

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 16 septembre 2022

Par

Jérémy COUTURAS

Né(e) le 25 mars 1995 à Limoges

Impact de la crise sanitaire de la COVID-19 sur les prescriptions de psychotropes chez les enfants et les adolescents de la région ex-Limousin

Thèse dirigée par Laurence SCHADLER

Examineurs :

M. Nicolas PICARD, Professeur des universités- Hospitalo-Universitaire.	Président
Mme. Laurence SCHADLER, Docteur en pharmacie.	Juge
M. Jérémy JOST, Maître de conférences des universités- Hospitalo-Universitaire.	Juge
Mme. Catherine FAGNERE, Professeur des universités- Universitaire.	Juge
M. Bertrand OLLIAC, Professeur des universités- Hospitalo-Universitaire.	Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 16 septembre 2022

Par Jérémie COUTURAS

Né(e) le 25 mars 1995 à Limoges

Impact de la crise sanitaire du COVID-19 sur les prescriptions de psychotropes chez les enfants et les adolescents de la région ex-Limousin

Thèse dirigée par Laurence SCHADLER

Examineurs :

M. Nicolas PICARD, Professeur des universités- Hospitalo-Universitaire.	Président
Mme. Laurence SCHADLER, Docteur en pharmacie.	Juge
M. Jérémie JOST, Maître de conférences des universités- Hospitalo-Universitaire.	Juge
Mme. Catherine FAGNERE, Professeur des universités- Universitaire.	Juge
M. Bertrand OLLIAC, Professeur des universités- Hospitalo-Universitaire.	Juge

Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémy	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*)	Chimie analytique et bromatologie
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme COOK-MOREAU Jeanne	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DELEBASSÉE Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Elise (*)	Pharmacologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. FROISSARD Didier	Botanique et cryptogamie
Mme JAMBUT Anne-Catherine (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien Microbiologie, parasitologie, immunologie et hémato­logie

Mme MILLOT Marion (*) Pharmacognosie

Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia Pharmacie galénique

Mme POUGET Christelle (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TOUBLET François-Xavier Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. VIGNOLES Philippe (*) Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Nicolas PICARD, je vous remercie pour vos enseignements lors de mes années de faculté. Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Laurence SCHADLER, je vous remercie pour la bienveillance dont vous avez fait preuve tout au long de ces derniers semestres et au cours de ce travail de thèse, mais également pour la qualité de votre encadrement et pour le temps que vous m'avez accordé. A vos côtés j'ai appris la rigueur et la précision du fabuleux métier de pharmacien hospitalier. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jérémy JOST, merci de l'accompagnement prodigué tout le long de mon parcours universitaire, des premières années de faculté à l'internat en passant par le redouté concours de l'internat. Je te remercie pour tes conseils et ta pédagogie qui m'ont permis d'arriver là où j'en suis.

A Madame le Professeur Catherine FAGNERE, je vous remercie sincèrement de votre présence dans ce jury, votre enseignement a largement participé à mon amour pour les études de pharmacie.

A Monsieur le Professeur Bertrand OLLIAC, je vous remercie pour la réflexion portée autour de ce travail et pour avoir partagé votre expertise. Un grand merci pour votre présence dans ce jury de thèse.

A nos partenaires de l'Assurance Maladie,

A Monsieur le Docteur Bruno LESCARRET et Madame le Docteur Véronique MOYSAN, sans vous ce travail n'aurait pas été possible ; merci de votre disponibilité, de vos conseils et de vos corrections.

A tous les professionnels qui m'ont aidé,

A Monsieur Nicolas BODEAU, pour le temps que vous m'avez consacré et pour vos conseils avisés.

Aux équipes pharmaceutiques et médicales du CHU de Limoges et du CH Esquirol, je vous remercie de la qualité de votre accueil et de votre enseignement. Plus particulièrement un grand merci à la PUI du CH Esquirol, travailler avec vous est un bonheur quotidien.

J'aimerais aussi chaleureusement remercier mes collègues pharmaciens, Madame le Docteur Nathalie MALARD-GASNIER et Monsieur le Docteur Adrien MAUREL auprès desquels j'ai pu développer mes connaissances et mon esprit critique.

Un grand merci à Madame Sylvie LANGLOIS et Madame Christine BLANCHER pour vos précieuses relectures.

A ma famille,

A mes parents, je vous remercie de m'avoir donné les armes nécessaires pour réussir mes études et de m'avoir encouragé plus jeune à être persévérant et rigoureux.

A mon frère et ma sœur, Thomas et Chloé, merci d'être toujours présents pour moi, je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

A ma grande cousine, Laetitia, ta bonne humeur me remonte toujours le moral, ton parcours est une source d'inspiration.

A Yann, je te remercie de ton soutien inconditionnel, de ta patience, de ta douceur, pour nos vieux souvenirs et ceux à venir.

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueilli chaleureusement et de m'avoir soutenu durant toutes ces années.

A mes amis,

A mes amies de lycée, Mégane, Manon, Lise, Amandine et Magali, merci pour toutes ces folles soirées en votre compagnie, tous ces souvenirs mémorables, tous ces éclats de rire, vous revoir est toujours une source infaillible de joie.

A mes amies de faculté, Tessa, Anne, Chrysanthi et Myriam, merci pour nos voyages, pour nos soirées, nos ateliers cuisines, pour votre amitié inconditionnelle et votre soutien, sans vous ces dernières années auraient été rudes, je vous remercie infiniment.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	20
I. La pandémie et ses conséquences.....	21
I.1. Pandémie COVID-19.....	21
I.1.1. Le virus du COVID-19.....	21
I.1.1.1. Historique des coronavirus	21
I.1.1.2. Description des coronavirus	21
I.1.2. La maladie : la COVID-19	22
I.1.2.1. Transmission et prévention.....	22
I.1.2.2. Symptomatologie et conséquences de la COVID-19	25
I.2. Mesures et restrictions anti-COVID	26
I.2.1. Chronologie de l'évolution de la pandémie et des mesures en France Métropolitaine	26
I.2.2. Vagues épidémiques du coronavirus en France	29
I.2.3. Périodes de confinement, post confinement, couvre-feu et passe sanitaire	30
I.2.4. Mesures sanitaires visant spécifiquement la population des enfants et des adolescents.....	32
I.3. Impact psychologique de la pandémie chez les enfants et les adolescents.....	33
I.3.1. Données épidémiologiques de l'impact sur la santé mentale des mineurs	33
I.3.1.1. Lors des précédentes épidémies	33
I.3.1.2. Lors de la pandémie COVID-19.....	33
I.3.2. Description des répercussions possibles de la crise sanitaire sur la santé mentale des mineurs.	34
I.3.2.1. Anxiété et crainte en contexte de pandémie	34
I.3.2.2. Isolement social et confinement	34
I.3.2.3. Peur de la perte d'un proche et deuil	35
I.3.2.4. Violences et abus intrafamiliaux	35
I.3.2.5. Réduction de l'accès aux soins	35
II. Utilisation des psychotropes chez les enfants et les adolescents	36
II.1. Indications des psychotropes	36
II.1.1. Épisodes dépressifs caractérisés	36
II.1.2. Troubles bipolaires.....	37
II.1.3. Agitation et agressivité	38
II.1.4. Troubles psychotiques	38
II.1.5. Troubles anxieux.....	40
II.1.6. Troubles du sommeil.....	41
II.1.7. Trouble de déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)	41
II.2. Impact du niveau social et économique dans le recours aux psychotropes des enfants et des adolescents.	41
III. Étude de l'impact de la pandémie COVID-19 sur la consommation des psychotropes chez les enfants et les adolescents de la région ex-Limousin	43
III.1. Objectifs	43
III.2. Méthode.....	43
III.2.1. Démarche d'évaluation de la faisabilité du projet de thèse	43
III.2.1.1. Choix de la base de données de l'Assurance Maladie	43
III.2.1.2. Convention.....	44
III.2.1.3. Respect des règles de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).....	44

III.2.1.4. Soumission du projet au conseil scientifique et éthique du CH Esquirol	44
III.2.2. Construction de la requête d'extraction des données à partir de la base du SNDS	45
III.2.2.1. Identification et informations relatives au médicament	45
III.2.2.2. Détermination des variables des requêtes	46
III.2.2.2.1. Identification des patients et données socio-démographiques	46
III.2.2.3. Identification et informations relatives au prescripteur	46
III.2.3. Extraction des données	47
III.2.4. Exploitation des données	47
III.2.4.1. Logiciel utilisé	47
III.2.4.2. Méthode d'exploitation	47
III.2.4.2.1. Description de la base de données et de la population	47
III.2.4.2.2. Estimation de la population totale de mineurs sur la région ex-Limousin	48
III.2.4.2.3. Analyse des données de remboursement des psychotropes	48
III.2.4.2.4. Étude des montants remboursés	49
III.2.4.2.5. Étude de la proportion de mineurs traités par psychotrope sur la région ex-Limousin	49
III.2.4.2.6. Analyse des données remboursements comparés aux périodes de restriction.....	50
III.2.4.2.7. Analyse des prescriptions au regard des caractéristiques des prescripteurs	50
III.2.4.2.8. Étude des remboursements en lien avec la catégorie socio-économique	50
III.3. Résultats	52
III.3.1. Base de données.....	52
III.3.1.1. Description.....	52
III.3.1.2. Exclusion <i>a posteriori</i> et validation des données	52
III.3.2. Description de la population.....	53
III.3.3. Population totale des enfants et des adolescents de la région ex-Limousin de 2018 à 2021.	55
III.3.4. Données de remboursement des psychotropes chez les mineurs	57
III.3.4.1. Consommation globale des psychotropes	58
III.3.4.1.1. Tous psychotropes confondus	58
III.3.4.1.2. Tous psychotropes sauf hypnotiques.....	59
III.3.4.2. Par classes thérapeutiques de psychotropes	60
III.3.4.2.1. Les antipsychotiques	60
III.3.4.2.1.1. Analyse en nombre de patients	60
III.3.4.2.1.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés	62
III.3.4.2.2. Les anxiolytiques.....	62
III.3.4.2.2.1. Analyse en nombre de patients	62
III.3.4.2.2.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés	64
III.3.4.2.3. Les hypnotiques et les sédatifs	64
III.3.4.2.3.1. Analyse en nombre de patients	64
III.3.4.2.3.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés	66
III.3.4.2.4. Les antidépresseurs	66
III.3.4.2.4.1. Analyse en nombre de patients	66
III.3.4.2.4.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés	68
III.3.4.2.5. Les psychostimulants	68
III.3.4.2.5.1. Analyse en nombre de patients	68
III.3.4.2.5.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés	70

III.3.4.3. Comparaison entre les années sans crise sanitaire par rapport aux années avec la crise sanitaire du COVID-19.....	70
III.3.5. Description des psychotropes remboursés aux mineurs.....	72
III.3.5.1. Les antipsychotiques.....	72
III.3.5.1.1. Répartition globale.....	72
III.3.5.1.2. Répartition par tranche d'âge.....	73
III.3.5.2. Les anxiolytiques.....	75
III.3.5.2.1. Répartition globale.....	75
III.3.5.2.2. Répartition par tranche d'âge.....	76
III.3.5.3. Les hypnotiques et les sédatifs.....	78
III.3.5.3.1. Répartition globale.....	78
III.3.5.3.2. Répartition par tranche d'âge.....	79
III.3.5.4. Les antidépresseurs.....	81
III.3.5.4.1. Répartition globale.....	81
III.3.5.4.2. Répartition par tranche d'âge.....	82
III.3.5.5. Les psychostimulants.....	84
III.3.5.5.1. Répartition globale.....	84
III.3.5.5.2. Répartition par tranche d'âge.....	84
III.3.6. Étude des montants remboursés en lien avec la prescription des psychotropes de 2018 à 2021.....	86
III.3.7. Comparaison en pourcentage du nombre total de mineurs présentant au moins un remboursement des médicaments ciblés/nombre de mineurs assurés sociaux de 2018 à 2021.....	87
III.3.8. Analyse du nombre de patients ayant bénéficié d'au moins un psychotrope selon les périodes de confinement, post-confinement et de non-confinement.....	89
III.3.9. Analyse des prescriptions au regard des caractéristiques des prescripteurs.....	90
III.3.9.1. Nature des prescriptions ville ou hôpital.....	90
III.3.9.2. Description générale de la qualification des prescripteurs.....	91
III.3.9.3. Spécialité médicale des prescripteurs selon la tranche d'âge des mineurs suivis.....	92
III.3.9.4. Spécialité médicale du prescripteur selon la classe médicamenteuse prescrite.....	92
III.3.10. Comparaison de la proportion de mineurs bénéficiant de la Complémentaire Santé Solidaire (CSS) présentant un remboursement des médicaments ciblés versus les mineurs n'en bénéficiant pas.....	93
III.4. Discussion.....	97
III.4.1. Remarques générales sur les données.....	97
III.4.2. Population étudiée.....	98
III.4.3. Consommation des psychotropes.....	99
III.4.4. Analyse de l'impact des périodes de confinement, couvre-feu et fermeture des lycées, collèges et écoles.....	103
III.4.5. Analyse des prescriptions.....	103
III.4.6. Impact de la catégorie socio-économique sur la prescription des psychotropes chez les patients mineurs.....	104
Conclusion.....	105
Références bibliographiques.....	107
Annexes.....	111
Serment De Galien.....	131

Table des illustrations

Figure 1: Structure simplifiée du SARS-CoV-2	22
Figure 2: Risque de transmission du SRAS-CoV-2 par des personnes asymptomatiques dans différents contextes et pour différents temps d'occupation, niveaux de ventilation et de promiscuité (sans tenir compte de la variation de la susceptibilité et des taux d'excrétion virale)	23
Figure 3: Affiche des gestes barrières éditée par Santé Publique France en mars 2022	25
Figure 4: Chronologie des restrictions liées au COVID-19 en France métropolitaine.....	28
Figure 5: Chronologie des restrictions liées au COVID-19 en France métropolitaine.....	28
Figure 6: Nombre quotidien de nouveaux patients hospitalisés atteints de la COVID-19 (moyenne sur 7 jours) de mars 2020 à janvier 2022 (13)	29
Figure 7: Nombre de patients en soins critiques de mars 2020 à janvier 2022 (14).....	29
Figure 8: Répartition des périodes (confinement, couvre-feu, post-confinement) et des "vagues" épidémiques par semaine en 2020 et 2022	31
Figure 9: AMM des antidépresseurs en France- Tableau extrait du site d'aide à la prescription pharmacologique de la SFPEADA	37
Figure 10: AMM du traitement de l'épisode maniaque en France- Tableau extrait du site d'aide à la prescription pharmacologique de la SFPEADA.....	37
Figure 11: AMM des antipsychotiques de première génération (AP1G) en France - Tableau extrait du site d'aide à la prescription pharmacologique de la SFPEADA.....	39
Figure 12: AMM des antipsychotiques de seconde génération (AP2G) en France - Tableau extrait du site d'aide à la prescription pharmacologique de la SFPEADA	40
Figure 13: Méthodologie de calcul des risques relatifs et de leurs intervalles de confiance associés	51
Figure 14: Nombre de lignes de remboursement avant et après sélection des codes ATC d'intérêt.....	53
Figure 15: Répartition par lieux de résidence des enfants et adolescents ayant au moins un remboursement pour un psychotrope (années cumulées de 2018 à 2021).....	54
Figure 16: Nombre de mineurs ayant eu au moins un remboursement de psychotrope par tranche d'âge et par année.....	55
Figure 17: Répartition par lieux de résidence du nombre d'enfants et adolescents en 2018 sur la région ex-Limousin.	56
Figure 18: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychotrope par semaine sur 2018, 2019, 2020 et 2021.....	58
Figure 19: Courbe de tendance linéaire du nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychotrope par semaine (semaine 2 à 51) sur 2018, 2019, 2020 et 2021.....	58
Figure 20: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychotrope (excepté les hypnotiques) par semaine sur 2018, 2019, 2020 et 2021	59

