

Actualité de la pharmacothérapie des troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent

Catherine Salle¹
Bertrand Welniarz²

¹ Interne, Secteur 93IO3
EPS de Ville-Évrard
93332 Neuilly-sur-Marne, France

² Praticien hospitalier, chef de pôle,
Secteur 93IO3 EPS de Ville-Évrard

Resumé. Les troubles anxieux sont très fréquents chez les mineurs et sont à risque de chronicisation et de complications à l'âge adulte s'ils sont mal ou non pris en charge. La psychothérapie reste le traitement de première intention du traitement de l'anxiété chez l'enfant. Plusieurs approches psychothérapeutiques sont possibles : psychanalyse, thérapie cognitivo-comportementale, etc. Toutefois, ces différentes approches peuvent s'avérer insuffisantes si les troubles anxieux sont sévères et invalidants ; un recours aux médicaments psychotropes est alors possible.

Peu de médicaments ont l'AMM dans la prise en charge des troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent, et si beaucoup d'études ont su montrer le bénéfice de différents anxiolytiques chez les adultes, peu sont effectuées chez l'enfant et l'adolescent. Plusieurs études soulignent l'efficacité des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), dans la prise en charge des différents troubles anxieux du mineur, mais aussi l'apparition d'effets indésirables liés à la médication, et notamment l'apparition d'idées suicidaires. Les études longitudinales sur de grands échantillons sont limitées et les données sont lacunaires pour évaluer les effets à long terme des médicaments. Malgré une pratique courante de prescription en France, les médicaments psychotropes ne devraient être prescrits qu'avec prudence au vu de leur potentielle mauvaise tolérance et/ou d'absence d'études montrant leur innocuité.

Mots clés : anxiété, enfant, adolescent, thérapeutique médicamenteuse, benzodiazépine, inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine, pédopsychiatrie

Abstract. Current news regarding pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. Anxiety disorders are very common in minors and are at risk of becoming chronic and increasing complications into adulthood if they are poorly treated or not cared for at all. Psychotherapy remains the first-line treatment for the management of anxiety in children. Several psychotherapeutic approaches are possible for the care of various anxiety disorders; Psychoanalysis, Cognitive-behavioral therapy, etc., however, these different approaches may prove insufficient if anxiety disorders are severe and disabling. Recourse to psychotropic medications is then a possibility.

Few drugs have marketing approval for the management of anxiety disorders in children and adolescents, and if many studies have shown the benefit of different anxiolytics in adults, little research has been done in children and adolescents. Several studies highlight the effectiveness of SSRIs in the management of various anxiety disorders of minors, however, there have been reports of medication-related adverse effects, including the development of suicidal thinking. Unfortunately, longitudinal studies on large samples are limited and data is incomplete, and unable to assess the long-term effects of drugs. Despite a common practice of prescription in France, psychotropic drugs should be prescribed with caution because of their worst tolerances and / or lack of studies showing their safety.

Key words: anxiety, child, adolescent, drug therapy, benzodiazepine, selective serotonin reuptake inhibitor, child psychiatry

Resumen. Actualidad de la farmacoterapia de los trastornos ansiosos en el niño y el adolescente. Los trastornos ansiosos son muy frecuentes entre los menores y conllevan riesgo de cronicización y de complicaciones en la edad adulta si están mal o no atendidos. La psicoterapia sigue siendo el tratamiento de primera intención del tratamiento de la ansiedad en el niño. Varios enfoques psicoterapéuticos son posibles: psicoanálisis, terapia cognitivo-comportamental etc. Sin embargo estos diferentes enfoques pueden resultar insuficientes si los trastornos de ansiedad son severos e invalidantes; entonces es posible recurrir a las medicaciones psicotrópicas.

Pocos medicamentos incluyen la AC en la atención a los trastornos ansiosos del niño y del adolescente, y si muchos estudios han sabido demostrar el beneficio de diferentes ansiolíticos en los adultos, pocos han sido los realizados en el niño y el adolescente. Varios estudios subrayan la eficacia de los inhibidores específicos de la recaptación de la Serotonina (ISRS) en la atención a los diferentes trastornos ansiosos del menor, pero también en la aparición de efectos indeseables vinculados con la medicación, y especialmente la aparición de ideas suicidas. Los estudios longitudinales sobre extensas muestras tienen sus límites y los datos incluyen lagunas para evaluar los efectos a largo plazo de los medicamentos. A pesar de una práctica corriente de prescripción en Francia, los medicamentos psicotrópicos no deberían prescribirse sino con cautela, habida cuenta de su potencial mala aceptación y/o ausencia de estudios señalando su inocuidad.

