

# Prescription médicamenteuse en pédopsychiatrie. Pharmacocinétique des psychotropes chez l'enfant

Sylvie Coulon<sup>1</sup>  
Isma Azibi<sup>1</sup>  
Gérard Willoquet<sup>1</sup>  
Michel Biour<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service pharmacie, EPS de Ville-Évrard,  
202 av. Jean-Jaurès  
93332 Neuilly-sur-Marne, France

<sup>2</sup> Centre régional de pharmacovigilance,  
Hôpital Saint-Antoine,  
184, rue du Faubourg Saint-Antoine  
75012 Paris, France

**Résumé.** Les particularités physiologiques et fonctionnelles des enfants ont un impact sur le devenir du médicament dans l'organisme, mais aussi sur la réponse au traitement et la survenue d'effets indésirables secondaires. Or, les études cliniques réalisées dans la population pédiatrique sont peu nombreuses et le prescripteur se retrouve souvent sans aucune adaptation posologique validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Nous verrons dans cet article que l'âge influence de nombreux paramètres. Dans une seconde partie, les différentes familles de médicaments psychotropes sont passées en revue.

**Mots clés :** pharmacocinétique, psychotrope, enfant, prescription médicale, pédopsychiatrie

**Abstract. Pharmacokinetics of psychotropic drugs in children.** The physiological and functional characteristics of children have an impact not only on the drug's physical outcome in the body, but also on their response to treatment and the occurrence of side-effects. However, few clinical studies are carried out in the pediatric population and prescribers often do not have any dosage adjustments validated by a Paediatric Use Marketing Authorization (AMM).

We will see in this paper that age affects many parameters. In a second part, the various families of psychotropic drugs are reviewed.

**Key words:** pharmacokinetics, psychotropic, child, medical prescription, child psychiatry

**Resumen. Farmacocinética de los psicótrópicos en el niño.** Las peculiaridades fisiológicas y funcionales de los niños impactan en las perspectivas del medicamento en el organismo, pero también en la respuesta al tratamiento y el surgimiento de efectos secundarios. Ahora bien, los estudios clínicos realizados en la población pediátrica son poco numerosos y el prescriptor se encuentra muchas veces sin ninguna adaptación posológica convalidada por una Autorización de Comercialización (AC, AMM por sus siglas en francés).

Veremos en este artículo que la edad influye en numerosos parámetros. En una segunda parte, las diferentes familias de medicamentos psicótrópicos se pasan a revista.

**Palabras claves:** farmacocinética, psicótrópicos, niño, prescripción médica, pedopsiquiatría

## Introduction

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme. Elle permet de déterminer la posologie, le rythme de prise et la forme galénique (comprimés, gélules, sirop, etc.) du médicament. On distingue schématiquement quatre étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du médicament.

L'âge est un facteur influençant les paramètres pharmacocinétiques.

La population pédiatrique correspondant à l'ensemble des patients de moins de 18 ans, il s'agit donc une population très hétérogène.

C'est surtout avant l'âge de 2 ans que les différences pharmacocinétiques sont importantes par rapport à un enfant plus grand ou à l'adulte [1], mais par la suite, les diverses

étapes pharmacocinétiques continuent à évoluer au cours du développement, de manière indépendante.

Il n'est donc pas possible d'extrapoler à la population pédiatrique des données acquises chez les adultes, ni même d'une catégorie d'âge à l'autre. De fait, lors du développement des médicaments, il serait nécessaire de réaliser des essais cliniques dans chaque classe d'âge, ce qui est difficile à réaliser en pratique [2].

Les modifications impactant les paramètres pharmacocinétiques portent sur les quatre étapes du devenir des médicaments dans l'organisme.