Figure 21: Tendence linéaire du nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychotrope (excepté les hypnotiques) par semaine (semaine 2 à 51) sur 2018, 2019, 2020 et 2021	59
Figure 22: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un antipsychotique par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021	60
Figure 23: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un antipsychotique par année, diagramme en box plot.....	61
Figure 24: Répartition du nombre de lignes de remboursement d'antipsychotiques par tranche d'âge	62
Figure 25: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un anxiolytiques par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021	62
Figure 26: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un anxiolytique par année, diagramme en box plot.	63
Figure 27: Répartition du nombre de lignes de remboursement d'anxiolytiques par tranche d'âge	64
Figure 28: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un hypnotique ou sédatif par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021	64
Figure 29: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un hypnotique ou sédatif par année, diagramme en box plot	65
Figure 30: Répartition du nombre de lignes de remboursement d'hypnotique ou de sédatif par tranche d'âge	66
Figure 31: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un antidépresseur par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021	66
Figure 32: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un antidépresseur par année, diagramme en box plot.....	67
Figure 33: Répartition du nombre de lignes de remboursement d'antidépresseur par tranche d'âge	68
Figure 34: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychostimulant par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021.....	68
Figure 35: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un psychostimulant par année, diagramme en box plot.....	69
Figure 36: Répartition du nombre de lignes de remboursement de psychostimulants par tranche d'âge	70
Figure 37: Antipsychotiques remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d'étude.....	72
Figure 38: Répartition des antipsychotiques remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 ...	72
Figure 39: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des antipsychotiques .	73
Figure 40: Quantification par tranche d'âge des molécules antipsychotiques remboursées chez les mineurs	74
Figure 41: Anxiolytiques remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d'étude	75

Figure 42 : Répartition des anxiolytiques remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021	75
Figure 43: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des anxiolytiques	76
Figure 44: Quantification par tranche d'âge des molécules anxiolytiques remboursées chez les mineurs.....	77
Figure 45: Hypnotiques et sédatifs remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d'étude.....	78
Figure 46 : Répartition des hypnotiques et sédatifs remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021.....	78
Figure 47: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des hypnotiques et sédatifs	79
Figure 48: Quantification par tranche d'âge des molécules hypnotiques et sédatives remboursées chez les mineurs.....	80
Figure 49: Antidépresseurs remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d'étude.....	81
Figure 50: Répartition des antidépresseurs remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021	81
Figure 51: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des antidépresseurs ...	82
Figure 52: Quantification par tranche d'âge des molécules antidépressives remboursées chez les mineurs	83
Figure 53: Psychostimulants remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d'étude.....	84
Figure 54: Répartition des psychostimulants remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 ..	84
Figure 55: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des psychostimulants	84
Figure 56: Quantification par tranche d'âge des molécules psychostimulantes remboursées chez les mineurs.....	85
Figure 57: Nombre de patients ayant perçu un remboursement d'au moins un psychotrope (hypnotique exclus) par semaine, année 2020 et 2021, superposé aux périodes de confinement (rouge) et de couvre-feu (jaune).	89
Figure 58: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement de psychotrope (hypnotique exclus) par semaine, année 2020 et 2021, superposé aux périodes de fermeture des établissements scolaires.....	89
Figure 59: Répartition du nombre de lignes par la qualification des prescripteurs dans le secteur libéral et hospitalier	90
Figure 60: Répartition des lignes de prescription remboursées selon qualification du prescripteur dans le secteur libéral.....	91
Figure 61: Nombre de lignes de remboursement de psychotropes par prescripteur en fonction de l'âge du patient	92
Figure 62: Répartition au sein de chaque spécialité médicale des classes thérapeutiques de psychotropes prescrites chez les mineurs	93
Figure 63: répartition du statut de la CSS par tranche d'âge.....	94
Figure 64: Risque relatif (intervalle de confiance à 95%) des bénéficiaires de la CSS de percevoir un remboursement pour un psychotrope (2018 à 2021)	96

Table des tableaux

Tableau 1: Synthèse des classes ATC présentant un remboursement chez les mineurs de 2018 à 2021	52
Tableau 2: Caractéristiques cumulées de la population de 2018 à 2021	53
Tableau 3: Caractéristiques démographiques détaillées par année (2018 à 2021) de la population.	54
Tableau 4: Démographie départementale réelle en 2018 par âge et tranche d'âge	56
Tableau 5: Comparaison de la démographie départementale observée à la démographie estimée en 2018 (%).	57
Tableau 6: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un antipsychotique et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey	61
Tableau 7: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un anxiolytique et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey	63
Tableau 8: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un sédatif ou hypnotique et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey	65
Tableau 9: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un antidépresseur et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey	67
Tableau 10: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un psychostimulant et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey	69
Tableau 11: Comparaison unilatérale des moyennes hebdomadaires du nombre de mineurs percevant un remboursement pour au moins un psychotrope entre les années sans COVID (2018+2019) vs années COVID (2020+2021)	71
Tableau 12: Montants remboursés sur la base des remboursements pour la prescription des psychotropes remboursés chez les mineurs- comparaison interannuelle	86
Tableau 13: Montants remboursés pour la prescription de psychotropes par classe thérapeutique	86
Tableau 14: Montant remboursé moyen par patient et par an	86
Tableau 15: Proportion de mineurs percevant un remboursement pour un psychotrope par année	87
Tableau 16: Comparaison par couple des proportions de mineurs percevant un remboursement sur le total de mineurs selon la procédure de Marascuilo	88

Tableau 17: Comparaison par couple des proportions de mineurs percevant un remboursement sur le total de mineurs par un test Chi2, années sans COVID-19 versus années avec COVID-19.....	88
Tableau 18 : Détails du nombre de lignes de prescription remboursées en fonction du secteur (hospitalier/ville).....	90
Tableau 19: Spécialité médicale du prescripteur libéral en fonction de la classe médicamenteuse.....	92
Tableau 20: Répartition du statut de la CSS des mineurs par département.....	93
Tableau 21: Répartition du statut de la CSS des mineurs par année.....	94
Tableau 22: Proportion de lignes de remboursement des psychotropes pris en charge par la CSS.....	95

Liste des abréviations

A

ACS : Aide au paiement d'une Complémentaire Santé

AFNOR : Association Française de NORMALISATION

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP1G : AntiPsychotique de 1ère Génération

AP2G : AntiPsychotique de 2nde Génération

ARS : Agence Régionale de Santé

ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique

B

BMJ : British Medical Journal

C

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

CDC : Centers for Disease Control and prevention

CH: Centre Hospitalier

CIP: Code Identifiant de Présentation

CMP: Centre Médico-Psychologique

CMU-C: Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNIL : Commission Nationale Information et Libertés

COVID-19 : CORONA VIRUS Disease 2019

CSS: Complémentaire Santé Solidaire

D

DCIR : Datamart de Consommation InterRégimes

DRSM : Direction Régionale du Service Médicale

E

EDM: Episode Dépressif Majeur

F

FFP2: Filtering Face Piece 2

I

INSEE: Institut National de la Statistique et des Études Économiques

L

LGBT: lesbiennes Gays Bisexuels et Transgenres

M

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus

O

ORSAN : Organisation de Réponse du Système de sANté en situations sanitaires exceptionnelles

S

SARS-CoV : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère CoronaVirus

SFPEADA : Société Française de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent et Disciplines associées

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM :Système National d'Information InterRégimes de l'Assurance Maladie

T

TDAH : Trouble de déficit de l'attention et hyperactivité

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

V

VBM :Variants Being Monitored

VOC : Variants Of Concern

Introduction

Au cours du dernier trimestre de l'année 2019, l'apparition d'un nouveau virus le SARS-CoV-2 déclenchant chez l'homme une pathologie dénommée COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) a entraîné une pandémie. Le pouvoir élevé de transmission de ce virus et le manque de thérapie efficace ont concouru à sa propagation rapide, atteignant officiellement la France au début de l'année 2020. La maladie a entraîné la mise en place d'actions nationales restrictives, inédites et obligatoires afin de tenter d'endiguer sa propagation et diminuer ses conséquences autant en termes de santé publique qu'économiques.

Ces mesures, restriction des déplacements et confinement de la population, diminution des liens sociaux, fermeture périodique des écoles, ont impacté le bien être psychologique des Français.

Les interactions sociales sont essentielles, et tout particulièrement chez les mineurs, pour le développement psychologique, faisant de cette période de la vie un carrefour sensible pour la santé mentale des jeunes. L'anxiété liée à la maladie, l'augmentation possible des violences intrafamiliales liée au confinement, la diminution des interactions sociales, la maladie ou la perte des proches, l'arrêt des activités sportives et de loisir et la modification des apprentissages scolaires engendrés par la pandémie ont été à l'origine d'une détresse psychologique des enfants et des adolescents.

Ce contexte sanitaire a modifié la consommation des soins en France et en particulier au cours de la période du premier confinement qui s'est déroulé de mars à mai 2020. En effet la mise en état de vigilance des établissements de santé a entraîné des déprogrammations d'interventions chirurgicales et le report des rendez-vous médicaux programmés, etc...

Une étude nationale menée par l'ANSM a mis en évidence l'augmentation de l'utilisation des psychotropes en 2020 et début 2021 dans la population générale. L'essor de la consommation de ces médicaments semble témoigner d'une dégradation de la santé mentale de la population française face à la crise sanitaire.

Ce projet de thèse se focalise sur les enfants et les adolescents car la majorité des travaux publiés concernant les pathologies psychiatriques, en lien avec la crise sanitaire, aborde les populations adultes.

L'objectif premier de notre travail a été d'observer l'impact à court terme de la pandémie de COVID-19 sur les prescriptions de psychotropes chez les enfants et les adolescents de la région ex-Limousin compte tenu de l'absence de travaux publiés sur les pathologies psychiatriques en lien avec la crise sanitaire de 2020 à 2021 dans cette population spécifique.

Pour répondre à cet objectif nous avons choisi d'évaluer les remboursements de médicaments psychotropes chez les mineurs à partir des données issues de l'assurance maladie sur les années 2018 à 2020.

I. La pandémie et ses conséquences

I.1. Pandémie COVID-19

Afin d'introduire et de présenter les enjeux de cette thèse, nous allons décrire successivement la pandémie de COVID-19 survenue à partir de janvier 2020, les mesures sanitaires et restrictions gouvernementales prises par les autorités françaises pour lutter contre cette pandémie et enfin les impacts psychologiques possibles de ces mesures sur les enfants et les adolescents.

I.1.1. Le virus du COVID-19

I.1.1.1. Historique des coronavirus

Le virus de la COVID-19 est un virus appartenant à la famille des coronavirus. Cette famille de virus est connue depuis un demi-siècle. Elle a été décrite pour la première fois en 1965 dans une publication du British Medical Journal (BMJ) par le virologue David Tyrrell. Ce virus est détecté chez un enfant qui présente un banal rhume ; cette famille de virus est connue pour engendrer des maladies communes aux symptômes bénins (1).

Malgré sa réputation de virus peu dangereux entraînant de « simple rhume », deux pandémies (sans compter celle en cours) liées à ces virus ont déjà été observées (2):

- celle du SRAS-CoV ou SARS-CoV (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère CoronaVirus) en 2003, apparue en Asie avec une diffusion à une trentaine de pays. Cette épidémie s'est interrompue spontanément au bout de 3 mois.
- celle du MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome ou Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient) qui a fait son apparition en 2012 en Arabie Saoudite, sans aucune transmission observée depuis 2015.

Au moment de la rédaction de ce travail de thèse et depuis la fin de l'année 2019, la communauté mondiale fait face à la 3^{ème} pandémie de coronavirus déclenchant la COVID-19 (SARS-CoV-2).

I.1.1.2. Description des coronavirus

La famille des coronavirus tire son nom de sa forme en couronne. Il s'agit de virus enveloppés présentant à leur surface différentes protéines de structure :

- protéines de surface ou protéine Spike (S)
- protéine d'enveloppe (E)
- protéine de membrane (M)
- protéine de nucléocapside (N)

Le génome de ces virus se présente sous la forme d'un acide ribonucléique (ARN), simple brin positif.

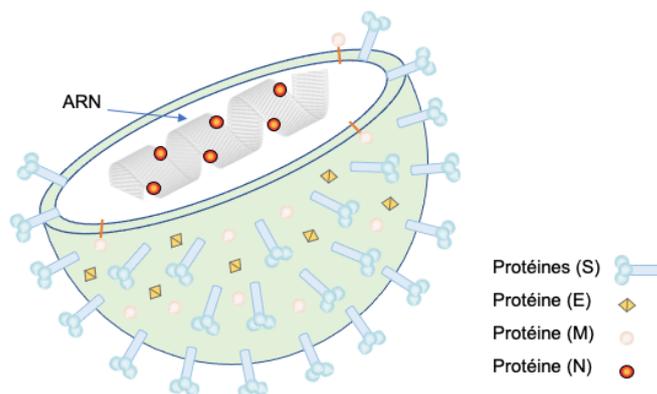


Figure 1: Structure simplifiée du SARS-CoV-2

Le coronavirus responsable de la crise sanitaire actuelle (période de 2020 à 2022) présente une homologie de génome avec ses prédécesseurs :

- 79% avec le SARS-CoV
- 52% avec le MERS-CoV

Le virus de cette famille qui se rapproche le plus, d'un point de vue génétique, du virus de la COVID-19 est un coronavirus qui touche l'animal notamment les chauves-souris.

Les variants du SARS-CoV-2 sont classés dans 2 catégories principales (selon la classification 2021) (3,4) :

- variants en cours de surveillance (VBM ou Variants Being Monitored) exemple des variants Alpha ou Beta.
- variants préoccupants (VOC ou Variants Of Concern) :
 - Delta dont la transmission est augmentée de 50 à 70% par rapport aux variants en cours de surveillance.
 - Omicron, au moins deux fois plus transmissible que le variant Delta.