Palabras claves: ansiedad, niño, adolescente, terapéutica medicamentosa, benzodiazepina, inhibidor específico de la recaptación de la serotonina, pedopsiquiatría

Correspondance : C. Salle
<cath.salle@yahoo.fr>

Le risque d'avoir au moins un trouble anxieux de l'enfance varie de 6 à 20 % selon les études [1, 2] ; il atteindrait 15 à 20 % des jeunes aux USA [3]. Parmi les troubles anxieux, on relève l'anxiété de séparation (spécifique de l'enfance) et ceux rencontrés aussi chez l'adulte : l'attaque de panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxieux généralisé (TAG), la phobie sociale (PS) et la phobie spécifique, le trouble obsessionnel compulsif (TOC), le syndrome de stress post-traumatique (PTSD), et le mutisme sélectif (MS) apparu dans le DSM5 [4].

Les enfants ayant un trouble anxieux ont huit fois plus de risque de développer d'autres troubles anxieux, une dépression ou une addiction. Les troubles anxieux et dépressifs à l'adolescence multiplient par trois le risque de développer une dépression et/ou des troubles anxieux à l'âge adulte. La prise en charge des troubles anxieux de l'enfant est donc un enjeu majeur ; s'ils ne sont pas correctement traités, ils risquent de se chroniciser et d'entraîner des effets négatifs dans le milieu social, familial ou scolaire, ainsi qu'une perturbation du développement psychosocial de l'enfant [1].

Plusieurs approches psychothérapeutiques sont disponibles pour la prise en charge des troubles anxieux (psychothérapie psychodynamique, thérapie cognitivo-comportementales [TCC], etc.). Toutefois, elles peuvent s'avérer insuffisantes quand les troubles sont sévères et invalidants ; les médications psychotropes peuvent alors être indiquées.

Si beaucoup d'études ont montré le bénéfice de différents médicaments dans le traitement de l'anxiété de l'adulte, peu ont été réalisées chez l'enfant et l'adolescent.

Une étude danoise a montré que la consommation d'antidépresseurs a été multipliée par 2 en 15 ans chez les enfants [5]. Une étude chinoise de 2013 montre une augmentation importante de la consommation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) depuis 10 ans chez les mineurs [6].

Ces augmentations de la consommation de psychotropes nécessiteraient davantage de recherches pour confirmer leur innocuité et l'efficacité dans cette population.

Cet article consiste en une revue de la littérature sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des différentes substances utilisées à visée anxiolytique chez l'enfant. Les traitements médicamenteux des angoisses psychotiques et de l'angoisse dans les troubles du spectre autistique ne seront pas traités ici.

Revue de la littérature

Recommandations

The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

L'Académie américaine de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (AACAP) a publié en 2007 un guide de bonne pratique pour l'évaluation et le traitement des troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent. Ces recommanda-

tions s'appliquent aux jeunes qui répondent aux critères du trouble anxieux associé à un retentissement fonctionnel léger à modéré ; la principale recommandation est la psychoéducation pour les patients et leur famille en différant initialement l'usage de médicament.

Recommandation HAS 2007 : Affections psychiatriques de longue durée, troubles anxieux graves

La prise en charge en pédopsychiatrie n'est pas traitée dans ce guide en dehors des TOC et du PTSD [7].

TOC

Si la réponse à la TCC est insuffisante, et après avis pluridisciplinaire, les ISRS peuvent être proposés, avec une surveillance particulière des effets indésirables : les seuls ISRS ayant l'AMM chez l'enfant sont la sertraline (6-17 ans) pour les TOC et la fluoxétine (âge > 8 ans) dans la dépression ; ils doivent être prescrits en association avec la TCC.

En cas d'efficacité, le traitement sera poursuivi 6 mois après la rémission. La diminution des doses à l'arrêt doit être très progressive ; la TCC sera poursuivie pendant cette période d'arrêt en raison des risques de rechute.

En cas d'échec de l'association TCC et ISRS ou de mauvaise tolérance, un switch avec un autre ISRS peut être proposé. En troisième intention la clomipramine pourra être prescrite avec une surveillance attentive des effets indésirables.

PTSD

La TCC est indiquée et doit être adaptée à l'âge, aux circonstances et au niveau de développement. La durée de la psychothérapie est habituellement de 12 à 25 séances, à un rythme d'au moins 1 fois par semaine. Aucune étude évaluant l'efficacité des médicaments n'est disponible chez l'enfant. Si nécessaire, les parents ou la famille peuvent être impliqués dans la thérapie.

Troubles anxieux hors TOC

Aucun médicament n'a l'AMM dans cette indication.

Méta-analyse Cochrane 2009 [8]

Il s'agit d'une revue et méta-analyse vaste, qui fait une synthèse complète des études contrôlées, randomisées de 1996 à 2008 sur la médication des troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent.

Composition de l'étude

Elle inclut 22 études contrôlées randomisées (2519 personnes), courtes (< 16 semaines), portant sur les TOC (11 études), le TAG (2 études), la PS (3 études), les troubles hyper anxieux et évitant (1 étude), le MS (1 étude), le trouble affectif saisonnier et/ou PS et/ou TOC (3 études), et une variété de troubles anxieux (1 étude).