## Les principales étapes de la pharmacocinétique

### L'absorption

Il s'agit du processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale. La

**Correspondance :** S. Coulon  
<s.coulon@epsve.fr>

biodisponibilité, c'est-à-dire la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale, dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif, de la présentation galénique du médicament, de la voie d'administration et de certains paramètres propres au patient. Les différences physiologiques des enfants peuvent avoir un impact sur l'absorption des médicaments (surface et perméabilité de la peau, surface et perméabilité de l'intestin, transit ralenti, fonction pancréatique immature chez l'enfant de moins d'un an, pH gastrique modifié. .).

Le passage du médicament à travers les barrières le séparant de la circulation sanguine sollicite différents mécanismes de transports. La P-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur impliqué dans l'absorption intestinale des médicaments. Une étude a montré que l'expression de cette protéine chez le nouveau-né est faible et qu'elle augmente progressivement pour atteindre un maximum chez les jeunes adultes (15 à 38 ans) [1].

Cependant, l'absorption par voie orale est en général peu modifiée puisque les variations les plus importantes se retrouvent essentiellement chez le nourrisson [3]. Les changements concernent plus la vitesse de résorption que la quantité absorbée [4].

Par voie intramusculaire, la vitesse de résorption est réduite et aléatoire car elle dépend des flux sanguins locaux et de la faiblesse des masses musculaires. Le caractère douloureux et le risque de blessure du nerf sciatique ou de rétraction musculaire conduisent à éviter cette voie chez le jeune enfant, à l'exception des vaccins [5].

### La distribution

Une fois absorbées, les molécules sont alors transportées sous deux formes : la forme libre, qui constitue la fraction active, et la forme liée à des protéines (en particulier l'albumine et les glycoprotéines acides de type 1), inactive, constituant une forme de transport ou de stockage.

Bien que les taux de protéines plasmatiques soient faibles chez le nouveau-né et le nourrisson, il ne semble pas y avoir par la suite d'influence développementale notable. Cependant, l'existence d'une infection ou d'un état de stress physique, fréquente chez l'enfant, peut augmenter la proportion de médicament liée aux protéines plasmatiques [6].

L'augmentation rapide du poids chez le jeune enfant affectant la répartition masse grasse/masse maigre ainsi que la répartition de l'eau entre les compartiments extra et intracellulaires, modifie le volume de distribution des médicaments dans les tissus. En effet, l'eau corporelle totale qui ne représente que 55 à 60 % du poids corporel de l'adulte, représente entre 75 % et 85 % de celui du nouveau-né. Le compartiment adipeux supérieur à 18 % après la puberté, ne représente que 1 à 15 % du poids corporel du nouveau-né [7].

L'adaptation posologique d'un médicament conçu pour l'adulte et nécessaire à un usage pédiatrique doit prendre en considération cette différence de répartition.

Le volume de distribution pour les médicaments hydrophiles est plus large chez le nourrisson et le jeune enfant, ce

qui explique des doses unitaires rapportées au poids souvent plus élevées que chez l'adulte [5]. À l'inverse, il existe un risque de surdosage avec les médicaments lipophiles, moins absorbés dans les tissus chez le jeune enfant, chez qui la masse grasse est plus faible que chez l'adulte [8].

Par ailleurs, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique serait plus élevée, ce qui entraînerait une augmentation de l'efficacité mais aussi une augmentation des effets indésirables pour les médicaments psychotropes [9].

### Le métabolisme

Les médicaments subissent des biotransformations visant à rendre les molécules lipophiles plus hydrophiles et donc à faciliter leur élimination urinaire et/ou biliaire. Les principales réactions de métabolisation se déroulent au niveau hépatique (mais également au niveau intestinal, rénal, pulmonaire. .). Elles aboutissent à la formation de métabolites inactifs, actifs, voire parfois toxiques. Certains médicaments ne subissent pas de biotransformations : on dit alors qu'ils sont éliminés de l'organisme sous forme inchangée.