I.1.2. La maladie : la COVID-19

I.1.2.1. Transmission et prévention

La transmission du SARS-CoV-2 est interhumaine et fait intervenir deux modes de contaminations :

- par voie aérienne par l'intermédiaire des gouttelettes ou des particules aérosolisées émises lors de la toux, un effort ou lors de la prise de parole. Il s'agit du mode de contamination majoritaire de ces infections.
- par contact, via une surface ou une personne, le virus conservant son pouvoir contaminant durant quelques heures. Ce mode de contamination représente une part minoritaire des cas.

Une équipe anglaise a démontré l'utilité de la distanciation physique (5) dans la lutte contre les contaminations. Plusieurs facteurs entrant en jeu dans ce processus de contamination :

- la taille des particules
- la dispersion des particules et leur force d'émission
- le temps d'exposition à ces particules
- l'état de ventilation de la pièce dans laquelle se trouve les individus

Les auteurs Jones N R et al proposent dans leur publication (25 août 2020, BMJ) (5) un tableau des risques de transmission en fonction des paramètres tels que port du masque, les actions entreprises par les interlocuteurs, le temps de contact, l'état de ventilation et d'occupation de la pièce.

La figure 2, présentée ci-dessous, schématise le risque de transmission (faible/moyen/haut) par des personnes asymptomatiques dans des conditions d'aération, de promiscuité et de temps de contact différentes.

Type and level of group activity	Low occupancy			High occupancy		
	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated
Wearing face coverings, contact for short time						
Silent	Low	Low	Low	Low	Low	Medium
Speaking	Low	Low	Low	Low	Low	Medium
Shouting, singing	Low	Low	Medium	Medium	Medium	High
Wearing face coverings, contact for prolonged time						
Silent	Low	Low	Medium	Low	Medium	High
Speaking	Low	*	Medium	*	Medium	High
Shouting, singing	Low	Medium	High	Medium	High	High
No face coverings, contact for short time						
Silent	Low	Low	Medium	Medium	Medium	High
Speaking	Low	Medium	Medium	Medium	High	High
Shouting, singing	Medium	Medium	High	High	High	High
No face coverings, contact for prolonged time						
Silent	Low	Medium	High	Medium	High	High
Speaking	Medium	Medium	High	High	High	High
Shouting, singing	Medium	High	High	High	High	High

Risk of transmission
 Low ■ Medium ■ High ■

* Borderline case that is highly dependent on quantitative definitions of distancing, number of individuals, and time of exposure

Figure 2: Risque de transmission du SRAS-CoV-2 par des personnes asymptomatiques dans différents contextes et pour différents temps d'occupation, niveaux de ventilation et de promiscuité (sans tenir compte de la variation de la susceptibilité et des taux d'excrétion virale)

Les risques de contamination augmentent lorsque l'espace dans lequel se situent les individus est clos, peu ventilé et que le nombre de personnes présentes est important. L'absence

de protection des voies aériennes, le temps de contact et les actions contribuant à l'augmentation des particules de salive sont des facteurs facilitant les contaminations.

De ces modes de transmissions et facteurs de risques découlent les gestes de prévention dits gestes barrières (6) :

- en lien avec la transmission aérienne :
 - le port d'un masque de protection. Il peut s'agir d'un masque chirurgical, en tissu (norme AFNOR) ou FFP2. Leur renouvellement doit se faire toutes les 4 heures ou dès qu'il est mouillé. Il faut le porter correctement afin qu'il recouvre l'intégralité des voies aériennes supérieures (bouche et nez).
 - la règle de distanciation physique qui impose de conserver une distance suffisante entre deux interlocuteurs estimée à 1,5 mètre
 - l'aération régulière des pièces permettant l'élimination des gouttelettes de salive qui peuvent rester en suspension durant plusieurs heures au sein des espaces clos. La recommandation est d'aérer 10 min toutes les heures.
 - l'utilisation de mouchoirs à usage unique, ou du creux du coude pour tousser et/ou éternuer
- en lien avec la transmission par contact :
 - éviter tout contact (embrassades, saluer en serrant la main...)
 - éviter de se toucher le visage ou bien le masque
 - effectuer une désinfection régulière des mains par un lavage à l'eau avec du savon et/ou friction avec une solution hydroalcoolique. Il est recommandé de procéder au lavage systématiquement après avoir emprunté les transports en commun, s'être mouché, avoir éternué, chaque sortie en extérieur et avant chaque repas.

La figure 3 reprend l'affiche diffusée par les autorités de santé françaises à compter de mars 2022 et précisant les différents gestes barrière à respecter.

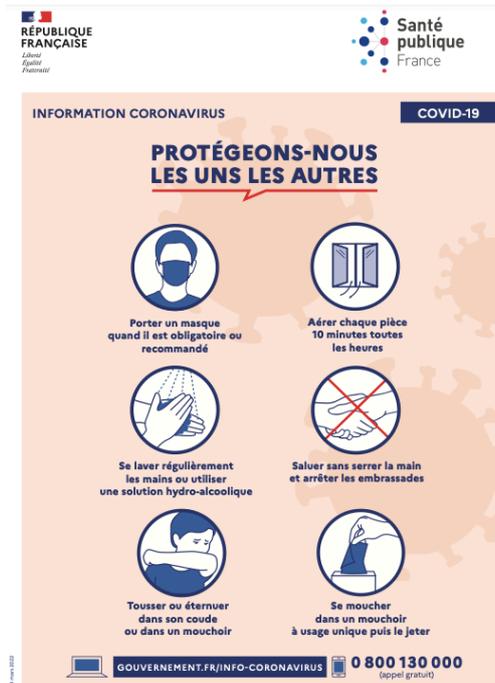


Figure 3: Affiche des gestes barrières éditée par Santé Publique France en mars 2022

I.1.2.2. Symptomatologie et conséquences de la COVID-19

Lorsque la transmission a lieu, un délai d'incubation de 5 jours en moyenne est nécessaire pour déclarer l'infection (7). Le temps d'incubation peut varier selon le variant (par exemple omicron a un temps d'incubation plus court).

Plusieurs cas de figure sont possibles :

- les patients asymptomatiques sont les patients infectés qui ne présentent aucun signe clinique,
- les patients pauci symptomatiques sont les patients infectés qui présentent peu de symptômes, la maladie pouvant s'exprimer par une rhinorrhée isolée par exemple,
- les patients symptomatiques.

Dans 30 à 60% des cas, les personnes infectées sont asymptomatiques ou pauci symptomatiques (6).

Les signes de la maladie ne sont pas spécifiques et la confusion avec d'autres maladies reste possible.

Les premiers symptômes sont associés à un syndrome grippal avec très fréquemment asthénie, toux sèche, fièvre, céphalées ou myalgies. A ces signes cliniques, peuvent s'ajouter des troubles gastro-intestinaux, une agueusie (perte du goût), une anosmie (perte de l'odorat) et des signes cutanéomuqueux tel qu'une conjonctivite ou un rash cutané.

Surviennent potentiellement par la suite des symptômes d'alerte qui témoignent de la gravité de l'infection :

- Signes respiratoires tels qu'une hypoventilation, douleurs thoraciques, cyanose,
- Signes neurologiques comme une confusion, ou une léthargie (4).

Les formes sévères peuvent nécessiter une prise en charge en milieu hospitalier, jusqu'en service de réanimation et voire entraîner le décès.

Dans les formes bénignes, les symptômes disparaissent généralement en 2 à 3 semaines.

Cependant, hormis les conséquences à court terme allant de l'isolement, des symptômes jusqu'au décès, la COVID-19 peut engendrer une symptomatologie prolongée. Il s'agit des « symptômes prolongés de la COVID-19 ou COVID long », définis par une persistance des signes cliniques au-delà de 4 semaines et parfois jusqu'à plus de 12 semaines (8).

I.2. Mesures et restrictions anti-COVID

I.2.1. Chronologie de l'évolution de la pandémie et des mesures en France Métropolitaine

Les premiers cas officiels de contamination à la COVID-19 sont annoncés en décembre 2019 à Wuhan en Chine, dans la province de Hubei. Il semblerait que ce nouveau coronavirus circule depuis l'automne 2019 en Europe (9).

À la suite de ces annonces, la France enclenche la veille sanitaire au début de l'année 2020. Tout le long du mois de janvier 2020, le ministère des solidarités et de la santé, par le biais des Agences Régionales de Santé (ARS), sensibilise les établissements hospitaliers, médico-sociaux ainsi que les professionnels de santé libéraux et commence à édicter des recommandations sanitaires.

Fin janvier 2020, les premiers cas de COVID-19 sont confirmés sur le territoire français. Ces cas signent le début de l'épidémie du SARS-CoV-2 en France. Les premières mesures sont enclenchées, à commencer par la mise en place d'un accueil spécifique des voyageurs des zones à risque et l'identification et le suivi des personnes contacts (dénommé également par le terme anglosaxon « contact tracing »). Durant ce mois de janvier 2020, le Centre de Crise Sanitaire, cellule de gestion de crise, est activé.

Dans le mois qui suit, plusieurs clusters font leur apparition sur le territoire national conduisant à l'activation du plan ORSAN (Organisation de Réponse du Système de sANTé en situations sanitaires exceptionnelles). Les nouveaux cas s'enchaînent avec un premier décès imputé à la maladie le 14 février 2020. En février 2020 débutent les premières mesures restrictives, avec successivement, l'interdiction de rassemblement de plus de 5 000 personnes en espace clos le 29 février 2020, chiffre réduit par la suite à 1 000 le 08 mars 2020.

Le 12 mars 2020 les mesures visant à endiguer le début de la pandémie, se durcissent avec la fermeture des lieux de garde et d'enseignement : crèches, écoles, collèges, lycées et universités. Une allocution du président de la République le 16 mars 2020 annonce la mise en place d'un confinement sur le territoire français à partir du 17 mars 2020 qui se traduit

également par la fermeture des frontières de l'espace Schengen et la restriction des déplacements au strict minimum au sein de l'Union Européenne. Des projets de financement et des dispositifs de solidarité dont le chômage partiel sont mis en place pour soutenir certaines entreprises affectées par les arrêts ou baisses d'activité.

Dans le nord-est de la France, l'épidémie sévit, entraînant la délocalisation de patients vers d'autres centres hospitaliers afin de diminuer les tensions hospitalières dans certains territoires. Le premier hôpital de campagne est installé par le Service de Santé des Armées à Mulhouse fin mars 2020. Au vu de l'évolution de la maladie, le confinement est prolongé une première fois jusqu'au 15 avril 2020 puis une seconde fois jusqu'au 11 mai 2020. Le premier confinement aura donc couvert une période d'environ 2 mois, s'étalant du 17 mars au 11 mai 2020.

Le déconfinement est réalisé en 3 phases de mai à juin, mais certaines restrictions sont maintenues comme l'interdiction des déplacements au-delà de 100 km jusqu'au 2 juin.

L'obligation du port du masque dans les lieux publics clos est mise en place fin juillet 2020.

A l'automne 2020 une recrudescence locale des cas entraîne l'instauration territoriale d'un couvre-feu (de 21h à 6h), suivi quelques semaines plus tard d'une extension nationale de cette mesure transformée une semaine après en un second confinement. Celui-ci se poursuit pendant environ 1 mois et demi. L'allègement des restrictions à la mi-décembre 2020 consiste en un couvre-feu et non un déconfinement total.

Le maintien des restrictions est nécessaire au vu du nombre de cas qui ne faiblit pas et des tensions hospitalières. En février 2021, la fermeture des commerces non-alimentaires est établie, et de façon locale des confinements de week-end sont initiés. Ces restrictions précèdent un troisième confinement d'une durée de 2 mois, imposé au printemps 2021.

Mi-mai 2021 la vaccination anti-coronavirus est accessible à toutes les personnes de plus de 18 ans et sera suivie quelques semaines après par l'instauration du passe sanitaire. Le passe sanitaire est un document servant de preuve sanitaire validé dans le cas d'un schéma vaccinal complet, d'un test négatif (délai variable dans le temps) ou un rétablissement d'une infection à la COVID-19.(10)

Les mineurs de plus de 12 ans accèdent à la vaccination à partir du 15 juin 2021.

Au début du mois d'août 2021, l'accès aux restaurants, cafés et lieux de loisirs ou culturels est conditionné à la présentation du passe sanitaire.

Le 6 décembre 2021, les enfants de 5-11 ans jugés à risque sont éligibles à la vaccination, et le passe vaccinal pour les adultes de plus de 65 ans est désactivé si la 3ème dose n'est pas réalisée. Le passe vaccinal est un document qui atteste d'un état vaccinal valide à savoir un schéma vaccinal est complet ou infection COVID-19 avec certificat de rétablissement ou contre-indication à la vaccination (11). L'augmentation des cas observée à partir de novembre 2021 se poursuit jusqu'en février 2022 ; elle est liée à la diffusion du variant omicron (12).

La chronologie des différentes étapes énoncées ci-dessus est résumée dans la figure 4.