Les médicaments testés sont : les ISRS (15 études : 6 sur la fluoxétine, 2 sur la fluvoxamine, 3 sur la paroxétine et 4 sur la sertraline), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) (5 études : 3 sur la clomipramine et 2 sur la venlafaxine), les benzodiazépines (2 études : 1 sur l'alprazolam et 1 sur le clonazépam), les

3 antidépresseurs (AD) tricycliques (1 étude sur la desipramine)

Résultats

– Dans la majorité des études, le traitement est plus efficace que le placebo (14 études : RR = 1,9 ; IC 95 % : 1,6 - 2,26) et deux fois plus de patients ont répondu à la médication (58,1 %) par rapport au placebo (31,5 %).

– La réponse est significativement meilleure pour les TOC (5 études sur 654 patients : RR = 1,65 ; IC 95 % : 1,32 - 2,06) et les autres troubles anxieux (9 études sur 1448 patients : RR = 2,01 ; IC 95 % : 1,59 - 2,55).

– L'efficacité du traitement a été observée pour des ISRS et un IRSNa (venlafaxine).

Troubles anxieux non-TOC

Nous ne détaillerons pas les études menées concernant les TOC car la prise en charge est la plus codifiée (recommandation HAS) et nous compléterons les résultats de 2009 [8] par des publications récentes. Même s'il s'avère que les troubles anxieux sont souvent associés entre eux ou avec un épisode dépressif, les différents types d'anxiété seront souvent étudiés séparément car cela correspond au découpage de nombreuses études et cela permet d'évaluer la réponse au traitement pour un trouble spécifique.

Troubles anxieux généralisés et/ou phobie sociale et/ou anxiété de séparation

La pharmacothérapie de cette combinaison de trouble anxieux a été largement étudiée :

– Une étude de 2008 [9] compare sertraline et TCC chez 488 enfants et adolescents âgés de 7 à 17 ans, ayant un de ses trois diagnostics et montre que l'efficacité des traitements était supérieure à celle du placebo. À 12 semaines, la thérapie combinée était plus efficace (80,7 %) que la TCC (59,7 %), la sertraline seule (23,7 %) et le placebo (23,7) ($p < 0,001$) en termes de CG-I scores [11, 28]. Il faut noter que la combinaison TCC-sertraline donne davantage de réponses positives que la TCC seule ou la sertraline seule (81 %, 60 %, 55 % respectivement). Par ailleurs, on relève davantage de fatigue, sédation et insomnie dans le groupe sertraline que dans le groupe TCC. D'autres études ont rapporté des résultats similaires [10].

– Une étude de 2001 [11], contrôlée randomisée, examinant l'effet de la fluvoxamine par rapport au placebo pendant 8 semaines chez 128 patients de 6 à 17 ans montre que le groupe fluvoxamine a répondu favorablement à 76 % contre 29 % dans le groupe placebo ($p = 0,001$). Le déclin des symptômes d'anxiété était 3 fois plus important dans le groupe fluvoxamine que dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

– Une étude de 2003 [12] examine l'effet de la fluoxétine par rapport au placebo chez des patients de 7 à 17 ans. Elle montre une amélioration « importante à très importante » dans le groupe fluoxétine (61 %) par rapport au groupe placebo (35 %) ($p < 0,01$).

– Un essai clinique de 2013 [13] sur 12 semaines, en double aveugle, contrôlé randomisé, examine l'effet de la

clomipramine et de la fluoxétine par rapport au placebo chez 30 patients de 7 à 17 ans. Il montre que tous les groupes ont présenté une amélioration significative. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les groupes clomipramine et placebo ou entre les groupes fluoxétine et placebo.

Une méta-analyse de 2015 [3] évaluant des études prospectives de 1966 à 2014, contrôlées randomisées, en groupes parallèles présente l'efficacité et la tolérance des ISRS et IRSNa dans le traitement des troubles anxieux non-TOC tels que le TAG, la PS et l'anxiété de séparation. Toutes les études ont démontré une efficacité significative des médicaments comparée au placebo et la revue n'a pas pu mettre en évidence un plus haut risque de suicide, de nausées ou de douleurs abdominales avec les antidépresseurs dans cette catégorie. Il est à noter que les patients avec dépression concomitante et/ou traitement concomitant aux benzodiazépines ont été exclus de l'étude.

Une étude de 2015 [2], contrôlée randomisée, évalue la fréquence d'événements indésirables des différents traitements (TCC, sertraline, combinaison TCC-sertraline) par rapport au placebo chez des patients de 7 à 17 ans. Elle montre qu'il n'y a pas de différence significative entre sertraline et placebo pour les effets indésirables physiques et psychiques.

Il y a en revanche davantage d'effets indésirables physiques pour la sertraline par rapport à la TCC ($p < 0,1$) et la combinaison TCC-sertraline ($p < 0,1$).