On distingue deux grandes phases dans le métabolisme des médicaments :

- les réactions de phase I : étape d'oxydo-réduction et d'hydrolyse, impliquant principalement le système enzymatique des cytochromes P450 (CYP450). Les plus impliquées dans le métabolisme oxydatif des médicaments sont les CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19. Le CYP3A4 est le cytochrome le plus fortement exprimé dans le foie. Chez l'homme, ce dernier représente 30 % du contenu hépatique en CYP450, métabolisant environ la moitié des médicaments [10] ;

- les réactions de phase II : étape de conjugaison à des substrats endogènes, essentiellement le système enzymatique des UDP-glucuronyl transférases (UGT).

Chez l'enfant, la maturation des enzymes du métabolisme et des transporteurs est un facteur central de la variabilité pharmacocinétique.

Après les premiers mois de vie, l'activité métabolique augmente progressivement chez le nourrisson pour dépasser celle de l'adulte. Ainsi, la clairance métabolique est plus élevée et la demi-vie d'élimination est plus courte chez le nourrisson et le jeune enfant que chez l'adulte, d'où la nécessité de rapprocher les doses unitaires de certains médicaments après la période néonatale (diazépam, carbamazépine, midazolam, etc.) [11].

La maturation est acquise à un âge variable selon les cytochromes et les UGT. Certaines sont matures dès la naissance alors que d'autres n'arriveront à maturité qu'au moment de la puberté [1]. La clairance de certains médicaments pourrait ainsi augmenter à la puberté du fait d'une suractivité des UGT [7].

D'autres facteurs peuvent influencer le métabolisme des médicaments. L'effet des cytochromes peut être influencé par la prise de certaines substances ou par l'association de plusieurs médicaments. L'induction enzymatique accélère

la transformation du substrat en métabolites. La conséquence thérapeutique sera le plus souvent une réduction de l'efficacité. L'inhibition enzymatique ralentit la transformation du substrat en métabolites. Le plus souvent, elle accroît l'activité mais elle peut aussi augmenter le risque d'effets indésirables.

Les données du *tableau 1* mettent en avant les possibles mécanismes compétitifs lors des thérapeutiques polymédicamenteuses et la monothérapie est à privilégier afin de minimiser le risque d'interactions.

Des facteurs génétiques influencent également la vitesse de transformation des molécules par les cytochromes.

Les cytochromes de la famille 2 (CYP2C9, CYP2D6 et CYP2C19) sont sujets à des polymorphismes. Près de 10 % de la population caucasienne sont déficients en CYP2D6. Les patients peu pourvus en cette isoenzyme métabolisent plus lentement certains médicaments. À l'opposé, il existe des métaboliseurs ultrarapides (10 % de la population caucasienne) à l'activité enzymatique augmentée.

Environ 20 % de la population asiatique sont des métaboliseurs lents du CYP2C19 et il existerait des métaboliseurs ultra-rapides dans cette population. Ces derniers pourraient montrer des résistances inhabituelles à certains antidépresseurs [15].

Selon certains auteurs, les hormones de croissance et hormones sexuelles, intervenant au cours de la puberté, joueraient également un rôle dans la phase de métabolisation des médicaments [16].

### L'élimination

L'étape finale du devenir du médicament est son élimination de l'organisme. Le principe actif est éliminé sous forme inchangée ou sous forme d'un ou plusieurs métabolites.

L'élimination des médicaments et de ses métabolites est principalement réalisée par la voie urinaire et la voie biliaire.

Les molécules éliminées au niveau rénal sont filtrées par les glomérules. Certaines peuvent être sécrétées par les tubules du rein (lithium). Ces processus sont souvent régulés par la réabsorption tubulaire. Chez les enfants, les reins sont encore immatures. La capacité et le flux d'élimination sont donc différents [8].

La demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié. Elle dépend du volume de distribution et de la capacité de l'organisme à épurer la molécule (clairance). Elle est souvent plus courte chez l'enfant. Par exemple, la demi-vie d'élimination de la paroxétine est beaucoup moins longue que chez l'adulte (11,1 h *versus* 21,1 h) [4]. Celle de l'hydroxyzine est d'environ 4 h chez l'enfant de 1 an, 11 h à 14 ans et de 13 à 20 h selon les études chez l'adulte [17]. Ce phénomène n'est cependant pas généralisable. Par exemple, les clairances sont similaires avec la sertraline [4].

Ainsi, de nombreuses modifications sont susceptibles d'intervenir lors du développement et peuvent donc impacter tant l'efficacité que la tolérance au traitement.

Selon les principes actifs, les modifications seront plus ou moins marquées en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et de leurs différents modes d'action.

## Les psychotropes en pédopsychiatrie

### Neuroleptiques conventionnels

De fortes variations interindividuelles sont observées dans le métabolisme des neuroleptiques conventionnels. De même, il existe des variations importantes chez un même individu en fonction du temps et de son état physiologique [2].

Selon des études réalisées avec l'halopéridol et la chlorpromazine, les paramètres pharmacocinétiques sont différents chez l'enfant.

Il faudra utiliser des doses plus importantes (en mg/kg) que chez l'adulte pour les atteindre des concentrations plasmatiques comparables [18, 19]. Cependant, les enfants et les adolescents sont plus sensibles aux effets des neuroleptiques [20] et ont besoin de concentrations plasmatiques plus basses pour obtenir les mêmes effets thérapeutiques. La réalisation de dosages plasmatiques peut s'avérer utile afin de limiter la survenue d'effets indésirables [2].

### Neuroleptiques atypiques

Les différences dans le métabolisme hépatique sont faibles entre adultes et adolescents [4].

La rispéridone est métabolisée par le CYP2D6 en 9-hydroxy-rispéridone, dont l'activité pharmacologique est équivalente. La pharmacocinétique de la rispéridone, de la 9-hydroxy-rispéridone et de la fraction antipsychotique active chez l'enfant est similaire à celle de l'adulte [21]. Son métabolisme sera influencé par la prise de médicaments inhibiteurs du CYP2D6 telle que la fluoxétine et par les polymorphismes génétiques [4].

L'aripiprazole, métabolisé par les cytochromes CYP2D6 et CYP3A4, est sujet à de nombreuses interactions pharmacocinétiques (*tableau 1*). Le résumé des caractéristiques du produit préconise une diminution des doses en cas de co-administration avec des inhibiteurs de ces deux cytochromes. La pharmacocinétique de l'aripiprazole administré par voie orale et du déhydro-aripiprazole (métabolite actif) chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans est similaire à celle des adultes après correction des différences de poids corporels [22].

La clozapine est métabolisée essentiellement par le CYP1A2. Il existe une grande variabilité interindividuelle de sa cinétique. De plus, il peut exister des modifications du métabolisme du fait de l'interaction avec certaines substances ou médicaments (*tableau 1*). Un rapport entre la concentration plasmatique et le bénéfice clinique a été trouvé chez l'adolescent comme chez l'adulte [4]. Des taux anormalement élevés ou bas de clozapinémie peuvent être difficiles à interpréter isolément. La valeur de la norclozapine, métabolite actif, permet alors de différencier un patient

**Tableau 1.** Exemples de substrats, inhibiteurs et inducteurs des principaux cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments psychotropes [10, 13, 14]. Liste non exhaustive.