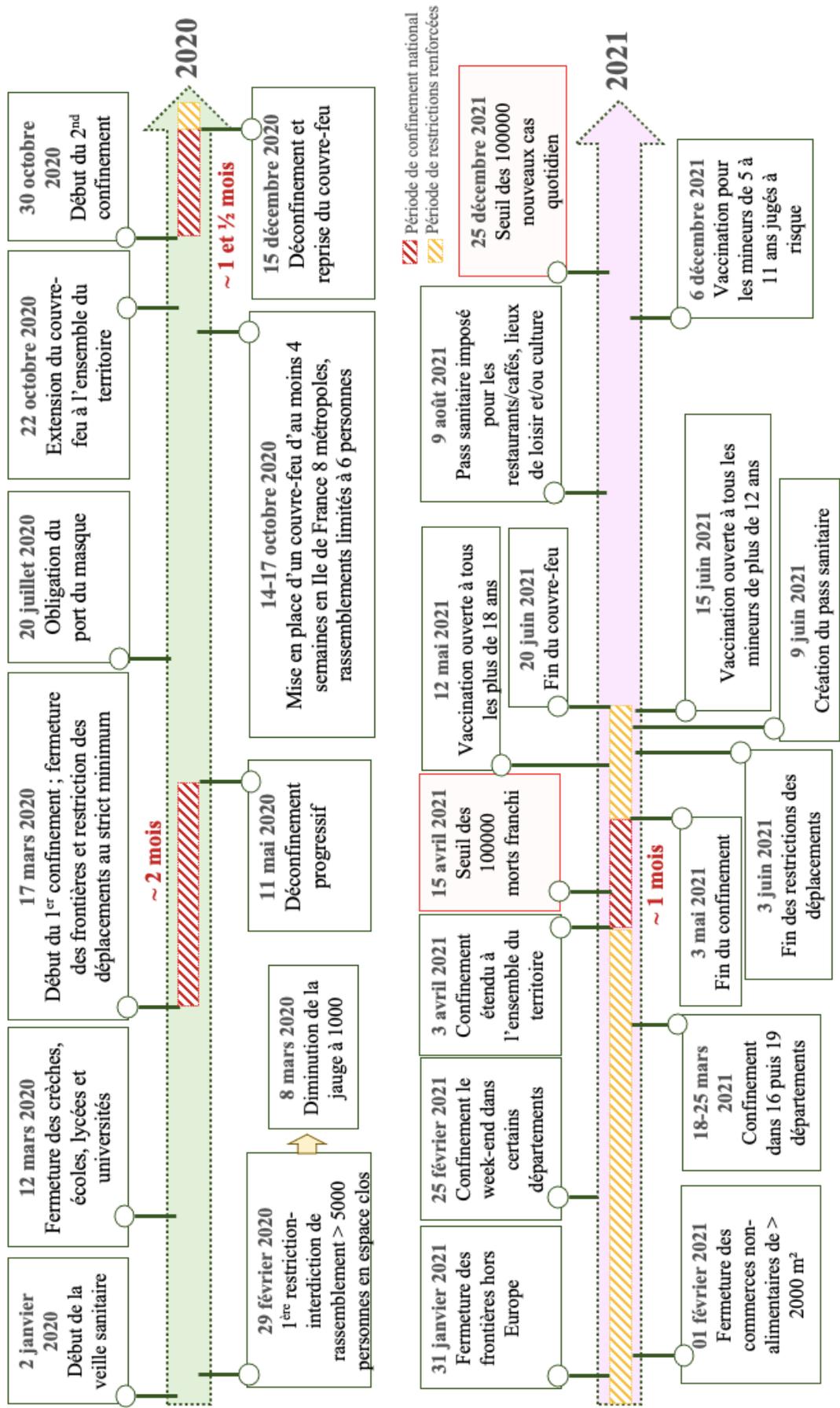
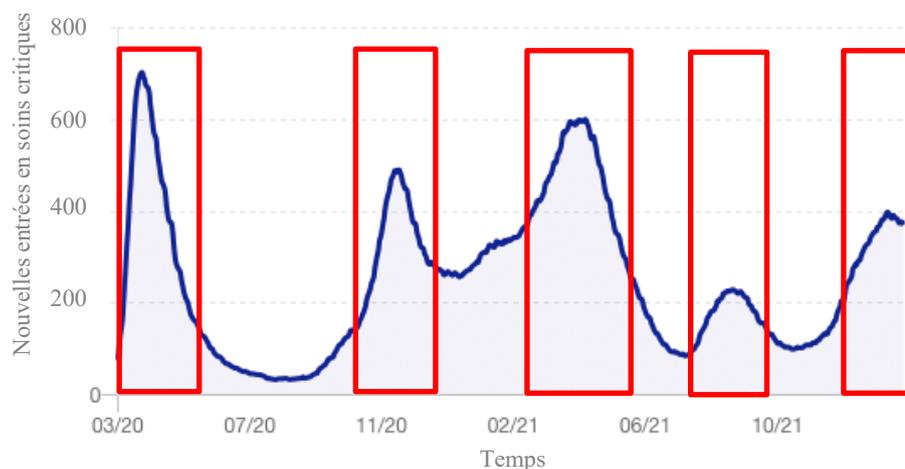


Figure 4: Chronologie des restrictions liées au COVID-19 en France métropolitaine

I.2.2. Vagues épidémiques du coronavirus en France

La « première vague » épidémique est observée entre mars et mai 2020. Pendant la période de l'été 2020, on assiste à un relâchement dans l'application des gestes barrières par la population française engendrant à la rentrée scolaire 2020-2021 une augmentation des cas de contamination et une « seconde vague » épidémique s'étalant sur la période de septembre à novembre 2020. Quelques mois plus tard, la diffusion de nouveaux variants, alpha et bêta, entraîne une reprise épidémique qualifiée comme étant la « troisième vague » (de mars à avril 2021). A cette vague succède rapidement la « quatrième vague » en juillet 2021, causée par l'apparition du variant delta et prenant fin un mois plus tard en août 2021. En novembre 2021, on assiste à une recrudescence de la pandémie à la COVID-19, en lien avec l'émergence et la propagation du variant omicron. Cette flambée de cas est alors dénommée « cinquième vague » et se prolonge jusqu'en février 2022.

Les figures 6 et 7 représentent les bilans chronologiques publiés par les autorités de santé françaises concernant le nombre de nouveaux patients hospitalisés et admis en soins critiques sur la période mars 2020 à octobre 2021.



I.2.3. Périodes de confinement, post confinement, couvre-feu et passe sanitaire

Différentes périodes se sont succédées tout au long de l'épidémie. Elles se définissent comme suit :

- le confinement : période dont les déplacements sont strictement encadrés. Il s'agit d'une stratégie de réduction des déplacements au strict minimum vital. Cela correspond généralement à rester à son domicile.
- le couvre-feu : période où les déplacements sont encadrés sur un laps de temps, en général pendant la nuit. Les déplacements sont libres sur le reste de la journée.
- « post-confinement » : une période ni soumise à un confinement ni à un couvre-feu. Pendant cette période des restrictions de déplacements peuvent toutefois s'appliquer.

La chronologie des différentes périodes est la suivante :

Pour l'année 2020 :

- période de confinement n°1 : 17/03/2020 au 11/05/2020 soit de la semaine 12 à la semaine 19.
- période de « post-confinement » n°1 : 12/05/2020 au 13/10/2020 soit de la semaine 20 à la semaine 41.
- période de couvre-feu n°1 : 14/10/2020 au 29/10/2020 soit de la semaine 42 à 44.
- période de confinement n°2 : 30/10/2020 au 15/12/2020 soit de la semaine 45 à la semaine 50.
- période de couvre-feu n°2 : 16/12/2020 au 02/04/2021 soit de la semaine 51 à 13 (année 2021).

Pour l'année 2021 :

- période de confinement n°3 : 03/04/2021 au 03/05/2021 soit de la semaine 14 à la semaine 18.
- période de couvre-feu n°3 : 04/05/2021 au 20/06/2021 soit de la semaine 19 à 24.
- période de « post-confinement » n°2 : 21/06/2020 à aujourd'hui soit à partir de la semaine 25.

Le passe sanitaire est appliqué sur le territoire national à partir du 09/06/2021 (10).

Quant au passe vaccinal, il s'applique sur l'ensemble du territoire national à compter du 24/01/2022 (hors période d'étude pour ce travail) (11).

La figure 8 représente ces différentes périodes par semaine-année :

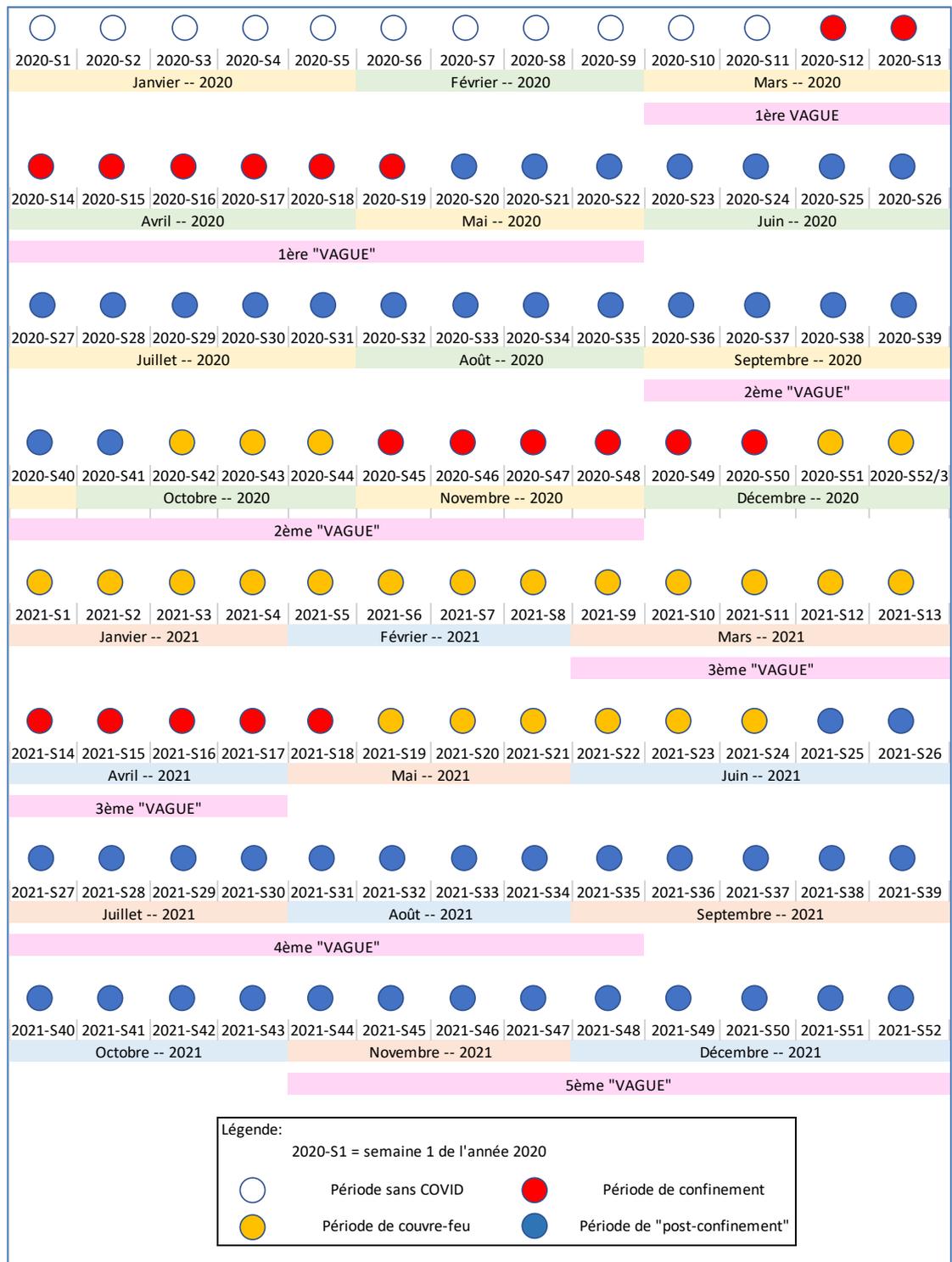


Figure 8: Répartition des périodes (confinement, couvre-feu, post-confinement) et des "vagues" épidémiques par semaine en 2020 et 2022

I.2.4. Mesures sanitaires visant spécifiquement la population des enfants et des adolescents.

Les premières mesures sont mises en place pendant le mois de mars 2020 et se déclinent en deux points :

- fermeture ponctuelle d'écoles dans les zones géographiques du territoire français où se situent des clusters actifs,
- annulation de l'ensemble des voyages scolaires prévus ainsi que des voyages en cours.

Quelques jours plus tard le 16 mars 2020, le Président de la République annonce par l'intermédiaire d'une allocution télévisée (15) la suspension de l'accueil au sein des écoles, collèges, lycées, universités, et crèches ainsi que la suspension des activités périscolaires. Ces mesures sont actées par un arrêté du ministre chargé de la santé (16). Les réunions amicales et familiales ne sont plus permises. Ces mesures sont poursuivies jusqu'aux vacances de Pâques (soit 5 semaines).

La réouverture réelle des écoles maternelles et primaires est ensuite repoussée au 26 avril 2020. Quant aux collèges et lycées, la reprise de l'enseignement est amorcée par une semaine d'enseignement en distanciel suivie d'un enseignement en présentiel une semaine plus tard (soit le 3 mai). Un enseignement hybride est mis en place dans les départements les plus touchés. Il consiste à réduire les effectifs par 2 dans les classes de 3^{ème} et de 4^{ème}. Ce dispositif n'a pas été appliqué aux départements de la région ex-Limousin.

Une nouvelle allocution présidentielle est diffusée le 14 juin 2020 (17). Le Président de la République annonce la réouverture des écoles et collèges à caractère obligatoire. Celle-ci est effective à compter du 22 juin 2020 (semaine 26).

La rentrée scolaire (2020-2021) en septembre est marquée par la mise en place du protocole sanitaire avec le port du masque obligatoire à partir de 11 ans que ce soit en classe, au réfectoire ou bien dans les cours de récréation.

Le protocole sanitaire est ensuite renforcé lors du second confinement déclaré à l'automne 2020. Cette fois-ci les établissements sont maintenus ouverts, avec maintien des enseignements hybrides. Par la suite des tests antigéniques sont distribués afin de réaliser des dépistages sur la base du volontariat.

En cette période le nombre de cas de contamination croît et entraîne des reconfinements locaux ainsi qu'une généralisation des demi-jauges à l'ensemble des lycées. Malgré l'ensemble de ces mesures les établissements finissent par fermer le 6 avril 2021 (semaine 14) et cela pour 3 semaines (semaines 14, 15 et 16) pour les écoles et 4 semaines (semaines 14,15,16 et 17) pour les collèges et lycées. En mai 2021, le retour des élèves dans les salles de classe est accompagné par la mise à disposition d'autotests au sein des établissements. À la suite de la décroissance de l'épidémie, les restrictions diminuent progressivement fin mai 2021 et la vaccination s'ouvre aux 12-17 ans sur la base du volontariat.

Quant à la rentrée 2021, la vaccination est facilitée par la mise en place de centres de vaccination à proximité ou dans les établissements scolaires. Elle s'étend à partir de début décembre aux enfants âgés de 5 à 11 jugés à risque.

I.3. Impact psychologique de la pandémie chez les enfants et les adolescents

I.3.1. Données épidémiologiques de l'impact sur la santé mentale des mineurs

I.3.1.1. Lors des précédentes épidémies

Lors de précédentes épidémies comme la grippe aviaire ou H1N1 survenue en 2009, ou bien le SARS survenue en 2003, des désordres mentaux ont été observés chez les enfants. Une étude rétrospective a souligné qu'environ 17% des enfants sont victimes de troubles de l'adaptation, de stress et sont confrontés au deuil. L'impact de ces événements engendre chez 6,2% des enfants des troubles de stress post-traumatique, et en particulier pour ceux ayant été isolés et/ou confinés avec jusqu'à 30% de troubles de stress post-traumatique (18,19).