Trouble anxieux généralisé

D'après une étude de 2009 [14], le TAG se retrouverait chez 10 % des enfants et adolescents, avec une moyenne d'âge d'apparition de 8,5 ans.

Rynn *et al.* ont été les premiers à étudier les effets de la médication sur les enfants ayant un diagnostic de TAG avec ou sans anxiété de séparation [15].

– sertraline : une étude contrôlée randomisée de 2001 en double aveugle de 9 semaines chez 22 enfants de 5 à 17 ans sans comorbidité, ni psychothérapie en cours, montre que la sertraline (dosée à 25-50 mg/jr) est plus efficace que le placebo (90 % contre 10 %, $p < 0,001$) [16–19]. On ne relève pas d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide dans les groupes. On ne retrouve pas de manière significative davantage d'effets secondaires entre les deux groupes ;

– venlafaxine : une étude contrôlée randomisée de 2007 en double aveugle de 8 semaines, chez 320 patients âgés de 6 à 17 ans, montre que la venlafaxine (dosée jusqu'à 225 mg/jr) est plus efficace que le placebo dans la réponse au traitement (68 % contre 47 %) [15, 18, 20]. Le traitement est en général bien toléré. On note cependant un retrait de l'étude pour idées suicidaires et un retrait pour tentative de suicide. Il est à noter que les psychothérapies concomitantes étaient autorisées.

– fluoxétine : une étude de 2003 contrôlée randomisée en double aveugle de 12 semaines étudiée, chez des patients âgés de 7 à 17 ans, différents troubles anxieux (TAG) et/ou anxiété de séparation et/ou PS, le TAG étant le plus

représenté (84,7 %). La fluoxétine s'avère plus efficace que le placebo (61 % contre 35 %, $p = 0,008$) ; on relève une fréquence significativement accrue de somnolence et de maux de tête chez les sujets traités par fluoxétine (44 %) comparé au placebo (22 %) ($p = 0,004$) [16]. Il faut noter que les patients n'avaient pas de thérapie en cours et que les sujets devenus suicidaires ont été retirés de l'étude mais leur nombre n'a pas été mentionné. D'autres études ouvertes montrent une efficacité de la fluoxétine [17].

– duloxétine : Une étude de 2015 [21] contrôlée randomisée en double aveugle de 10 semaines contre placebo chez 272 patients âgés de 7 à 17 ans, montre que la duloxétine est plus efficace que le placebo (50 % contre 34 %) sur le taux de rémission. On ne relève pas de différences significatives dans l'apparition d'idées suicidaires entre les deux groupes mais davantage d'effets secondaires (nausées, vomissements, anorexie, vertige, toux) dans le groupe duloxétine.

La psychothérapie seule et la prise en charge psychopharmacologique semblent efficaces dans le traitement du TAG. La TCC associée à la sertraline serait plus efficace que l'un ou l'autre seul. Les doses initiales recommandées sont :

- fluvoxamine : 25 mg/jr,
- fluoxétine : 10 mg/jr, et
- sertraline 25 mg/jr,

mais des doses plus faibles sont possibles [14, 16].

Trouble panique

Relativement rare, il concernerait moins de 1 % des enfants et 2 % à 4 % des adolescents. Deux petites études ouvertes, sans groupe contrôle, ont été menées chez des enfants et des adolescents en 2001 et 2009 qui retrouvent une amélioration sous fluoxétine, paroxétine et sertraline [22].

Phobie sociale

Elle affecterait 5 % à 9 % des enfants et des adolescents mais la prévalence est variable en fonction des outils diagnostiques utilisés [23] :

– paroxétine : une étude de 2004 contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle de 16 semaines rapporte l'efficacité de la paroxétine dosée de 10 à 50 mg/jr (78 %) comparé au placebo (48 %) chez 322 patients de 8 à 17 ans ($p < 0,001$). Le traitement est généralement bien toléré ; on remarque cependant l'apparition d'insomnie, vomissements, et une diminution de l'appétit plus fréquemment dans le groupe paroxétine [15, 17, 18] ;

– fluoxétine : une étude de 2007 contrôlée randomisée de 12 semaines chez des patients âgés de 7 à 17 ans recevant un traitement par fluoxétine (jusqu'à 40 mg/jr), un placebo ou une thérapie de réadaptation sociale (*social effectiveness therapy*) montre un meilleur taux de réponse du groupe thérapie comparé au groupe fluoxétine, le groupe placebo montrant le taux de réponse le plus faible [17, 19] ;

– fluvoxamine : une étude de 2001 contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle chez des patients de 16 à 17 ans montre une efficacité supérieure de la fluvoxamine par rapport au placebo [17] ;

