Le retrait de recommandation récent n'a pas encore eu d'effet sur cet usage. Il faut donc renforcer l'information médicale par des plateformes d'aide à la prescription, voir questionner de nouveau son autorisation administrative de délivrance chez les mineurs par le recours obligatoire à un médecin hospitalier spécialiste.

Globalement l'évolution des pratiques est positive avec une augmentation d'usage des antidépresseurs sérotoninergiques, une diminution des molécules tricycliques, et un niveau d'usage relativement modéré. Néanmoins, nous constatons une accélération de l'augmentation globale depuis 2017 chez les jeunes filles. Il est primordial que les médecins chercheurs continuent à analyser les mégadonnées du système de santé en lien avec les territoires pour homogénéiser les pratiques en adéquation avec les dernières données de la science.

Bibliographie

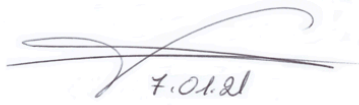
1. Carlsson A, Corrodi H, Fuxe K, Hökfelt T. Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- α -ethyl-meta-tyramine. *Eur J Pharmacol.* mars 1969;5(4):357-66.
2. Duman RS. A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1 juill 1997;54(7):597.
3. Afssaps. Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et adolescent. 2008.
4. Richardson LP, Katzenellenbogen R. Childhood and adolescent depression: The role of primary care providers in diagnosis and treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* janv 2005;35(1):6-24.
5. Cohen D, Consoli A, Bodeau N, Purper-Ouakil D, Deniau E, Guile J-M, et al. Predictors of Placebo Response in Randomized Controlled Trials of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents with Internalizing Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* févr 2010;20(1):39-47.
6. Revet A, Montastruc F, Raynaud J-P, Baricault B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Trends and Patterns of Antidepressant Use in French Children and Adolescents From 2009 to 2016: A Population-Based Study in the French Health Insurance Database. *J Clin Psychopharmacol.* août 2018;38(4):327-35.
7. Lewinsohn PM, Clarke GN, Seeley JR, Rohde P. Major Depression in Community Adolescents: Age at Onset, Episode Duration, and Time to Recurrence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juill 1994;33(6):809-18.
8. Costello EJ, Egger HL, Angold A. The Developmental Epidemiology of Anxiety Disorders: Phenomenology, Prevalence, and Comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* oct 2005;14(4):631-48.
9. AACAP. The use of medication in treating childhood and adolescent depression : information ofr physicians. 2005.
10. Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. Suicide Rates in Short-term Randomized Controlled Trials of Newer Antidepressants: *J Clin Psychopharmacol.* avr 2006;26(2):203-7.
11. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry DA. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [cité 4 janv 2021]. p. CD002317. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002317>
12. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *The Lancet.* août 2016;388(10047):881-90.
13. Stahl. *Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur* 5eme edition. 2016.
14. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA.* 18 avr 2007;297(15):1683.