Cytochromes	Exemples de psychotropes substrats	Exemples d'inhibiteurs enzymatiques	Exemples d'inducteurs enzymatiques
CYP1A2	Clozapine, olanzapine, duloxétine	Fluvoxamine	Tabac
CYP2C9	Phénytoïne	Fluoxétine, fluvoxamine, acide valproïque	
CYP2C19	Diazépam, citalopram, escitalopram, moclobémide, antidépresseurs imipraminiques	Fluoxétine, fluvoxamine	Millepertuis carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine
CYP3A4	Midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone, clozapine, quétiapine, aripiprazole, halopéridol, sertraline, mirtazapine	Fluvoxamine, fluoxétine, jus de pamplemousse	
CYP2D6	Venlafaxine, duloxétine, paroxétine, rispéridone, clozapine, olanzapine, aripiprazole	Fluoxétine, paroxétine, duloxétine, halopéridol	Non inductible [12]

mauvais observant (taux bas de clozapine et de norclozapine) d'un patient observant métaboliseur rapide (clozapine basse mais norclozapine élevée). De même, chez un patient présentant des signes de surdosage, il conviendra de réduire la posologie en cas de clozapine et norclozapine élevées ou bien de rechercher les raisons d'un métabolisme déficient (recherche d'un inhibiteur) en cas de taux de clozapine élevé et de norclozapine bas [23].

### Antidépresseurs tricycliques

Les tricycliques ont un pic plasmatique plus précoce et intense et une demi-vie plasmatique plus brève. Ceci est dû à la variation des paramètres pharmacocinétiques (absorption intestinale plus rapide, premier passage hépatique important, plus faible fixation aux protéines plasmatiques, augmentation du volume de distribution). L'action des tricycliques est donc moins prolongée dans le temps, ce qui nécessite le fractionnement des prises dans la journée. Les taux plasmatiques sont variables chez l'enfant. Ils sont corrélés à l'efficacité thérapeutique et à la cardiotoxicité, d'où la nécessité d'une surveillance biologique stricte [2].

### Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

La fluoxétine est largement métabolisée par le CYP2D6. Des interactions peuvent survenir avec d'autres médicaments utilisant la même voie métabolique, car elle inhibe ce cytochrome. Le métabolisme de la fluoxétine donne lieu à un métabolite actif, la norfluoxétine. Toutes deux ont une longue demi-vie, d'où une persistance du produit dans l'organisme pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

La concentration moyenne en fluoxétine est approximativement deux fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre

varient avec le poids corporel de l'enfant et sont plus élevées chez les enfants de faible poids. Il est recommandé d'instaurer le traitement à une posologie de 10 mg/jour [24]. Après une à deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 20 mg/jour. Pour les enfants de faible poids, l'effet thérapeutique pourrait être obtenu avec des doses plus faibles. Les ajustements de posologie doivent se faire avec précaution, au cas par cas, afin de maintenir le patient à la posologie minimale efficace.

S'agissant de la sertraline, il est recommandé de l'administrer pendant les repas (biodisponibilité plus élevée). Elle est métabolisée par diverses voies et notamment par le CYP3A4 et le CYP2C19. Chez l'enfant, une étude menée chez 29 patients pédiatriques âgés de 6 à 12 ans, et chez 32 adolescents âgés de 13 à 17 ans a montré qu'à l'état d'équilibre pour la dose de 200 mg, les taux plasmatiques de sertraline du groupe âgé de 6 à 12 ans étaient environ 35 % supérieurs à ceux du groupe âgé de 13 à 17 ans, et 21 % supérieurs à ceux du groupe d'adultes de référence [25]. Une faible dose initiale et des paliers de 25 mg sont donc recommandés chez l'enfant, en particulier ceux de faible poids corporel. Chez l'adolescent, le profil pharmacocinétique ne présente pas de différence significative par rapport à celui observé chez l'adulte. Les doses recommandées sont donc identiques à celles de l'adulte [26].

La fluvoxamine a une action inhibitrice puissante sur le CYP1A2, modérée sur les CYP2C et 3A4, et faible sur le CYP2D6. Les concentrations plasmatiques observées à l'équilibre sont deux fois plus élevées chez l'enfant (de 6 à 11 ans) que chez l'adolescent (de 12 à 17 ans). Les paramètres pharmacocinétiques chez l'adolescent sont similaires à ceux de l'adulte [27]. La posologie initiale est de 25 mg par jour. Elle sera augmentée progressivement en fonction de la tolérance jusqu'à obtention de la dose minimale efficace. Si la dose totale journalière est supérieure à 50 mg, une administration en deux prises est conseillée [28].