– venlafaxine : une étude de 2007 contrôlée randomisée de 16 semaines chez 293 patients de 8 à 17 ans montre une meilleure efficacité de la venlafaxine (56 %) dosée de 37,5 à 225 mg/jr, comparé au placebo (37 %) ($p = 0,001$). Cependant, on relève davantage d'effets indésirables dans le groupe venlafaxine : 3 participants ont développé des idées suicidaires dans ce groupe contre 0 dans le groupe placebo [15, 18] ;

– antidépresseurs tricycliques : des études contrôlées randomisées anciennes ont souligné l'efficacité des imipramines (en 1971 et 2000) et de la clomipramine (en 1981 et 1985) [15] ;

– mirtazapine : une seule étude de 2007 de 8 semaines chez 18 enfants prouve une amélioration sous traitement (56 %) [24] ;

– citalopram et escitalopram : ils semblent efficaces mais les seules études sur ces médicaments sont ouvertes et sur de très petits effectifs ;

– inhibiteurs de monoamine oxydase : ils sont très peu utilisés en France même chez l'adulte. La dernière étude de 1967 montre qu'en association avec les benzodiazépines, ils pourraient être plus efficaces que les barbituriques chez les patients âgés de 9 à 15 ans [17].

Mutisme sélectif

Il est considéré comme une forme sévère de PS, une affection psychiatrique de l'enfant relativement rare caractérisée par un refus et une impossibilité persistante de parler dans certaines situations sociales, malgré la capacité à parler et à comprendre le langage. On le retrouve plus fréquemment chez les jeunes enfants [17, 18] :

– fluoxétine : une étude ouverte de 1996 de 9 semaines chez 12 patients traités par fluoxétine (jusqu'à 60 mg/jr) montre une amélioration de la symptomatologie (76 %), avec une corrélation inverse entre la réponse et l'âge [18]. Une étude contrôlée de 1994 de 2 semaines chez 15 patients n'a pas pu mettre en évidence d'amélioration avec fluoxétine mais l'échantillon était petit et l'étude de durée courte [18] ;

– sertraline : une étude de 1999 de 16 semaines chez 5 patients ne montre pas d'amélioration significative de la symptomatologie anxieuse [18].

PTSD

De nombreux travaux ont montré la pertinence du diagnostic de syndrome de stress post traumatique chez l'enfant bien que les critères diagnostics soient du registre de la clinique adulte dans les classifications internationales.

Un certain nombre de publications font état d'études sur le traitement médicamenteux du PTSD chez l'enfant :

– fluoxétine et imipramine : une étude de 2008 contrôlée randomisée en double aveugle de 7 jours chez des patients de 4 à 18 ans blessés thermiquement et ayant développé un PTSD suggère que la fluoxétine et l'imipramine ne sont pas plus efficaces que le placebo ;

– sertraline : une étude de 2007 contrôlée randomisée de 12 semaines étudie l'efficacité de l'ajout de la sertraline ou du placebo après 12 semaines de TCC (*trauma-focused cognitive-behavioral therapy*) sur l'amélioration du PTSD

chez des patients de 10 à 17 ans qui ont été victimes d'abus sexuels. La TCC associée à la sertraline est plus efficace que l'association TCC-placebo ($p < 0,05$) sur un index d'amélioration globale [25].

Une étude de 2010 ne montre pas de différence significative entre la sertraline et le placebo ;

– propranolol : une petite étude de 1988 sur 11 patients mineurs souffrant de PTSD montre une meilleure efficacité du propranolol que le placebo sur les symptômes d'hyper vigilance et le sentiment d'intrusion [15].

Angoisses de séparation avec troubles de l'endormissement

Aucun médicament n'a été approuvé par la FDA pour les troubles du sommeil de l'enfant [26] :

– mélatonine : cette molécule semble être le traitement de choix après échec de la thérapie. Elle est largement prescrite chez l'enfant dans de nombreux pays [27, 28] ; en Norvège sa prescription a augmenté depuis 2004 dans les deux sexes [29]. Elle s'est avérée efficace [30], sûre [31], avec un rapport bénéfice risque positif [32]. Cependant, les données à long terme sont insuffisantes pour évaluer son innocuité. Si les études réalisées chez l'homme sont sécuritairement satisfaisantes, il s'avère nécessaire de réaliser ces études à long terme dans la mesure où de nombreux effets indésirables ont été retrouvés dans les études animales : puberté précoce, effets sur le système cardiovasculaire, immunitaire et métabolique et possibles interactions avec d'autres médicaments.

Les limites résident donc dans l'absence de tests de sécurité officiels attendus pour un nouveau médicament, en particulier la sécurité à long terme chez les enfants. En outre, la plupart des études sur ce médicament en pédopsychiatrie se limitent aux troubles du sommeil des enfants souffrant d'autisme ou de TDAH (troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité).

Discussion

Les principales limites des études résident dans la sur-sélection des échantillons qui limitent la généralisation des résultats et par l'absence d'études longitudinales suffisamment importantes et longues pour étudier la tolérabilité à long terme.