15. Jureidini JN, Doecker CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ*. 10 avr 2004;328(7444):879-83.
16. Varigonda AL, Jakubovski E, Taylor MJ, Freemantle N, Coughlin C, Bloch MH. Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pediatric Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. juill 2015;54(7):557-64.
17. Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, Nightingale-Teresi J, Carmody T, Hughes CW, et al. Fluoxetine Versus Placebo in Preventing Relapse of Major Depression in Children and Adolescents. *Am J Psychiatry*. 1 avr 2008;165(4):459-67.
18. Fluoxetine, Cognitive-Behavioral Therapy, and Their Combination for Adolescents With Depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 18 août 2004;292(7):807.
19. Bailly D. Benefits and risks of using antidepressants in children and adolescents. *Expert Opin Drug Saf*. janv 2008;7(1):9-27.
20. Adanır A, Taşkıran G, Küpesiz F, Özatalay E. RECURRENT ECCHYMOSES ASSOCIATED WITH SERTRALINE, FLUOXETINE AND CLOMIPRAMINE IN AN ADOLESCENT BOY. *J Mood Disord*. 2017;1.
21. Luft MJ, Lamy M, DeBello MP, McNamara RK, Strawn JR. Antidepressant-Induced Activation in Children and Adolescents: Risk, Recognition and Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. févr 2018;48(2):50-62.
22. David A, Fernandez A, Menard M-L, Dor E, Leali G, Maria F, et al. Pharmacorésistance aux psychotropes chez l'enfant et l'adolescent et recherche d'anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6. Vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie ? *Fr J Psychiatry*. déc 2019;1:S147.
23. Olfson M, Shaffer D, Marcus SC, Greenberg T. Relationship Between Antidepressant Medication Treatment and Suicide in Adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 2003;60(10):978.
24. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Mann JJ. Relationship Between Antidepressants and Suicide Attempts: An Analysis of the Veterans Health Administration Data Sets. *Am J Psychiatry*. juill 2007;164(7):1044-9.
25. Brunel et Cohen. La depression chez l'adolescent. Fondation Pierre Deniker; 2011.
26. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. mars 2015;56(3):345-65.
27. Avenevoli S. Prevalence, Persistence, and Sociodemographic Correlates of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 1 avr 2012;69(4):372.
28. Bittner A, Egger HL, Erkanli A, Jane Costello E, Foley DL, Angold A. What do childhood anxiety disorders predict? *J Child Psychol Psychiatry*. déc 2007;48(12):1174-83.
29. Strawn JR, Welge JA, Wehry AM, Keeshin B, Rynn MA. EFFICACY AND TOLERABILITY OF ANTIDEPRESSANTS IN PEDIATRIC ANXIETY DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS: Research Article: Pediatric Anxiety Meta-Analysis. *Depress Anxiety*. mars 2015;32(3):149-57.

30. Strawn JR, Mills JA, Sauley BA, Welge JA. The Impact of Antidepressant Dose and Class on Treatment Response in Pediatric Anxiety Disorders: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* avr 2018;57(4):235-244.e2.
31. Wang Z, Whiteside SPH, Sim L, Farah W, Morrow AS, Alsawas M, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Behavioral Therapy and Pharmacotherapy for Childhood Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 nov 2017;171(11):1049.
32. Murrin LC, Sanders JD, Bylund DB. Comparison of the maturation of the adrenergic and serotonergic neurotransmitter systems in the brain: Implications for differential drug effects on juveniles and adults. *Biochem Pharmacol.* avr 2007;73(8):1225-36.
33. Compton. *Pediatric anxiety disorders.* Elsevier; 2019.
34. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, et al. Cognitive Behavioral Therapy, Sertraline, or a Combination in Childhood Anxiety. *N Engl J Med.* 25 déc 2008;359(26):2753-66.
35. Rynn MA, Walkup JT, Compton SN, Sakolsky DJ, Sherrill JT, Shen S, et al. Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study: Evaluating Safety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mars 2015;54(3):180-90.
36. March JS, Entusah AR, Rynn M, Albano AM, Tourian KA. A Randomized Controlled Trial of Venlafaxine ER Versus Placebo in Pediatric Social Anxiety Disorder. *Biol Psychiatry.* nov 2007;62(10):1149-54.
37. Petit A, Piednoir D, Germain M-L, Trenque T. Hyperprolactinémies d'origine médicamenteuse : étude cas/non-cas dans la banque nationale de pharmacovigilance. *Therapies.* mars 2003;58(2):159-63.
38. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry.* janv 2010;15(1):53-63.
39. Zarei M, Mataix-Cols D, Heyman I, Hough M, Doherty J, Burge L, et al. Changes in Gray Matter Volume and White Matter Microstructure in Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry.* déc 2011;70(11):1083-90.
40. Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, et al. Which SSRI? A Meta-Analysis of Pharmacotherapy Trials in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry.* nov 2003;160(11):1919-28.
41. Geller D, Biederman J, Jones J, Park K, Schwartz S, Shapiro S, et al. Is Juvenile Obsessive-Compulsive Disorder a Developmental Subtype of the Disorder? A Review of the Pediatric Literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* avr 1998;37(4):420-7.
42. Aubert D, Berard É, Blanc J-P, Lenoir G, Liard F, Lottmann H. Énurésie nocturne primaire isolée : diagnostic et prise en charge. Recommandations par consensus formalisé d'experts. *Prog En Urol.* mai 2010;20(5):343-9.
43. Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S, The WFSBP Task Force on Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Eating Disorders. *World J Biol Psychiatry.* sept 2011;12(6):400-43.
44. Robb AS, Cueva JE, Sporn J, Yang R, Vanderburg DG. Sertraline Treatment of Children and Adolescents With Posttraumatic Stress Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2010;20(6):463-71.