Une revue des séquelles en lien avec de précédentes épidémies (H1N1, H5N1, SARS...) a mis en évidence un impact négatif de la mise en quarantaine ou bien de l'isolement social. En effet, fut observé l'apparition chez des enfants de symptômes tels que l'anxiété, la peur ou un stress post-traumatique.(20)

I.3.1.2. Lors de la pandémie COVID-19

La qualité de vie des enfants et des adolescents est dégradée et entraîne un changement de comportement comme :

- une prise de poids est observée chez 41,5% des mineurs (21), alors qu'une perte d'appétit est relevée chez 18% des mineurs (22). Peut être mise en cause une sédentarité accrue par les confinements avec une diminution des activités physiques,
- une augmentation du temps de sommeil (34,2% des mineurs) (21), 21% des enfants et des adolescents présentent des troubles du sommeil et 14% des cauchemars (22),
- une augmentation du temps d'utilisation d'Internet est mise en lumière pour 63,3% des mineurs (21),
- une irritabilité (31% des mineurs), inattention (32% des mineurs) et attachement aux parents (36% des mineurs) (22).

Une étude chinoise a questionné des mineurs âgés de 12 à 18 ans pendant la première vague épidémique. 43,7% d'entre eux ont déclaré avoir des symptômes dépressifs, 37,4% de l'anxiété et 31,3% le cumul des deux. De plus, ce travail a mis en évidence une plus grande prévalence de symptômes dépressifs et anxieux chez les adolescents (23). Un second travail a confirmé ce résultat avec un niveau d'anxiété, de phobie sociale et de désordres obsessionnels observés plus importants chez les adolescents que chez les enfants. Au contraire, l'enfant a présenté plus de peur d'être blessé ou bien d'anxiété de la séparation (24).

Comme a affirmé Ghosh *et al.* dans leur travail sur l'impact de la COVID-19 sur l'aspect psychosocial, la mise en quarantaine a imposé immédiatement et durablement un impact psychosocial en raison d'un changement radical du mode de vie des enfants et des adolescents.(25)

Une étude américaine publiée en avril 2022 dans le rapport hebdomadaire sur la morbidité et la mortalité des centres de contrôle de prévention des maladies (CDC) portant sur la période de janvier à juin 2021 et sur 7705 élèves âgés de 14 à 18 ans fait état de chiffres alarmants. En effet, 44,2% des élèves interrogés rapportent la persistance d'un sentiment de tristesse et de perte d'espoir. 19,9% ont sérieusement envisagé le suicide et 9% ont fait une tentative de suicide. Dans cette population, le taux de tentative de suicide atteint plus de 26% dans la population LGBT. (26)

Les enfants et adolescents ayant été infectés par la COVID-19 présentent des séquelles post infection, comme le relève une étude réalisée à l'hôpital pour enfants de Pékin avec 45% d'état d'anxiété, 22% d'insomnie et 13% de symptômes de dépression (27).

I.3.2. Description des répercussions possibles de la crise sanitaire sur la santé mentale des mineurs.

I.3.2.1. Anxiété et crainte en contexte de pandémie

La large couverture médiatique de la crise de la COVID-19 a engendré un sentiment de peur entretenu par la présentation médiatique inquiétante confortée par les propos du Président de la République avec l'évocation d'une situation de guerre. (15,19)

En cas de crise les enfants ajustent leur comportement et leurs émotions sur celle de leur entourage (parent, tuteur, référent).

En effet, un parent qui subit le poids de la crise sur ses épaules (travail, enfants, finance...) avec un retentissement sur sa santé mentale (dépression, anxiété...) constitue une source de déséquilibre dans la relation parent-enfant ou tuteur-enfants ayant pour conséquence une augmentation du stress ressenti par le mineur. (19,28,29)

I.3.2.2. Isolement social et confinement

Les habitudes de vie, les relations amicales et sociales favorisent un développement psychologique équilibré des mineurs. Ainsi, lorsque ces facteurs sont perturbés, l'enfant ou l'adolescent peut se retrouver en situation de difficulté. En cas de fragilité comme pour des mineurs déjà suivis en psychiatrie ou des enfants autistes, les conséquences peuvent être aggravées. (30)

L'établissement scolaire constitue un lieu où est acquis un rythme de vie, où sont promus l'hygiène corporelle, l'équilibre alimentaire ou bien l'activité physique quotidienne. La fermeture des écoles a été le principal facteur de l'isolement des enfants et des adolescents. La perte, ou a minima l'interruption, de ces apprentissages a entraîné une modification de leur mode de vie avec pour conséquence sommeil irrégulier, une mauvaise alimentation, une sédentarité, un temps d'écran augmenté... (25).

La solitude augmente de 5 à 40 fois le risque de dépression et ce, d'autant plus que le mineur est âgé. De même pour l'anxiété avec un risque augmenté évalué à un facteur 5 (31).

L'apparition de symptômes est corrélée à la durée du confinement et en particulier lorsqu'il est supérieur à 10 jours (19,31).

I.3.2.3. Peur de la perte d'un proche et deuil

La perte d'un proche à cause de la maladie est un facteur à risque de développer des pathologies psychiatriques telles que des épisodes dépressifs caractérisés ou bien un deuil pathologique. (19). La peur omniprésente d'être infecté ou d'infecter un proche tel qu'un grand parent représente des facteurs négatifs supplémentaires pour les mineurs. (25)

I.3.2.4. Violences et abus intrafamiliaux

La COVID-19 a provoqué une rupture des liens sociaux notamment les liens institutionnels.

Les violences et les abus intrafamiliaux sont majoritairement dépistés par des professionnels qui travaillent auprès des mineurs tels que des professeurs ou les éducateurs. Cette barrière interrompue par la pandémie a limité l'interception de ces maltraitances subies par les mineurs. De plus, les services comme la protection à l'enfance ou les assistants sociaux, ont diminué les visites à domicile. (19,29)

Pendant le confinement, une augmentation des violences domestiques et des maltraitances des enfants et des adolescents a été observée. Celle-ci peut-être corrélée à l'instabilité financière induite par la crise, la peur de la pandémie ou bien un haut niveau de tension au sein de la cellule familiale (32). La maltraitance exercée peut être matérialisée par des agressions psychologiques ou des punitions physiques. Les blessures causées par de tels actes peuvent entraîner un déficit neuro-développemental, une consommation de toxiques et mener à des pensées suicidaires (25). L'augmentation des temps d'écran expose les mineurs à des risques d'abus, de harcèlement et de violence sur internet.(25)

I.3.2.5. Réduction de l'accès aux soins

Lors du premier confinement, en mars-avril 2020, le système de santé français est priorisé en direction de la prise en charge des patients atteints de la COVID-19. Les activités programmées ont été réduites afin d'augmenter les capacités en personnel des services accueillant des patients infectés.

Les structures qui reçoivent des patients suivis en psychiatrie se sont organisées afin d'assurer la continuité des soins. Les centres médico-psychologiques (CMP) sont restés ouverts en privilégiant les entrevues téléphoniques et les visio-consultations. Le présentiel est resté accessible mais les conditions restrictives de déplacement matérialisées par l'attestation dérogatoire ont pu limiter l'accès aux soins pour les patients faisant l'objet d'un suivi psychiatrique et présentant des difficultés sur le plan social (défaut d'imprimante par exemple pour l'impression des attestations déplacements). (33)

II. Utilisation des psychotropes chez les enfants et les adolescents

II.1. Indications des psychotropes

Ce paragraphe a été rédigé en grandemajorité à partir du site d'aide à la prescription pharmacologique émis par la Société Française de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent et Disciplines associées (SFPEADA). Les fiches-résumé de stratégie de prise en charge publiées par la SFPEADA concernant la dépression, le trouble bipolaire, les troubles psychotiques, le trouble anxieux, le trouble du sommeil et enfin le trouble du déficit de l'attention et hyperactivité sont placées en annexe 4.

II.1.1. Épisodes dépressifs caractérisés

Un trouble dépressif caractérisé concernerait entre 1 et 2% des enfants prépubères et jusqu'à 8% des adolescents.(34–36)

Les antidépresseurs chez les enfants et les adolescents sont indiqués uniquement dans l'épisode dépressif majeur (EDM) c'est-à-dire caractérisé. La SFPEADA recommande un traitement antidépresseur lors d'un EDM sévère, modéré avec comorbidité psychiatrique ou après échec d'une psychothérapie bien conduite. La psychothérapie constitue toujours le traitement de première intention. L'antidépresseur privilégié est la fluoxétine. C'est le seul qui présente une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France dans cette indication chez les enfants et les adolescents de 8 ans et plus.

La sertraline présente une AMM à partir de 6 ans dans la prise en charge des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) (37,38). L'escitalopram présente une AMM à partir de 12 ans aux États-Unis mais pas d'AMM en France. En 2004, l'ANSM a publié les résultats d'une évaluation menée par l'agence européenne du médicament concernant le risque de comportement suicidaire chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (39). Les résultats suggèrent que la paroxétine et la venlafaxine entraînent une augmentation du comportement suicidaire et une absence d'efficacité dans la dépression. Ces médicaments sont déconseillés dans cette indication (40).

Concernant les antidépresseurs imipraminiques (imipramine, clomipramine et amitriptyline) leur utilisation est peu efficace et ces médicaments sont mal tolérés (41). Ils sont indiqués dans l'énurésie pour l'imipramine et l'amitriptyline (42) et le trouble obsessionnel compulsif pour la clomipramine uniquement (43).

La SFPEADA et l'ANSM préconisent une surveillance régulière et un traitement de 6 à 12 mois.

La liste des antidépresseurs ayant une AMM dans la dépression de l'enfant et l'adolescent est présentée dans la figure ci-dessous :

Nom du traitement	Classe	Indication	Age
MEDICAMENTS AYANT L'AMM EN FRANCE			
Fluoxétine (Prozac®)	ISRS	Episode Dépressif Majeur modéré à sévère	≥ 8 ans
Sertraline (Zoloft®)	ISRS	Trouble Obsessionnel-Compulsif	≥ 6 ans
Fluvoxamine (Floxyfral®)	ISRS	Trouble Obsessionnel-Compulsif	≥ 8 ans
Clomipramine (Anafranil®)	A3C	Trouble Obsessionnel-Compulsif	≥ 10 ans
Imipramine (Tofranil®)	A3C	Enurésie	≥ 6 ans
Amitriptyline (Laroxyl®)	A3C	Enurésie	≥ 6 ans
Molécules formellement contre-indiquées selon les recommandations françaises AFSSAPS 2005 :			
< 15 ans : paroxétine (Deroxat®), citalopram (Seropram®), milnacipran (xel®), miansérine (Athymil®)			
< 18 ans : venlafaxine (Effexor®)			
ISRS : Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine, A3C : Antidépresseur Tricyclique			

Figure 9: AMM des antidépresseurs en France- Tableau extrait du site d'aide à la prescription pharmacologique de la SFPEADA

II.1.2. Troubles bipolaires

La prévalence du trouble bipolaire de type 1 et de type 2 est de 1,8% chez les adolescents (44).

Le traitement de l'accès maniaque s'effectue par un médicament thymorégulateur. Dans cette situation, la première ligne recommandée est celle du lithium, la rispéridone, l'aripiprazole et la quétiapine, puis en seconde et troisième ligne, l'olanzapine et le divalproate respectivement (45,46).

Les antipsychotiques cités possèdent tous une AMM dans les épisodes maniaques modérés à sévère associés aux troubles bipolaires, mais seul l'aripiprazole dispose d'une AMM pour les mineurs de moins de 13 ans avec une durée limitée à 12 semaines.

La figure suivante présente les indications issues des AMM des psychotropes indiqués dans l'accès maniaque chez les enfants et les adolescents.

Produits		Indications en France
DCI	Classe	
Aripiprazole (Abilify®)	AP2G	Traitement épisode maniaque ≥ 13 ans
Sels de lithium (Teralithe 250®)	LIT	Traitement épisode maniaque, prévention de la rechute ≥16 ans Utilisation déconseillée chez l'enfant (RCP et notice)
Acide valproïque (Depakote®)	AC	Pas d'AMM avant 18 ans Ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans dans le traitement de l'épisode maniaque (RCP et notice) Chez l'adulte : Traitement de l'épisode maniaque, prévention rechute pour ceux ayant répondu positivement (pas en 1ère intention si femme en âge de procréer)
Carbamazépine (Tégréto®)	AC	AMM pour le traitement des épilepsies partielles et généralisées chez l'enfant Chez l'adulte : Episode maniaque, prévention de la rechute

AP2G= antipsychotique de seconde génération, LIT= sel de lithium, AC= anticonvulsivants

Figure 10: AMM du traitement de l'épisode maniaque en France- Tableau extrait du site d'aide à la prescription pharmacologique de la SFPEADA

La dépression chez les mineurs dans le cadre d'un trouble bipolaire est une situation particulière et peu de travaux ont été publiés (47). Un groupe canadien, le CANMAT, fournit des lignes guides, avec comme première molécule le lurasidone, antipsychotique non disponible en France. Ainsi le lithium et la lamotrigine présentés en seconde ligne par le CANMAT, sont indiqués comme la première ligne de prise en charge en France (45,47). Le lithium possède une indication dans le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque, prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents. Son AMM ne précise pas l'âge mais ce traitement est indiqué à partir de 16 ans en France (48). Quant à la lamotrigine, elle ne possède pas d'indication pédiatrique dans les troubles bipolaires mais elle possède une AMM dans l'épilepsie à partir de 2 ans (soit une sécurité d'emploi démontrée). Chez l'adulte elle est utilisée dans la prévention des rechutes des épisodes dépressifs, dans les troubles bipolaires à la polarité dépressive prédominante (43).

En cas d'échec de ces traitements, il est possible d'envisager une prise en charge par l'association olanzapine-fluoxétine ou bien la quétiapine (pas d'AMM en population pédiatrique, indiquée chez l'adulte dans les épisodes dépressifs majeurs et la prévention des récurrences).

II.1.3. Agitation et agressivité

L'agitation se définit comme une « activité motrice excessive associée à un état de tension intérieure ». Ce type de trouble correspond à une situation aiguë et urgente, nécessitant un apaisement. Les mesures pharmacologiques n'interviennent qu'après échec des stratégies de désescalade comportementale ou mesures non médicamenteuses. L'objectif est de traiter le facteur étiologique contributif (exemple de la douleur) ou d'obtenir l'apaisement. Certains antipsychotiques de première génération ont une AMM dans cette indication. La voie orale doit être utilisée de manière prioritaire à la voie injectable.

Cette prise en charge fait intervenir la cyamémazine qui possède une AMM chez les enfants de plus de 3 ans dans les troubles du comportement avec agitation et agressivité. La loxapine est également utilisée avec une AMM à partir de 15 ans.

Pour les mineurs de plus de 5 ans et qui présentent un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqué, la rispéridone possède une AMM dans le traitement symptomatique de courte durée de l'agressivité persistante (43).

II.1.4. Troubles psychotiques

Tous les antipsychotiques ont montré une efficacité supérieure au placebo sur la sévérité des symptômes psychotiques. La réponse moyenne aux antipsychotiques est de 72% pour les antipsychotiques de première génération et de 56% pour ceux de deuxième génération chez les enfants, adolescents et jeunes adultes (49).