Malgré la plus grande prévalence des troubles de l'anxiété non TOC, les études chez les mineurs sont souvent limitées aux TOC. En outre, les sous-types sont souvent mélangés dans les groupes de traitement ; l'étude de *Cochrane* n'a pas distingué les sous-types de troubles anxieux ce qui empêche une prise en charge plus ciblée par type d'anxiété [15].

Effets indésirables des traitements

ISRS

Un pour cent des jeunes traités par ISRS pour leurs angoisses développeraient des idées suicidaires, contre 0,2 % avec placebo [19]. Cependant, plusieurs analyses

comparatives de l'effet d'antidépresseurs par rapport à des placebos chez les jeunes n'ont pas réussi à mettre en cause les médicaments dans l'apparition d'idées suicidaires [16]. Il paraît donc urgent de réaliser des études longitudinales de grande ampleur pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'impact à long terme des antidépresseurs. Des données suggèrent d'ailleurs qu'il y aurait, chez les mineurs, un lien causal entre la diminution des doses d'antidépresseur et l'augmentation des taux de suicide [23].

Par ailleurs, seules deux études distinguent le taux de réponse au traitement des enfants et des adolescents [8] :

– Wagner en 2004 étudie la paroxétine dans la phobie sociale et trouve une petite différence dans la réponse au traitement entre les deux groupes d'âge ; et

– Rynn en 2007 étudie la venlafaxine dans le traitement du TAG et ne trouve pas de différence entre les deux groupes.

Une étude récente de 2015 montre que le taux total d'événements indésirables psychiatriques est plus haut chez les enfants (de moins de 12 ans) [2]. Une surveillance accrue devrait donc être recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont toujours couramment prescrites chez les jeunes ayant des troubles anxieux bien que leur efficacité ne soit pas fondée sur des preuves. Le taux de prescription de benzodiazépines et d'ISRS augmente avec l'âge. La plupart des psychotropes utilisés chez les adolescents de 17 à 18 ans le sont pour traiter l'anxiété (62,3 %) [33].

Seul le diazépam a l'AMM chez l'enfant, uniquement dans la prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre.

Même si elles peuvent soulager à court terme, les benzodiazépines ne peuvent pas être considérées comme une solution durable pour les troubles anxieux de l'enfance [19] et ne peuvent être recommandées, en particulier en raison du risque de dépendance [8]. Presque aucune étude sur l'utilisation des benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété de l'enfant n'a été retrouvée. Une seule étude en 1994 a étudié le clonazépam ; deux enfants ont dû abandonner cette étude à la suite d'une désinhibition sérieuse avec irritabilité, colères, et agressivité.

En ce qui concerne les recherches réalisées en neurologie sur le traitement par benzodiazépines d'enfants épileptiques, la plupart des études réalisées ont été menées dans le cadre des urgences et non sur une prescription à moyen ou long terme. De plus, l'administration des médicaments est essentiellement réalisée en intraveineuse ou en intrarectale. De fait, la plupart des effets secondaires répertoriés concerne des événements aigus tels la dépression respiratoire, le retentissement cognitif comme la somnolence et l'ataxie [34-36]. La léthargie et l'irritabilité ont été rapportées dans une étude portant sur le clonazépam et le diazépam au bout de 9 mois de traitement [37]. Ces recherches ne permettent pas vraiment de pouvoir superposer ces résultats aux prescriptions en pédopsychiatrie.

Par ailleurs, même si les benzodiazépines sont utilisées seules ou en association dans le traitement de l'épilepsie de l'enfant [38], le traitement des crises myoclonales repose sur l'expérience clinique avec peu de preuves provenant d'essais cliniques randomisés [39]. Les faiblesses potentielles des benzodiazépines restent la tolérance, les symptômes de sevrage, les effets indésirables tels que les déficiences cognitives, la sédation, et les interactions médicamenteuses [40].

Pistes thérapeutiques éventuelles

Antihistaminiques utilisés comme anxiolytiques

En France, malgré une pratique courante de prescription, l'hydroxyzine n'est pas indiquée dans le traitement de première intention de l'anxiété. Elle a l'AMM chez les enfants de plus de 3 ans (en sirop) et de 6 ans (en comprimés) pour le traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures complémentaires seules. Par ailleurs, si l'Atarax a l'AMM dans certaines indications, sa forme générique a quant à elle été retirée du marché à compter du 3/05/2017 et suspendue par l'ANSM. Huit spécialités dont le principe actif est l'antihistaminique H1 hydroxyzine en comprimé pelliculé sécable à 25 mg, des marques Arrow, Biogaran, Cristers, Eg Labo, Mylan, Sandoz, Zentiva et Teva Santé, ont donc été suspendues, sur recommandation de l'Agence européenne du médicament. Des manquements aux bonnes pratiques cliniques remettent en cause la fiabilité des résultats des études de bioéquivalence même si à ce jour, aucun élément ne conduit à établir des risques avérés pour la santé humaine ou un manque d'efficacité de ces médicaments.