## Benzodiazépines

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines. Les demi-vies sont variables d'une benzodiazépine à une autre. Une relation concentration-effet n'a pas été établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Chez le nourrisson, l'immaturation des systèmes enzymatiques peut entraîner une accumulation de ces médicaments. Par la suite, on observe un rapide développement des capacités de transformation conduisant à une diminution des demi-vies. Vers 10 ans, l'activité enzymatique est maximale (il est alors important de fractionner les prises), elle régresse peu à peu avec l'avancée en âge [2].

## Méthylphénidate

Le méthylphénidate est disponible sous plusieurs formes, à libération immédiate ou prolongée. La courte durée d'action de la forme à libération immédiate imposant des prises pluriquotidiennes et la survenue d'effet rebond en fin de journée ont amené le développement et la commercialisation de formes à libération modifiée ou prolongée (Ritaline LP, Medikinet LM, Concerta LP et Quasym LP). Ces spécialités possèdent une libération biphasique du principe actif en raison de l'association d'un composant à libération immédiate et d'un composant à libération prolongée (50/50 %, 50/50 %, 22/78 % et 30/70 % respectivement).

Des cas d'inhibition possible du métabolisme de certains médicaments ont été rapportés, notamment avec certains antiépileptiques et antidépresseurs. À l'initiation ou à l'arrêt du traitement par méthylphénidate, il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments associés et de doser leurs concentrations plasmatiques [29].

## Discussion

Les nombreux changements physiologiques intervenant dans l'enfance entraînent des modifications des paramètres pharmacocinétiques, mais pas seulement. La pharmacodynamie, que l'on peut définir comme « ce que fait le médicament au corps » autrement dit la réponse recherchée et les effets indésirables potentiels, est également modifiée au cours du développement.

L'immaturation d'un organe cible chez l'enfant, peut être liée à une variation du nombre de récepteurs ou à une altération du couplage récepteur-effecteur, ce qui peut entraîner une variabilité de réponse thérapeutique. De même, les phénomènes de maturation et de croissance impliquent certains effets indésirables particuliers à l'enfant [30].

Ainsi, les effets des médicaments psychotropes sont développement-dépendants, en fonction du degré de maturation des régions cérébrales et des systèmes de neurotransmission ciblés. La maturation lente du système noradrénergique pourrait expliquer l'inefficacité des antidépresseurs tricycliques dans les troubles thymiques de

l'enfant. Concernant les antipsychotiques, il a été montré que la densité des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 était plus importante chez l'enfant que chez l'adulte, pouvant rendre compte de la sensibilité accrue de cette population aux effets indésirables neurologiques des antipsychotiques, comme par exemple l'existence d'une augmentation du risque de dystonie aiguë avec les neuroleptiques conventionnels chez les sujets jeunes [6].

Avec l'olanzapine, des études à court terme ont rapporté une prise de poids, des anomalies lipidiques et des taux de prolactine selon une ampleur plus élevée chez les patients adolescents comparativement aux études chez les patients adultes. Son utilisation chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée du fait du manque de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité [31].

De même, des études cliniques menées avec la quétiapine ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes, certains effets indésirables se produisaient à une plus grande fréquence chez les enfants et les adolescents (augmentation de l'appétit, augmentation de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou pouvaient avoir des implications cliniques différentes dans cette population (symptômes extrapyramidaux et irritabilité). De plus, un effet indésirable qui n'avait pas été vu antérieurement dans les études chez l'adulte a été identifié : l'augmentation de la pression sanguine. Des modifications des tests des fonctions thyroïdiennes ont également été observées chez les enfants et les adolescents. La quétiapine n'est donc pas recommandée pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison du manque de données pour étayer son utilisation dans cette catégorie de population [32].