Compte tenu de leur meilleur profil de tolérance, les antipsychotiques de deuxième génération sont considérés comme le traitement de première ligne de la schizophrénie à début précoce (50). Les traitements les plus fréquemment prescrits sont : la rispéridone, l'aripiprazole,

et la quétiapine. Ils doivent être prescrits avec une psychothérapie. Ces antipsychotiques possèdent tous une indication dans la schizophrénie mais seul l'aripiprazole à une AMM pédiatrique chez les adolescents de plus de 15 ans.

L'olanzapine ne doit pas être utilisée en première intention en raison de ses effets indésirables métaboliques. En cas d'inefficacité au bout de 4-6 semaines, un switch doit être envisagé.

Les indications des antipsychotiques de première et deuxième génération sont présentées dans la figure ci-dessous.

DCI	Classe	Indication thérapeutique et posologies en France
Chlorpromazine (Largactil®)	AP1G	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (1 à 5 mg/kg/jour) chez les enfants de plus de 6 ans
Cyamémazine (Tercian®)	AP1G	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (1 à 4 mg/kg/jour) chez les enfants de plus de 3 ans
Lévomépromazine (Nozinan®)	AP1G	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (0,5 à 2 mg/kg/jour) chez les enfants de plus de 3 ans
Loxapine (Loxapac®)	AP1G*	États psychotiques aigus et états psychotiques chroniques (schizophrénies et délires chroniques non schizophréniques) à la posologie de 75 à 200 mg/jour à partir de 15 ans États d'agitation, d'agressivité, et anxiétés associées à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité : entre 50 et 300 mg/jour, répartis en 2 ou 3 injections (Solution injectable) à partir de 15 ans
Halopéridol (Haldol®)	AP1G	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (0,02 à 0,2 mg/kg/jour) à partir de 3 ans Chorées (mouvements anormaux) et maladie des tics de Gilles de la Tourette (0,02 à 0,2 mg/kg/jour) à partir de 3 ans
Sulpiride (Dogmatil®)	AP1G	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (5 à 10 mg/kg) à partir de 6 ans
Tiapride (Tiapridal®)	AP1G	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (100 à 150mg/j) à partir de 3 ans (gouttes)/ 6 ans (comprimés) Chorées et maladie des tics de Gilles de la Tourette (3 à 6 mg/kg/jour) à partir de 3 ans (gouttes)/ 6 ans (comprimés)
Pimozide (Orap®)	AP1G	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (0,02 à 0,2 mg/kg) à partir de 6 ans Chorées et maladie des tics de Gilles de la Tourette (0,02 à 0,2 mg/kg) à partir de 6 ans
Propériciazine (Neuleptil®)	AP1G	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (0,1 à 0,5 mg/kg/jour) chez les enfants de plus de 3 ans

Note : mise à jour en Septembre 2020

* Bien que la loxapine soit classée dans la catégorie des antipsychotiques conventionnels, elle est parfois classée parmi les AP2G compte tenu de sa structure chimique proche de celle la clozapine

Figure 11: AMM des antipsychotiques de première génération (AP1G) en France - Tableau extrait du site d'aide à la prescription pharmacologique de la SFPEADA

DCI	Classe	Indication thérapeutique et posologies en France
Rispéridone (Risperdal®)	AP2G	Troubles des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents avec un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental pour une durée de 6 semaines maximale (1) <50kg : entre 0,25mg et 0,75mg une fois/jour. ≥50kg : entre 0,5mg et 1,5mg une fois/jour. USA/ FDA : Traitement épisode maniaque ou mixte chez les jeunes entre 10 et 17 ans ; Traitement de la schizophrénie chez les jeunes entre 13-17 ans ; irritabilité et agression chez les enfants autistes entre 5 et 16 ans
Aripiprazole (Abilify®)	AP2G	Schizophrénie à partir de l'âge de 15 ans Trouble bipolaire : épisodes maniaques modérés à sévères des TBI jusqu'à 12 semaines à partir de l'âge de 13 ans USA/ FDA : Traitement épisode maniaque ou mixte chez les jeunes entre 10 et 17 ans ; Traitement de la schizophrénie chez les jeunes entre 13-17 ans ; irritabilité et agression chez les enfants autistes entre 6 et 17 ans
Olanzapine (Zyprexa®)	AP2G	Pas d'AMM avant 18 ans USA/ FDA : Traitement épisode maniaque ou mixte chez les jeunes entre 10 et 17 ans ; Traitement de la schizophrénie chez les jeunes entre 13-17 ans
Quétiapine (Xéroquel®)	AP2G	Pas d'AMM avant 18 ans USA/ FDA : Traitement épisode maniaque ou mixte chez les jeunes entre 10 et 17 ans ; Traitement de la schizophrénie chez les jeunes entre 13-17 ans
Amisulpride (Solian®)	AP2G	Schizophrénie : pas de recommandation avant l'âge de 18 ans et contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans USA/FDA : pas d'autorisation pour la schizophrénie
Clozapine (Leponex®)	AP2G	Schizophrénie résistante aux traitements (200 à 450 mg/jour en prises fractionnées) à partir de 16 ans USA/FDA : Traitement des schizophrénies résistantes ; réduction des comportements suicidaires à répétition dans le trouble schizophrénique et schizoaffectif

Note : mise à jour en Septembre 2020. En bleu, les autorisations de la Federal Drug Administration, c'est-à-dire l'agence de régulation des médicaments aux Etats-Unis.

(1) Le reste de l'AMM stipule que « [ce traitement] doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent ».

Figure 12: AMM des antipsychotiques de seconde génération (AP2G) en France - Tableau extrait du site d'aide à la prescription pharmacologique de la SFPEADA

La prescription des antipsychotiques chez les mineurs nécessite un suivi et une surveillance spécifique (cf. annexe 4).

II.1.5. Troubles anxieux

Ces troubles sont fréquents chez les mineurs. Ils sont en effet estimés à 4,6% chez les 7-11 ans et de 3,3 à 7,3% chez les adolescents (51). Les complications principales des troubles anxieux sont liées au retentissement fonctionnel (scolaire, relationnel, familial) et à sa persistance, à l'âge adulte, associée à un risque plus élevé de trouble dépressif, d'abus de substance et de conduites suicidaires. La psychothérapie constitue le traitement de première intention. Lorsqu'un traitement pharmacologique est nécessaire, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (51,52) tel que la sertraline et la fluoxétine (voire la fluvoxamine) possèdent une place privilégiée dans la prise en charge des troubles anxieux, cela en dépit d'un manque d'AMM pédiatrique dans cette indication. La sertraline présente une AMM pour les TOC chez les enfants de plus de 6 ans et la fluoxétine une AMM pour les épisodes dépressifs chez les enfants de plus de 8 ans (43).

En pédopsychiatrie, l'utilisation des benzodiazépines, malgré les AMM pédiatriques disponibles, n'est pas recommandée en raison d'effets délétères sur la concentration, la mémorisation ou bien la cognition. De plus, le risque d'accoutumance ou de désinhibition appelle à la plus grande vigilance. Cette prescription est réservée à des situations restreintes et exceptionnelles (53).

Enfin, l'hydroxyzine, anti-histaminique anti-H1, est la seule molécule qui possède une autorisation en pédiatrie chez l'enfant de plus de 3 ans (sirop) ou 6 ans (comprimé) dans le traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil

(vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules (43).

II.1.6. Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil chez les enfants et les adolescents sont des troubles fréquents qui peuvent avoir un retentissement chez le jeune mais aussi sur le cercle familial. Ils peuvent affecter la qualité des apprentissages, les relations sociales et générer des troubles du comportement. La prise en charge des troubles du sommeil chez les mineurs doit associer un traitement comportemental, psychologique et d'hygiène de vie. En cas d'échec de cette prise en charge de première intention, les traitements pharmacologiques peuvent être introduits avec l'hydroxyzine autorisée à partir de 3 ans pour le sirop et de 6 ans pour les comprimés et l'alimémazine qui dispose d'une AMM à partir de 6 ans ou chez les enfants pesant plus de 20 kg.

La mélatonine, sous la forme de la spécialité SLENYTO®, est indiquée dans les troubles du sommeil chez les enfants avec des troubles du spectre autistique, syndrome de Smith Magenis, trouble du neurodéveloppement et maladies neurogénétiques. Jusqu'en 2021, la spécialité CIRCADIN® disposée d'une recommandation temporaire d'utilisation dans le traitement des troubles du sommeil chez les enfants de 6 à 18 ans présentant des troubles neurodéveloppementaux.

Les benzodiazépines et apparentés indiqués dans l'insomnie sont réservés à l'adulte.

II.1.7. Trouble de déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH)

Le trouble déficit de l'attention (TDAH) est un trouble neurodéveloppemental lié à un défaut de maturation des capacités d'inhibition de l'enfant par rapport aux compétences attendues pour l'âge. La prévalence du TDAH dans une population d'âge scolaire est estimée de 3,5 à 5,6%. Le traitement pharmacologique est le méthylphénidate.

II.2. Impact du niveau social et économique dans le recours aux psychotropes des enfants et des adolescents.

En 2017, une étude observationnelle sur une cohorte rétrospective, sur données du SNIIRAM, met en avant un taux de 35,9% de bénéficiaires de la CMU-C chez les mineurs ayant perçus un remboursement pour un antipsychotique contre 3,7% dans la population générale soit presque dix fois plus. Cette proportion est significativement plus haute ($p < 0,001$, test Chi2). Les foyers avec des enfants bénéficient plus de la CMU-C que les foyers sans enfants, de 22,7% à 36,7% en fonction de l'âge des enfants (54).

Le dispositif qu'est la Complémentaire Santé Solidaire (CSS) est destiné aux personnes modestes. Il est issu de la fusion de deux dispositifs que sont la Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C) et l'Aide au paiement d'une Complémentaire Santé (ACS) et est

effectif depuis le 1^{er} novembre 2019. Le bénéfice de ce programme est conditionné aux ressources financières et s'en suivent deux modes d'utilisation (55) :

- CSS gratuite, seuil de ressources perçues de 753 euros mensuels en moyenne sur les douze derniers mois pour une personne seule sans enfant.
- CSS avec participation financière avec un seuil de ressources perçues à 1017 euros mensuels sur les douze derniers mois pour une personne seule sans enfant.

Les bénéficiaires jouissent d'un accès à un panier de soins sans reste à charge (exonération du ticket modérateur pour les soins à l'hôpital ou en ville, reste à charge nul en optique, audiologie et dentaire...).

Ce dispositif est un marqueur indirect du niveau social et économique de ses bénéficiaires :

- 73% des individus référents du ménage bénéficiaire déclarent avoir un niveau de diplôme inférieur au baccalauréat (contre 55% dans la population générale)
- 29% sont au chômage (contre 4%)
- 27% de familles monoparentales (contre 10%)

En 2019 est relevé un taux de 8,8% de bénéficiaires dont 43% de ces bénéficiaires concernent des personnes de moins de 20 ans. Fin 2021 le nombre de bénéficiaire augmente de 4,2% (entre 0,5 et 7,7% par an sur la période 2009-2018).

Au sein des trois départements de la région ex-Limousin des taux entre 6,0 et 8,9% de CMU-C et 1,7 à 7,5% de ACS sont observés (55).

III. Étude de l'impact de la pandémie COVID-19 sur la consommation des psychotropes chez les enfants et les adolescents de la région ex-Limousin

III.1. Objectifs

L'objectif premier de notre travail a été de décrire l'impact à court terme de la pandémie de COVID-19 sur les prescriptions de psychotropes chez les enfants et les adolescents de la région ex-Limousin avec comme hypothèse une augmentation de la consommation des psychotropes chez les mineurs en lien avec une dégradation de leur santé mentale au cours de la pandémie de la COVID-19.

L'objectif secondaire a été de décrire les caractéristiques de la prescription de psychotropes chez les mineurs de la région ex-Limousin.

III.2. Méthode

La consommation des psychotropes a été étudiée au travers de leurs remboursements par l'assurance maladie. Nous avons décidé d'effectuer ce travail sur la période de 2018 à 2021 ce qui permet de comparer les données 2018-2019, période de référence, à 2020-2021, période touchée par la pandémie COVID-19. Cette étude a été réalisée sur le territoire des départements de Corrèze, Creuse et Haute-Vienne.

III.2.1. Démarche d'évaluation de la faisabilité du projet de thèse

Avant de réaliser ce travail, une démarche préalable auprès de l'assurance maladie a été effectuée afin d'évaluer la faisabilité du projet et nous assurer de la possibilité de disposer des données de remboursement des médicaments par l'assurance maladie.

Pour ce faire nous avons contacté la Direction Régionale du Service Médical (DRSM) de Nouvelle-Aquitaine, service dépendant de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) Nouvelle-Aquitaine à Bordeaux qui, après présentation des objectifs de l'étude, a évalué la faisabilité du projet et nous a donné un accord de principe.

III.2.1.1. Choix de la base de données de l'Assurance Maladie

Il existe plusieurs bases de données médicales à la disposition de la CNAM. Le choix s'est porté sur la base dénommée « Système National des Données de Santé » (SNDS) car elle possède le plus haut niveau de détail de remboursement des prestations par l'assurance maladie. Le SNDS a remplacé en 2016 le Système National d'Information InterRégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Le SNIIRAM avait été créé en France en 1999 dans l'objectif d'évaluer le recours et les dépenses de soins par l'assurance maladie. Les données sont recueillies dans cette base permettent d'obtenir des caractéristiques démographiques des assurés sociaux, des informations sur les prescripteurs et sur la nature des actes médicaux remboursés. Elle comporte également des informations sur les assurances complémentaires (56).

Cette base a été privilégiée dans la mesure où l'identification des patients et des professionnels de santé n'était pas nécessaire dans le cadre de ce travail. Nous avons pu traiter les données issues du Datamart de Consommation InterRégimes (DCIR), données qui sont doublement anonymisées.

Les données de tous les régimes (excepté celles des régimes spéciaux de l'Assemblée Nationale, du Sénat et des militaires) alimentent désormais le SNIIRAM, à l'inverse d'une autre base de données de l'assurance maladie dénommée SIAM-Erasme Régional qui ne recense que les données de remboursement du régime général et des sections locales mutualistes. Ce choix permet d'éviter l'exclusion du régime agricole ce qui pouvait constituer un biais significatif dans notre étude car portant sur les départements ruraux de la région ex-Limousin. De plus, les données de SIAM-Erasme régional sont nominatives, tant pour les patients que pour les professionnels de santé, ce qui aurait nécessité une déclaration et un accord de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) pour leur utilisation extérieure à l'assurance maladie, ce qui n'est pas le cas avec le SNDS.

Il faut noter que ces bases de données enregistrent uniquement les données de remboursement, c'est-à-dire que les informations concernant les médicaments non remboursés ou l'automédication ne sont pas accessibles.

