

5 février 2008

### Antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent : nouvelles recommandations

Anne Castot

Responsable du Département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments

L'Afssaps actualise ses recommandations sur le bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. Cette mise à jour s'inscrit dans le cadre de la nouvelle indication accordée par l'Agence européenne du médicament (EMA), en août 2006 au Prozac® (fluoxétine). L'extension s'applique au traitement des épisodes dépressifs majeurs, en association à une prise en charge psychothérapeutique, chez les enfants âgés de 8 ans ou plus n'ayant pas répondu à 4 à 6 séances de psychothérapie seule.

### Prise en charge de la dépression chez l'enfant et l'adolescent

L'Afssaps a diffusé en février 2006 une Mise au point sur le *Bon usage des antidépresseurs au cours de la dépression chez l'enfant et l'adolescent*, dans laquelle elle fait les recommandations suivantes :

- le traitement de première intention de la dépression chez l'enfant et l'adolescent est la psychothérapie. Dans les situations où la psychothérapie s'avère insuffisante, un traitement médicamenteux peut être entrepris en association avec celle-ci ;
- ce traitement doit être accompagné d'une surveillance étroite du patient, en particulier pour détecter toute apparition de signe de comportement suicidaire ;
- l'arrêt du traitement ne doit pas se faire à l'initiative du patient ou de sa famille sans accompagnement du médecin. Il sera toujours progressif pour prévenir le risque de syndrome de sevrage, et sera programmé avec le patient et son entourage pour choisir une période favorable.

### Mise à disposition du Prozac® pour l'enfant et l'adolescent

Prozac® est un médicament antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS). Commercialisé par les laboratoires Lilly, il est autorisé chez l'adulte dans la plupart des pays européens depuis 1988, dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et de la boulimie.

Depuis août 2006, Prozac® bénéficie d'une extension d'indication européenne dans le **traitement des épisodes dépressifs majeurs d'intensité modérée à sévère, en association à un traitement psychothérapeutique, chez les enfants âgés de 8 ans ou plus, pour lesquels un traitement psychothérapeutique seul n'est pas suffisant.**

Cette extension d'indication concerne aussi l'ensemble des laboratoires commercialisant des génériques de fluoxétine.

Cette décision est fondée sur les résultats d'études comparant l'efficacité du Prozac® notamment à celle d'un placebo dans le traitement de la dépression chez l'enfant et l'adolescent. La dose initiale de Prozac® doit être de 10 mg par jour et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour après une à deux semaines de traitement.

Les autres antidépresseurs ISRS et apparentés n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'Union européenne, dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans. Il faut rappeler cependant que la sertraline (Zoloft®) et la fluvoxamine (Floxyfral®), deux autres antidépresseurs ISRS, ont une indication chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

## Identification des risques

Les résultats d'une étude pré-clinique chez le rat juvénile ont montré des effets délétères de la fluoxétine sur la croissance ainsi que sur la maturation sexuelle et les organes sexuels, en particulier des atteintes testiculaires irréversibles. Par conséquent, l'EMA a demandé au laboratoire Lilly de s'engager à réaliser des études complémentaires chez l'animal, afin de mieux caractériser les atteintes sur le développement sexuel et la toxicité testiculaire du Prozac®. Les résultats de ces études complémentaires chez l'animal juvénile ne sont pas disponibles à ce jour.

Par ailleurs, un risque de comportement suicidaire comme avec les autres antidépresseurs a été mis en évidence dans les études cliniques, particulièrement en début de traitement. Ce risque nécessite une surveillance étroite, par les prescripteurs et les parents des enfants et des adolescents traités.

## Bon usage et gestion des risques

Au regard de cette nouvelle indication et des risques potentiels identifiés avec cet antidépresseur sur la croissance et la maturation sexuelle, l'Afssaps considère nécessaire d'apporter aux prescripteurs des recommandations de prescription et de suivi des enfants traités par la fluoxétine. Ainsi l'Afssaps diffuse une mise au point actualisant celle de février 2006 et recommande ainsi :

- la prescription de fluoxétine chez l'enfant pendant les **périodes pré- et péri-pubères** devrait être effectuée par un psychiatre/pédopsychiatre, et être accompagnée d'une prise en charge comprenant un suivi de la croissance et du développement pubertaire. Celui-ci doit inclure un suivi de la courbe staturale-pondérale et de l'état de maturation clinique.  
Si le traitement par fluoxétine se prolonge au delà de 3 mois, une consultation auprès d'un pédiatre endocrinologue doit être envisagée en cas de doute sur le déroulement de la croissance ou de la maturation sexuelle. Un bilan endocrinien est également recommandé. La réévaluation du rapport bénéfice-risque du traitement doit être envisagée en cas de ralentissement ou d'arrêt de la croissance, ou de retard de la maturation sexuelle.
- La prescription d'un antidépresseur pendant la **période post-pubère**, chez l'adolescent, peut être effectuée soit par un pédopsychiatre/psychiatre, soit par un généraliste. Le suivi est similaire à celui recommandé pour l'adulte.

Ces recommandations sont issues de la réflexion d'un groupe d'experts (pédiatres, pédopsychiatres, endocrinologues, toxicologues), et s'ajoutent à celles déjà émises dans la mise au point publiée en février 2006. Elles seront remises à jour si besoin dès que les résultats pré-cliniques complémentaires seront connus. De plus, par mesure de précaution, bien qu'il n'existe pas à ce jour de données chez l'animal suffisantes pour suspecter un risque similaire de ces antidépresseurs sur la maturation sexuelle, ces recommandations s'appliquent à l'ensemble des ISRS et apparentés, pour lesquels des cas de retard de croissance chez des enfants traités ont été rapportés.

Enfin, dans le cadre de sa démarche active de surveillance et de gestion des risques, l'Afssaps a mis en place, en collaboration avec les laboratoires commercialisant la fluoxétine en France, un dispositif spécifique de suivi de pharmacovigilance au niveau national, dont l'objectif est de mettre en évidence tout risque (effets indésirables ou mauvaise utilisation) associé à l'utilisation de la fluoxétine chez l'enfant et l'adolescent.