Dans l'Union européenne, les ISRS et apparentés, à l'exception de la fluoxétine, sont déconseillés dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Cette recommandation fait suite à la mise en évidence d'un risque de comportement suicidaire et/ou hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère) associé à l'utilisation de ces médicaments dans cette population.

Les données disponibles pour les antidépresseurs tricycliques justifient qu'ils soient également déconseillés chez l'enfant et l'adolescent dans cette même indication.

La prescription de la fluoxétine chez l'enfant pendant les périodes pré et péri-pubères doit être accompagnée d'une prise en charge spécifique comprenant un suivi de la croissance et de la maturation sexuelle. Par prudence, cette recommandation s'applique à l'ensemble des ISRS et apparentés [33].

## Conclusion

L'enfant n'est pas un adulte en miniature. L'adaptation posologique est incertaine et risquée lors de la prescription d'un médicament sans indication posologique validée par une autorisation de mise sur le marché.

Bien que les modifications physiologiques et fonctionnelles qui interviennent durant l'enfance soient de mieux en mieux connues, ces connaissances sont encore insuffisantes à ce jour pour anticiper l'efficacité et les effets secondaires d'un médicament. La prescription d'un médicament à un enfant doit être traitée au cas par cas, car l'ensemble des mécanismes qui entrent en jeu est très complexe.

Ces spécificités invitent à promouvoir des études spécifiques de pharmacocinétique chez l'enfant. Le nouveau règlement européen 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, imposé aux firmes pharmaceutiques depuis 2007 dans le but d'inciter la recherche clinique en pédiatrie, devrait permettre d'obtenir plus d'éléments. De même, les recherches en génomique devraient permettre de mieux cerner l'ontogenèse des enzymes métabolisant les médicaments, ainsi que des transporteurs et des récepteurs.