III.2.1.2. Convention

Une convention a été établie entre la DRSM de la Nouvelle Aquitaine et la direction du Centre Hospitalier Esquirol. Elle a été signée en janvier 2022. Celle-ci désigne les modalités de la collaboration en particulier les personnes habilitées à réceptionner les données, les modalités de leur communication (anonymes agrégées), de leur transmission et la personne désignée pour l'exploitation des informations. Elle précise aussi la durée de la convention, la propriété des données et les modalités de diffusion des résultats. La convention établie est présentée à l'annexe 1.

III.2.1.3. Respect des règles de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL)

La DRSM fournit des données aux partenaires avec lesquels elle établit des conventions conformes aux exigences de la CNIL, en particulier l'impossibilité de réidentification des patients. Le découpage temporel issu de la requête découle de cette exigence. Ainsi un découpage hebdomadaire a été retenu.

III.2.1.4. Soumission du projet au conseil scientifique et éthique du CH Esquirol

Le conseil scientifique du département recherche a pour objectif de valider l'éthique des recherches et de vérifier que la méthode retenue est en adéquation avec la méthode des projets menés par l'établissement. Ce projet a été validé le 7 octobre 2021.

III.2.2. Construction de la requête d'extraction des données à partir de la base du SNDS

III.2.2.1. Identification et informations relatives au médicament

La sélection des psychotropes d'intérêt a été réalisée à l'aide du système de classification anatomique nommé ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique). Cette classification est structurée en 5 niveaux (57) :

- Niveau 1 : le groupe anatomique représenté par une lettre de A à V, exemple du N qui correspond au système nerveux.
- Niveau 2 : le sous-groupe thérapeutique symbolisé par deux chiffres, comme N-05 qui signifie les psycholéptiques.
- Niveau 3 : le sous-groupe pharmacologique donné à nouveau par une lettre, si N-05-A il s'agit des antipsychotiques.
- Niveau 4 : le sous-groupe chimique indiqué par une seconde lettre, N-05-A-D correspond aux dérivés du butyrophénone.
- Niveau 5 : soit deux chiffres supplémentaires afin d'obtenir le code complet de la substance chimique, le N05AD01 est l'halopéridol.

Pour ce travail les sous-groupes pharmacologiques selon le code ATC recherchés ont été les suivants :

- ◆ N05A : antipsychotiques
- ◆ N05B : anxiolytiques
- ◆ N05C : hypnotiques et sédatifs
- ◆ N06A : antidépresseurs
- ◆ N06B : psychostimulants

Pour avoir des informations supplémentaires telles que la forme pharmaceutique, le dosage ou bien le conditionnement, le Code Identifiant de Présentation (CIP) composé de 13 chiffres a été extrait (58).

Ainsi pour la partie concernant le médicament ont été extraites les données suivantes (se référer à l'annexe 2) :

⇒ Code ATC niveau 2 et 4 :

- sous-groupe thérapeutique et nom de la substance chimique

⇒ Code CIP :

- principe actif, nom commercial, forme galénique, dosage, unité de dosage et nombre d'unités par conditionnement

⇒ Informations de dispensation :

- nombre de boîte(s), année, mois et semaine de délivrance, base de remboursement (euros)

III.2.2.2. Détermination des variables des requêtes

III.2.2.2.1. Identification des patients et données socio-démographiques

Dans la base SNDS, chaque patient est identifié par un numéro unique, quelles que soient les données disponibles le concernant. Les données ont été « chaînées » par patient pour toutes les années concernées par l'étude.

L'année et le mois de naissance de l'enfant/adolescent ont été extraits afin de permettre le calcul de l'âge. Une répartition par tranche d'âge est réalisée :

- ◆ < 1 an : bébés et nourrissons
- ◆ 1-4 ans : petits enfants
- ◆ 5-9 ans : grands enfants
- ◆ 10-14 ans : pré-adolescents
- ◆ 15-17 ans : adolescents

Le sexe du bénéficiaire a été recueilli.

Cette étude a été réalisée pour la région ex-Limousin. Ainsi, le département de résidence administrative du bénéficiaire Haute-Vienne (87), Creuse (23), et Corrèze (19) est récupéré.

Le statut bénéficiaire à la CSS est recueilli afin d'évaluer le niveau social et économique et observer son impact sur les prescriptions de psychotropes.

III.2.2.3. Identification et informations relatives au prescripteur

Les informations retenues en lien avec le prescripteur sont les suivantes :

- ◆ Qualification de prescripteur :
 - Mode d'exercice : hospitalier/libéral
 - Spécialités regroupées :
 - Médecine générale,
 - Psychiatre générale,
 - Psychiatrie enfants et adolescents,
 - Neuropsychiatres,
 - Pédiatres,
 - Autres spécialités,
 - Inconnue.

- ◆ Département d'exercice : Haute-Vienne, Creuse ou Corrèze et le cas échéant l'établissement d'exercice

III.2.3. Extraction des données

L'extraction des données a été réalisée par le Dr Véronique MOYSAN, médecin conseil habilitée pour ce faire, sous la responsabilité du Dr Bruno LESCARRET, médecin conseil chef de service.

C'est le profil 60 du Portail SNIIR-AM, correspondant au profil Bordereau 14 B, qui a été utilisé pour l'extraction des données.

L'extraction et le traitement des données ont été réalisés via l'interface SAS Enterprise Guide® du SNIIR-AM, les programmes étant préalablement écrits via SAS® 9.4 (32) en version française et client lourd.

Le détail des variables constituant le fichier de sortie est présent à l'annexe 3.

III.2.4. Exploitation des données

III.2.4.1. Logiciel utilisé

Lors de ce travail le traitement des données est réalisé avec :

- ⇒ Excel® version 16.62
- ⇒ Module XLSTAT pour réaliser les statistiques
- ⇒ BiostaTGV, en ligne, utilisant le logiciel R®

Dans le cadre de cette thèse le recours à l'expertise d'un statisticien de l'équipe de recherche du Pôle Universitaire de Psychiatrie Enfant-Adolescent-Périnatalité du CH Esquirol a été sollicité pour l'aide au choix des tests statistiques utilisés et pour certaines interprétations.

III.2.4.2. Méthode d'exploitation

III.2.4.2.1. Description de la base de données et de la population

Les données extraites suivantes ont été décrites :

- ⇒ Nombre de lignes obtenues
- ⇒ Psychotropes remboursés

De cette étape préliminaire une exclusion *a posteriori* des molécules qui ne présentent pas d'intérêt pour l'étude a été réalisée.

A l'aide du numéro unique par patient nous avons décrit les caractéristiques de la population 2018-2021 :

- ⇒ Nombre total de patients

- ⇒ Répartition par sexe
- ⇒ Age moyen
- ⇒ Répartition géographique

Ces mêmes données ont été détaillées par année d'étude avec une répartition par tranche d'âge.

III.2.4.2.2. Estimation de la population totale de mineurs sur la région ex-Limousin

Pour effectuer une comparaison par année de l'évolution des consommations, nous avons étudié l'évolution de la démographie départementale. Pour ce faire nous avons consulté les données en accès libre sur le site Internet de l'INSEE et l'outil d'estimation mis à disposition. Par cette méthode, nous avons extrait et estimé le nombre d'enfants et d'adolescents en 2018, 2019, 2020, et 2021, par tranche d'âge et par département étudié.

III.2.4.2.3. Analyse des données de remboursement des psychotropes

Nous avons décrit par la suite chaque classe médicamenteuse étudiée avec les critères suivants :

- ⇒ nombre de mineurs percevant un remboursement par classe médicamenteuse
- ⇒ nombre de lignes remboursées
- ⇒ comparaison graphique entre chaque année du nombre hebdomadaire de patient percevant un remboursement

Si un patient perçoit deux lignes de remboursement dans la même semaine pour une même classe médicamenteuse il est comptabilisé qu'une seule fois.

- ⇒ moyenne hebdomadaire de patient ayant eu au moins un remboursement pour un psychotrope par semaine, représentée et comparée via un box-plot

Une comparaison interannuelle de ces moyennes est réalisée à l'aide du test de Tukey. Ce test a été retenu en raison de la possibilité d'effectuer une comparaison multiple en une seule étape. Les moyennes sont comparées par paire. Le test évalue si les moyennes sont significativement différentes les unes des autres. Un intervalle de confiance à 95% est retenu.

- ⇒ répartition par tranche d'âge des lignes remboursées
- ⇒ nombre de patients ayant eu un remboursement par psychotrope
- ⇒ moyenne du nombre hebdomadaire de patients percevant au moins un remboursement pour un psychotrope en 2018 et 2019 (période sans COVID-19) et en 2020 et 2021 (période avec COVID-19)

Ces moyennes sont comparées entre elles par un test z unilatéral avec un seuil de signification alpha de 0,05%, les hypothèses émises sont les suivantes :

- H₀ : La moyenne sur la période sans COVID-19 n'est pas différente de la moyenne sur la période COVID-19
- H_a : La moyenne sur la période sans COVID-19 est inférieure à la moyenne sur la période COVID-19

Nous avons rejeté l'hypothèse nulle H₀ lorsque la p-value calculée est inférieure au niveau de signification $\alpha = 0,05$, et ainsi retenu l'hypothèse alternative H_a.

Cette comparaison a été réalisée pour :

- les psychotropes dans leur totalité
- les psychotropes sans les hypnotiques et les sédatifs
- pour chaque classe thérapeutique de psychotrope étudiée

⇒ répartition et proportion de chaque molécule remboursée au sein de la classe thérapeutique permettant d'avoir un reflet des pratiques et la comparaison aux recommandations.

III.2.4.2.4. Étude des montants remboursés

Les montants remboursés issus des prescriptions de psychotropes chez les mineurs de la région sont calculés à partir du nombre de boîtes délivrées, de la base de remboursement par boîte (en euros) et du taux du remboursement. Nous effectuons l'approximation d'un taux de remboursement commun à tous les psychotropes étudiés à 65%. Les données suivantes sont présentées :

- ⇒ montant remboursé annuel et taux d'évolution annuel
- ⇒ montant remboursé par classe médicamenteuse
- ⇒ montant remboursé par patient et par an

III.2.4.2.5. Étude de la proportion de mineurs traités par psychotrope sur la région ex-Limousin

Pour répondre à l'un de nos critères principaux nous avons calculé la proportion du nombre total d'enfants et d'adolescents percevant un remboursement concernant un des psychotropes étudiés par rapport au nombre de mineurs sur la région étudiée. L'évolution en fonction de l'année et de la période sanitaire est ainsi décrite. Les proportions ont été comparées grâce un test Chi² au niveau de signification α de 0,05 avec les hypothèses suivantes :

- H₀ : Les proportions observées de 2018, 2019, 2020 et 2021 sont égales.
- H_a : Au moins une proportion est différente d'une autre.

Nous avons rejeté l'hypothèse nulle H₀ lorsque la p-value calculée est inférieure au niveau de signification $\alpha = 0,05$, et ainsi retenu l'hypothèse alternative H_a.

Au test Chi², une procédure de Marascuilo a été associée afin de comparer les proportions annuelles deux à deux et permettre d'identifier quelles proportions étaient différentes.

III.2.4.2.6. Analyse des données remboursements comparés aux périodes de restriction

Les consommations hebdomadaires de psychotropes sont superposées chronologiquement aux périodes de restrictions (confinements, couvre-feu...) pour déterminer leur impact sur les dispensations.

III.2.4.2.7. Analyse des prescriptions au regard des caractéristiques des prescripteurs

Nous décrivons les prescriptions au regard de la qualification des prescripteurs. Ces descriptions sont réalisées en termes de nombre de lignes remboursées et traitées sur le logiciel Excel® par le module des tableaux croisés dynamique. Les données suivantes sont présentées :

- ⇒ spécialité des médecins prescripteurs
- ⇒ secteur de prescription en décrivant les proportions de remboursement entre le secteur hospitalier et la ville.
- ⇒ spécialité au sein du secteur libéral
- ⇒ spécialité des prescripteurs libéraux par tranche d'âge des patients suivis
- ⇒ spécialité des prescripteurs libéraux par classe thérapeutique

L'étude des spécialités n'a été réalisée que pour le secteur libéral. En effet, l'Assurance Maladie nous a indiqué que concernant le secteur hospitalier sont peu fiables.

III.2.4.2.8. Étude des remboursements en lien avec la catégorie socio-économique

Enfin, nous nous sommes intéressés à un indicateur du niveau social et économique des patients qui est médié par la caractéristique « bénéficiaire de la CSS » soit la Complémentaire Santé Solidaire. Les données sont présentées en nombre de patients.

La proportion de bénéficiaires de la CSS est détaillée au niveau départemental (répartition géographique), par année et par tranche d'âge.

Ensuite nous avons calculé le risque relatif des enfants bénéficiaires de la CSS à avoir une prescription de psychotrope. Nous procédons de la manière suivante :

	Bénéficiaires de la CSS	Non bénéficiaires de la CSS	Total
Groupe traité par un psychotrope (GP)	Xa	Ya	Ta
Groupe non traité par un psychotrope (GNP)	Xb	Yb	Tb
Total enfants et adolescents	TEA.CSS	TEA.NCSS	TEA-total

①

$$Xb = TEA.CSS - Xa \quad \text{et} \quad Yb = TEA.NCSS - Ya$$

②

$$I_{gp} = \frac{Xa}{Ta}$$

$$I_{gnp} = \frac{Xb}{Tb}$$

$$\text{Risque Relatif (RR)} = \frac{I_{gp}}{I_{gnp}}$$

③

$$\text{Intervalle de confiance à 95\% (IC95)} = \exp^{\ln RR \pm 1,96 \times \sqrt{\frac{1}{Xa} + \frac{1}{Ta} + \frac{1}{Xb} + \frac{1}{Tb}}}$$

Figure 13: Méthodologie de calcul des risques relatifs et de leurs intervalles de confiance associés

L'extraction de données nous a permis d'obtenir les informations du groupe traité par psychotrope (tous psychotropes confondus ou détaillés par classe thérapeutique). Nous avons à nouveau sollicité l'assurance maladie afin d'obtenir les données CSS de l'ensemble des enfants et adolescents de la région ex-Limousin et cela pour chaque année. Ainsi, pour chaque classe thérapeutique, nous avons calculé le risque relatif d'un mineur bénéficiaire de la CSS de percevoir un remboursement pour un psychotrope de ladite classe thérapeutique par rapport à un mineur qui ne bénéficie pas de la CSS.

Un calcul global sur l'ensemble de la période a été réalisé. Pour ce faire, la proportion sur les 4 années d'étude a été estimée par la réalisation d'une moyenne des effectifs de 2018 à 2021.

L'ensemble des données nous ont permis de construire un tableau de contingence comme présenté dans la figure 9 et de calculer le risque relatif et l'intervalle de confiance à 95%. Les résultats sont présentés graphiquement avec Excel®.