45. Cuvellier J-C. Traitement des céphalées chroniques chez l'enfant et l'adolescent. Douleurs Éval - Diagn - Trait. juin 2020;21(3):96-108.
46. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med. 12 janv 2017;376(2):115-24.
47. Gherpelli JLD, Esposito SB. A prospective randomized double blind placebo controlled crossover study of fluoxetine efficacy in the prophylaxis of chronic daily headache in children and adolescents. Arq Neuropsiquiatr. sept 2005;63(3a):559-63.
48. Wang S-J, Fuh J-L, Lu S-R, Juang K-D. Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents: A 2-year longitudinal study. Neurology. 20 févr 2007;68(8):591-6.
49. VIDAL 2018 Le dictionnaire. Vidal Eds; 2018.
50. Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, Glaeske G, Kalverdijk LJ, Petersen I, et al. Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005-2012. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. mars 2016;26(3):411-9.
51. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. OpenMEDIC : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes 2014 à 2019 Disponible à l'adresse : <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php>.
52. Insee. Estimation de population par région, sexe et grande classe d'âge - Années 1975 à 2020. Disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198>.

Vu, le Directeur de Thèse



7.01.21

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

PERROY Thibaud

57 pages – 6 tableaux – 9 figures

Résumé :

Les antidépresseurs présentent un gradient d'intérêt chez l'enfant et adolescent qui est jugé faible dans la dépression, modéré dans le TOC, et meilleur dans le trouble anxieux. Les molécules les plus sérotoninergiques comme la Sertraline présentent le meilleur service rendu dans le trouble anxieux et le trouble obsessionnel compulsif. La Fluoxétine est la seule molécule ayant démontré une efficacité significative dans la dépression. Les antidépresseurs tricycliques malgré leurs toxicités, gardent un intérêt en seconde intention dans le TOC sévère. Les AMM ne reflètent pas nécessairement le rapport bénéfice-risque de ces molécules, ni même les usages et peuvent induire en erreur les prescripteurs sur le choix de la molécule.

L'analyse pharmaco épidémiologique des données de la sécurité sociale issue du remboursement des délivrances en officine a pour objectif de décrire l'usage des antidépresseurs et son évolution récente chez les enfants et adolescents. Secondairement, l'objectif est de définir si ces données sont comparables en région Centre-Val de Loire à l'ensemble de la France.

Notre étude démontre une prévalence annuelle globale de l'usage des antidépresseurs chez les 0-19 ans, en 2019 en France, de 0,605% avec une augmentation de 21,9% sur 5 ans. Cette augmentation d'usage concerne principalement la classe des ISRS (+28%) et les filles (+ 29,5%) et semble s'accroître depuis 2017. La prévalence globale et les tendances d'évolutions sont similaires en France et en région Centre-Val de Loire. Cependant, on retrouve une différence dans la proportion d'instauration des antidépresseurs tricycliques dont l'Amitriptyline qui sont significativement plus importante en région Centre-Val de Loire. La Sertraline est la molécule ayant fait l'objet de la plus grande part d'introduction thérapeutique (24%), suivie de l'Amitriptyline (14,5%), puis de la Fluoxétine (14%). Les médecins généralistes libéraux sont les principaux prescripteurs chez les enfants et adolescents de l'Escitalopram et de la Paroxétine, tandis que les psychiatres libéraux participent relativement plus fréquemment à la prescription adaptée de la Sertraline, et de la Fluoxétine. Par ailleurs, l'Amitriptyline fait l'objet d'un usage encore courant chez les individus âgés de 0 à 19 ans qui paraît peu justifié au vu du récent retrait de recommandation d'usage, et des données de la littérature.

Mots clés : Antidépresseur ; Pédopsychiatrie ; Open data ; Big data ; Prescription

Président du Jury :

Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Frédérique BONNET-BRILHAULT, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Oliver BONNOT, Pédopsychiatrie, Faculté de Médecine – Nantes

Directeur de thèse : Dr Chrystèle BODIER, Pédopsychiatrie, PH, CHU – Tours

Date de soutenance : 19 février 2021