**Liens d'intérêts** L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19: 262-76.
2. Bailly D, Mouren MC. *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson, 2007.
3. Pichini S, Papaseit E, Joya X, *et al.* Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 283-318.
4. Dailly E, Bourin M. Pharmacocinétique des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent. *Perspectives psychiatriques* 2003; 42: 272-9.
5. Autret-Leca ET. *Pharmacologie de l'enfant*. 2000. cr-ph-eds-bzh.info/IMG/protege/form1/Pharmacologie\_pediatrique.doc.
6. Jardri R, Bonnot O. « Maniement des antipsychotiques en population pédiatrique ». In : Thomas P, éd. *Les antipsychotiques*. Paris: Lavoisier, 2013, pp.153-70.
7. Buatois S, Le Merdy M, Labat L, Scherrmann JM, Declèves X. Principales modifications pharmacocinétiques chez l'enfant. *Toxicologie analytique et clinique* 2014; 26: 156-64.
8. Inserm. *Séminaires Ketty Schwartz. La recherche clinique en pédiatrie*. 2010. [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm\\_SKS\\_2010\\_RechercheCliniquePediatrie\\_Dossier.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf). (consulté le 19/10/2016).
9. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, Van den Anker JN. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1077-97.
10. Hôpitaux universitaires de Genève. *Guide pour l'emploi des psychotropes d'usage courant*, 2015. [hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/guide\\_des\\_psychotropes\\_2015.pdf](http://hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/guide_des_psychotropes_2015.pdf). (consulté le 19/10/2016).
11. Autret-Leca E, Marchand MS, Cissoko H, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP. Pharmacovigilance en pédiatrie. *Archives de Pédiatrie* 2012; 19: 848-55.
12. ANSM. *Interactions médicamenteuses et cytochromes*. [En ligne] : [ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/offset/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/offset/1). (consulté le 19/10/2016).
13. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle*. In : *Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. (4<sup>e</sup> Éd.). Paris: Lavoisier, 2015.
14. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Le Guide 2015. *Prescrire* 2015.
15. Desmeules J. Importance des cytochromes P450 : pharmacogénétique et interactions médicamenteuses. *Pharma-flash* 2010; 37: 7-10. [hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/2010\\_37\\_2.pdf](http://hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2010_37_2.pdf) (consulté le 19/10/2016).
16. Kennedy M. Hormonal regulation of hepatic drug metabolizing enzyme activity during adolescence. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 662-73.
17. Monographie du médicament Atarax. In : *Thériaque*. Paris: CNHIM, 2016. [theriaque.org/apps/contenu/accueil.php](http://theriaque.org/apps/contenu/accueil.php) (consulté le 19/10/2016).
18. Furlanut M, Benetello P, Baraldo M, *et al.* Chlorpromazine disposition in relation to age in children. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 329-31.
19. Morselli PL, Bianchetti G, Dugas M. Haloperidol plasma level monitoring in neuropsychiatric patients. *Ther Drug Monit* 1982; 4: 51-8.
20. Verghese C, Kessel JB, Simpson GM. Pharmacokinetics of neuroleptics. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 551-63.
21. Thyssen A, Vermeulen A, Fuseau E, Fabre MA, Mannaert E. Population pharmacokinetics of oral risperidone in children, adolescents and adults with psychiatric disorders. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 465-78.
22. Monographie du médicament Abilify. In : *Thériaque*. Paris: CNHIM, 2016. [theriaque.org/apps/contenu/accueil.php](http://theriaque.org/apps/contenu/accueil.php) (consulté le 19/10/2016).
23. Blayac JP. *Bulletin de pharmacologie médicale*. 2010 : 14. [http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter\\_pub/R368/A5314/journalPV-2010-1.pdf](http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R368/A5314/journalPV-2010-1.pdf). (consulté le 19/10/2016).
24. Wilens TE, Cohen L, Biederman J, *et al.* Fluoxetine pharmacokinetics in pediatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 568-75.
25. Alderman J, Wolkow R, Chung M, Johnston HF. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 386-94.
26. Monographie du médicament Zoloft. In : *Thériaque*. Paris: CNHIM, 2016. [theriaque.org/apps/contenu/accueil.php](http://theriaque.org/apps/contenu/accueil.php) (consulté le 19/10/2016).
27. Labellarte M, Biederman J, Emslie G, *et al.* Multiple-dose pharmacokinetics of fluvoxamine in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1497-505.
28. Monographie du médicament Floxyfral. In : *Thériaque*. Paris: CNHIM, 2016. [theriaque.org/apps/contenu/accueil.php](http://theriaque.org/apps/contenu/accueil.php) (consulté le 19/10/2016).
29. Monographie du médicament Ritaline. In : *Thériaque*. Paris: CNHIM, 2016. [theriaque.org/apps/contenu/accueil.php](http://theriaque.org/apps/contenu/accueil.php) (consulté le 19/10/2016).
30. Loichot C, Grima M. *Médicaments chez l'enfant*. 2004. [udsmed.unstrasbg.fr/pharmac/pdf/DCEM1\\_Pharmacologie\\_chapitre\\_12\\_Medicaments\\_chez\\_l\\_enfant\\_septembre\\_2005.pdf](http://udsmed.unstrasbg.fr/pharmac/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_12_Medicaments_chez_l_enfant_septembre_2005.pdf). (consulté le 19/10/2016).
31. Monographie du médicament Zyprexa. In : *Thériaque*. Paris: CNHIM, 2016. [theriaque.org/apps/contenu/accueil.php](http://theriaque.org/apps/contenu/accueil.php) (consulté le 19/10/2016).
32. Monographie du médicament Xeroquel. In : *Thériaque*. Paris: CNHIM, 2016. [theriaque.org/apps/contenu/accueil.php](http://theriaque.org/apps/contenu/accueil.php) (consulté le 19/10/2016).
33. AFSSAPS. Mise au point - Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Janvier 2008. [ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/offset/0#paragraphe\\_14461](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/offset/0#paragraphe_14461).