Cyamémazine

La cyamémazine, utilisée couramment comme anxiolytique, n'est pas indiquée dans le traitement des troubles anxieux de l'enfant. Elle a l'AMM (HAS 2012) chez l'enfant de plus de 6 ans (en comprimé) et de plus de 3 ans (en solution buvable) pour les troubles graves du comportement avec agitation.

Autres produits

La mirtazapine est disponible sous forme orodispersible ; elle provoque, à faible dose, une sédation et une augmentation de l'appétit qui tend à diminuer avec des dosages plus élevés. Malgré le peu d'études, la mirtazapine semble être un bon choix pour les enfants anxieux qui ont des difficultés à avaler les comprimés et qui ont moins d'appétit du fait de l'anxiété.

Il n'y a pas d'étude qui montre les effets des benzodiazépines, de la buspirone, de l'hydroxyzine, de la pregabaline ou d'antipsychotiques, qui sont clairement sous-étudiés chez les jeunes [41].

D'autre part, les médicaments qui influencent le système glutamanergique, gabaergique et adrénérgique, tels que la riluzole (antiglutamanergique puissant), la mémantine

(antagoniste des récepteurs NMDA), le propranolol (β -bloquant) et les anticonvulsivants, sont prometteurs en tant que traitements potentiels pour les troubles anxieux et semblent être bien tolérés. Cependant, il y a très peu d'études et elles ne portent pas sur les populations mineures.

Conclusion

Importance de la psychothérapie

Les troubles anxieux du mineur en France bénéficient d'une approche principalement psychodynamique. Compte tenu néanmoins du manque de données publiées de façon scientifique, ce sont les TCC qui sont comparées à l'efficacité de la médication dans les études anglo-saxonnes, négligeant les possibilités d'action des autres thérapies comme la psychothérapie analytique.

Les études montrent que la TCC est plus efficace que les ISRS car ses effets sont plus durables. De nouveaux champs de traitement sont en train d'émerger comme les *computer-based and computer-assisted CBT interventions*, qui augmentent l'accessibilité, le coût et l'intimité des patients [42]. Cependant, un tiers des patients reste symptomatique et anxieux malgré la TCC [19].

En effet, même si il est recommandé de débiter une TCC puis d'ajouter la pharmacothérapie si nécessaire, de nombreuses études montrent que la combinaison est plus efficace que la TCC seule ou les ISRS seules pour tous les troubles anxieux. Par ailleurs, dans les phases aiguës, les médicaments induisent une réponse plus rapide que le placebo ou la psychothérapie et peuvent permettre aux enfants trop anxieux pour débiter une thérapie de faire diminuer la symptomatologie [8].

Médication dans les troubles sévères

La revue *Cochrane* montre que la médication est plus efficace que le placebo pour les symptômes de sévérité de tous les troubles anxieux et qu'il n'y a pas de différence d'ampleur de la réponse pour les différents ISRS étudiés. Elle montre aussi que la médication entraîne davantage d'effets secondaires que le placebo (RR = 1,91), ainsi que davantage d'effets indésirables liés au sevrage. Mais il n'y a pas de preuves claires qu'une classe de médicament est mieux tolérée qu'une autre.

Même si les antidépresseurs tricycliques sont toujours utilisés, surtout pour les TOC sévères [23], les ISRS sont le traitement de choix car ils sont beaucoup mieux tolérés en général [19]. Cependant, l'effet anxiolytique est souvent temporaire et les jeunes restent enclins à développer de nouveaux symptômes une fois la médication interrompue. Il peut donc parfois être indiqué de maintenir le traitement, associé à une surveillance rapprochée. Quelques preuves montrent que les ISRS provisoires sont cliniquement efficaces dans le traitement prolongé des troubles anxieux mais divers auteurs mettent en garde sur le peu de recul à long

terme de la poursuite de ces médicaments (sur le développement du cerveau par exemple) [19]. Il s'avère opportun de maintenir le traitement pharmacologique pendant 1 an puis de faire un essai sans médicament pendant une période à faible contrainte pour voir si l'enfant consolide les gains du traitement [14].

Recherches à poursuivre

Il reste beaucoup de zones d'ombre dans la prise en charge pharmacologique de l'anxiété de l'enfant, sur la durée, le dosage, les comorbidités iatrogéniques ou les facteurs influençant la résistance [43]. Rynn *et al.* en 2011 soulignent qu'il y a peu d'informations sur les approches médicamenteuses pour les patients ne répondant pas au traitement de première intention. Peut-être faut-il identifier des facteurs cliniques et biologiques spécifiques qui peuvent aider à prédire le meilleur traitement pour un enfant [2].

Une étude prospective de 2009 [44] a montré que 66 % des prescriptions de médicament psychotrope chez les enfants sont hors AMM. Le motif le plus fréquent de prescription est l'anxiété (24 % des cas). Aucun médicament n'a été approuvé par la FDA (Food and drug administration), pour le traitement des troubles anxieux hors TOC chez les jeunes.

Ce décalage entre les pratiques de prescription et les recommandations souligne la nécessité de réaliser des études longitudinales de grande ampleur afin d'évaluer les risques et les avantages des médicaments psychotropes chez l'enfant. En attendant, les ISRS restent le traitement de premier choix dans la prise en charge médicamenteuse de l'anxiété de l'enfant.

Liens d'intérêts les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Connolly SD, Bernstein GA, Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 267-83.
- Rynn MA, Walkup JT, Compton SN, *et al.* Child/Adolescent anxiety multimodal study : evaluating safety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 180-90.
- 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. *Depress Anxiety* 2015; 32: 149-57.
- Muris P, Ollendick TH. Children who are anxious in silence : a review on selective mutism, the new anxiety disorder in DSM-5. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2015; 18: 151-69.
- Steinhausen HC, Bisgaard C. Nationwide time trends in dispensed prescriptions of psychotropic medication for children and adolescents in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129: 221-31.
- Song QY, Guo LT. Trends in the prescribing of psychotropic medications for inpatient children and adolescents, 2000-2010 : a study from China. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 193-9.
- Haute autorité de santé. *Affections psychiatriques de longue durée. Troubles anxieux graves.* Juin 2007. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf.
- Ipsen JC, Stein DJ, Hawkrigde S, Hoppe L. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD005170.
- Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, *et al.* Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008; 359: 2753-66.
- Caporino NE, Read KL, Shiffrin N, *et al.* Sleep-Related problems and the effects of anxiety treatment in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2017; 46: 675-85.
- Walkup JT, Labellarte MJ, Ridle MA, *et al.* Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001; 344: 1279-85.
- Birmaher B, Axelson DA, Monk K, *et al.* Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 415-23.
- Da Costa CZG, de Morais RMCB, Zanetta DMT, *et al.* Comparison among clomipramine, fluoxetine, and placebo for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 687-92.
- Keeton CP, Kolos AC, Walkup JT. Pediatric generalized anxiety disorder : epidemiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 171-83.
- Kodish I, Rockhill C, Varley C. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 439-52.
- Dobson ET, Strawn JR. Pharmacotherapy for pediatric generalized anxiety disorder : a systematic evaluation of efficacy, safety and tolerability. *Paediatr Drugs* 2016; 18: 45-53.
- Gentile S. Efficacy of antidepressant medications in children and adolescents with non-obsessive-compulsive disorder anxiety disorders : a systematic assessment. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 735-44.
- Mohatt J, Bennett SM, Walkup JT. Treatment of separation, generalized, and social anxiety disorders in youths. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 741-8.
- Muris P. Treatment of childhood anxiety disorders : what is the place for antidepressants? *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 43-64.
- Rynn M, Puliáfico A, Heleniak C, *et al.* Advances in pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2011; 28: 76-87.
- Strawn JR, Prakash A, Zhang Q, *et al.* A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 283-93.
- Hella B, Bernstein GA. Panic disorder and school refusal. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012; 21: 593-606.
- Hitchcock CA, Chavira DA, Stein MB. Recent findings in social phobia among children and adolescents. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2009; 46: 34-44.
- Mrakotsky C, Masek B, Biederman J, *et al.* Prospective open-label pilot trial of mirtazapine in children and adolescents with social phobia. *J anxiety disord* 2007; 22: 88-97.
- Cohen JA, Mannarino AP, Perel JM, *et al.* A pilot randomized controlled trial of combined trauma-focused CBT and sertraline for childhood PTSD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 811-9.
- Brown KM, Malow BA. Pediatric Insomnia. *Chest* 2016; 149: 1332-9.
- Kennaway DJ. Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 584-9.
- Fukumizu M, Hayashi M, Miyajima T, *et al.* A nationwide survey on the uses of melatonin and ramelteon in Japanese children. *No To Hattatsu* 2015; 47: 23-7.
- Hartz I, Handal M, Tverdal A, Skurtveit S. Paediatric off-label use of melatonin – A register linkage study between the norwegian prescription database and patient register. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117: 267-73.
- Janjua I, Goldman RD. Sleep-related melatonin use in healthy children. *Can Fam Physician* 2016; 62: 315-7.
- Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, *et al.* Paediatric use of melatonin (Author reply to D.J. Kennaway). *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19: 491-3.
- Zisapel N. Safety of melatonin. *J Paediatr Child Health*. 2015 Aug; 51(8): 840-1.
- Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, *et al.* Psychotropic medication in the French child and adolescent population : prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 72.
- Browne TR, Penry JK. Benzodiazepines in the treatment of epilepsy. A review. *Epilepsia* 1973; 14: 277-310.