III.3. Résultats

III.3.1. Base de données

Dans ce chapitre, après avoir décrit la base de données, nous exposerons les données démographiques du patient puis les résultats en termes de remboursement.

III.3.1.1. Description

La base de données de travail est issue des requêtes exécutées dans le SNDS par le service médical de l'assurance maladie. Les données ont été traitées sous Excel®. Il s'agit d'une table composée de 49 932 lignes de remboursement de psychotropes et 33 colonnes. Une ligne correspond au remboursement d'un psychotrope pour un mineur. Ainsi il y a plusieurs lignes pour un même patient lorsqu'un même psychotrope a fait l'objet de plusieurs délivrances. Les colonnes correspondent aux paramètres requêtés (âge, sexe, classe médicamenteuse...). Ils sont détaillés de manière exhaustive dans l'annexe 3. Les psychotropes extraits de la base de données de remboursement issus des requêtes sur les codes ATC définis sont les suivants :

Tableau 1: Synthèse des classes ATC présentant un remboursement chez les mineurs de 2018 à 2021

ANTIPSYCHOTIQUE		HYPNOTIQUES & SEDATIFS	
N05AA01	CHLORPROMAZINE	N05C	HYPNOTIQUES ET SEDATIFS (PHYTOTHERAPIE)
N05AA02	LEVOMEPRIMAZINE	N05CD06	LORMETAZEPAM
N05AA06	CYAMEMAZINE	N05CD08	MIDAZOLAM
N05AC01	PERICIAZINE	N05CD11	LOPRAZOLAM
N05AD01	HALOPERIDOL	N05CF01	ZOPICLONE
N05AD05	PIPAMPERONE	N05CF02	ZOLPIDEM
N05AF05	ZUCLOPENTHIXOL	N05CH01	MELATONINE
N05AH01	LOXAPINE	N05CM09	VALERIANE
N05AH03	OLANZAPINE	N05CM11	BROMURES
N05AH04	QUETIAPINE	ANTIDEPRESSEURS	
N05AL01	SULPIRIDE	N06AA02	IMIPRAMINE
N05AL03	TIAPRIDE	N06AA04	CLOMIPRAMINE
N05AL05	AMISULPRIDE	N06AA06	TRIMIPRAMINE
N05AN01	LITHIUM	N06AA09	AMITRIPTYLINE
N05AX08	RISPERIDONE	N06AA16	DOSULEPINE
N05AX12	ARIPRAZOLE	N06AB03	FLUOXETINE
N05AX13	PALIPERIDONE	N06AB04	CITALOPRAM
ANXIOLYTIQUES		N06AB05	PAROXETINE
N05BA01	DIAZEPAM	N06AB06	SERTRALINE
N05BA04	OXAZEPAM	N06AB08	FLUVOXAMINE
N05BA05	CLORAZEPATE POTASSIQUE	N06AB10	ESCITALOPRAM
N05BA06	LORAZEPAM	N06AX03	MIANSERINE
N05BA08	BROMAZEPAM	N06AX11	MIRTAZAPINE
N05BA09	CLOBAZAM	N06AX14	TIANEPTINE
N05BA11	PRAZEPAM	N06AX16	VENLAFAXINE
N05BA12	ALPRAZOLAM	N06AX17	MILNACIPRAN
N05BA16	NORDAZEPAM	N06AX21	DULOXETINE
N05BA18	ETHYLE LOFLAZEPATE	N06AX26	VORTIOXETINE
N05BA21	CLOTIAZEPAM	PSYCHOSTIMULANTS	
N05BB01	HYDROXYZINE	N06BA04	METHYLPHENIDATE
N05BE01	BUSPIRONE	N06BA07	MODAFINIL
N05BX03	ETIFOXINE	N06BC01	CAFEINE
		N06BX03	PIRACETAM

III.3.1.2. Exclusion *a posteriori* et validation des données

Les codes N05CD08 (midazolam) et N06BC01 (caféine) n'ont pas été retenus dans cette étude car leur unique indication ne concerne pas le champ de la psychiatrie.

L'étude des psychotropes extraits à partir des requêtes du service médical de l'assurance maladie révèle deux molécules ne répondant pas aux critères de notre travail. Il s'agit en premier lieu du midazolam indiqué dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfant et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans) (43). La seconde molécule correspond à la caféine indiquée dans le traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré. Ainsi, la figure ci-dessous illustre l'exclusion, *a posteriori* des données, réalisée :

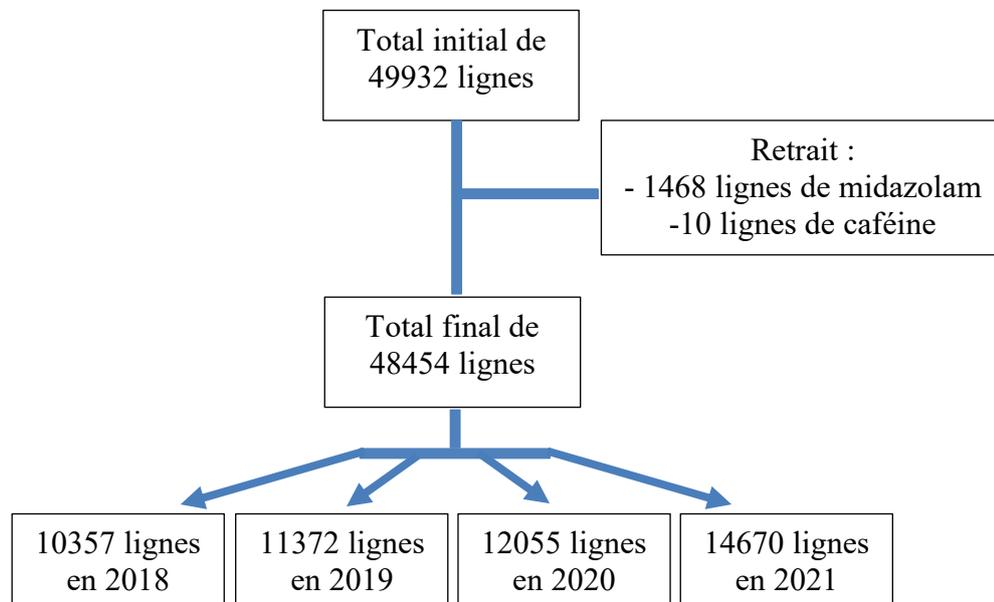


Figure 14: Nombre de lignes de remboursement avant et après sélection des codes ATC d'intérêt

Le nombre de lignes de remboursement diminue de 49 932 à 48 454 après retrait des codes ATC non retenus. Les résultats portent sur le traitement et l'analyse de 48 454 lignes.

De plus, il faut noter la commercialisation d'un nouvel hypnotique en mars 2020 qui correspond aux spécialités SLENYTO® à base de mélatonine indiqué dans le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant un trouble du spectre autistique (43,59). Afin d'éviter un biais, certains résultats généraux ont été présentés sans les hypnotiques.

III.3.2. Description de la population

Les données obtenues présentées dans le tableau 2 concernent un total de 7949 patients entre 2018 et 2021 composé de 4032 filles (50,7%) et 3917 garçons (49,3%). La moyenne d'âge des enfants et adolescents est de $12,1 \pm 4,7$ ans (moyenne \pm écart-type).

Tableau 2: Caractéristiques cumulées de la population de 2018 à 2021

Patients	
• Nombre total	7949
• Filles	4032 [50,7%]
• Garçons	3917 [49,3%]
• Moyenne d'âge	$12,1 \pm 4,7$ ans

Sur les 7 949 patients, plus de la moitié résident en Haute-Vienne (53,7%), un tiers en Corrèze (30,1%) et la partie complémentaire habite dans le département de la Creuse (16,2%). Le nombre de patients est indiqué sur la figure 15.

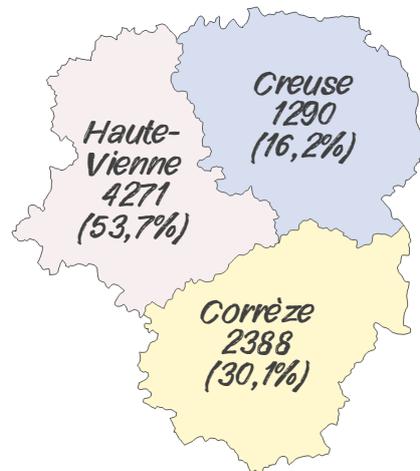


Figure 15: Répartition par lieux de résidence des enfants et adolescents ayant au moins un remboursement pour un psychotrope (années cumulées de 2018 à 2021)

Le tableau 3 ci-dessous reprend les caractéristiques présentées ci-dessus en détaillant leur valeur pour chaque année de l'étude.

Tableau 3: Caractéristiques démographiques détaillées par année (2018 à 2021) de la population.

	2018	2019	2020	2021	
Patients 0-18 ans	2595	2696	2759	3274	
Sexe					<i>p = 0,0136*</i>
Filles	1186 [45,7%]	1210 [44,9%]	1314 [47,6%]	1594 [48,7%]	
Garçons	1409 [54,3%]	1486 [55,1%]	1445 [52,4%]	1680 [51,3%]	
Âge					<i>p = 0,0199**</i>
Âge moyen Filles et Garçons confondus	11,9 ± 4,5	12,0 ± 4,5	12,2 ± 4,3	12,2 ± 4,4	
Lieux de résidence					<i>p = 0,0209*</i>
Corrèze	866 [33,4%]	888 [32,9%]	889 [32,2%]	1009 [30,8%]	
Creuse	442 [17,0%]	430 [16,0%]	399 [14,5%]	512 [15,6%]	
Haute-Vienne	1287 [49,6%]	1378 [51,1%]	1471 [53,3%]	1753 [53,6%]	
<p>*Test chi2 réalisé via BiostaTGV®- tests statistiques en ligne- via le logiciel de statistique R. Lien : https://biostatgv.sentiweb.fr - La caractéristique est considérée hétérogène sur les 4 années si $p \leq 0,05$ (risque à 5%).</p> <p>** ANOVA à un facteur sous Excel - Valeur de $p \leq \alpha$: les différences entre certaines moyennes sont statistiquement significatives. - Valeur de $p > \alpha$: les différences entre certaines moyennes ne sont pas statistiquement significatives.</p>					

Les caractéristiques sexe et lieux de résidence sont hétérogènes (test $\text{Chi}^2 p < 0,05$). De même, concernant l'âge moyen des enfants entre 2018 et 2021, il existe une différence significative entre certaines moyennes (test ANOVA $p < 0,05$).

La figure ci-dessous représente le nombre total de mineurs concernés par le remboursement d'au moins un psychotrope par tranche d'âge et par année.

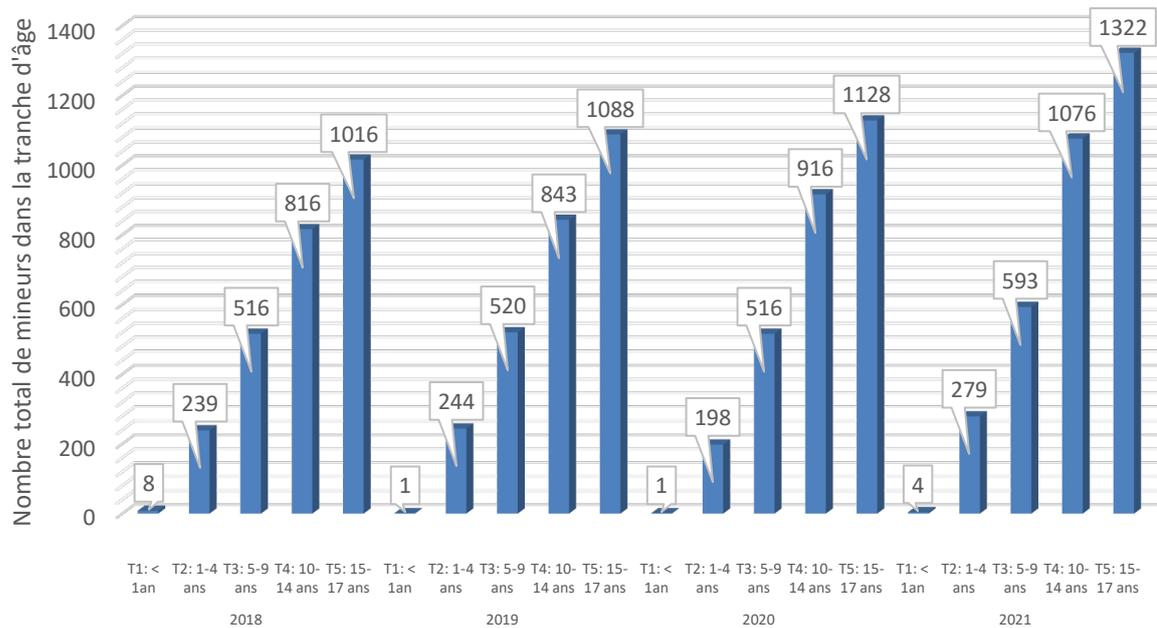


Figure 16: Nombre de mineurs ayant eu au moins un remboursement de psychotrope par tranche d'âge et par année.

Le nombre d'individus âgés de 0 à 17 ans ayant perçu au moins un remboursement pour un psychotrope croît de 2018 à 2021. Les adolescents (15-17 ans) et les pré-adolescents (10-14 ans) représentent à eux seuls plus de 70% des remboursements chaque année.

III.3.3. Population totale des enfants et des adolescents de la région ex-Limousin de 2018 à 2021.

Les données démographiques de la population de la région ex-Limousin sont disponibles en accès libre sur le site Internet de l'INSEE (60). Les informations qui nous intéressent concernent le nombre d'enfants et adolescents par département sur les 4 années d'étude. Chaque année (année n), l'INSEE publie les données de recensement de l'année n-3. Ainsi, au printemps 2022, date de rédaction de cette thèse, seules les données de l'année 2018 sont disponibles et présentées dans le tableau 4.

Par conséquent, nous ne disposons pas des chiffres de démographie des années 2019 à 2021. Pour les obtenir, nous avons utilisé un outil interactif d'estimation de la démographie par région et département présent sur le site internet de l'INSEE (61). Paru en juin 2017, il permet de réaliser des projections jusqu'en 2050. Celui-ci estime la population au sein d'une zone géographique donnée, sur une année et par tranche d'âge de 5 ans et non modifiables. Ainsi afin de pouvoir comparer les effectifs observés et les effectifs estimés, nous avons regroupés les âges selon ces mêmes tranches d'âge.

Tableau 4: Démographie départementale réelle en 2018 par âge et tranche d'âge

POP1B - Population par sexe et âge en 2018 Département de la Haute-Vienne (87)				POP1B - Population par sexe et âge en 2018 Département de la Creuse (23)			POP1B - Population par sexe et âge en 2018 Département de la Corrèze (19)			Tranches d'âge
Âge	Hommes	Femmes		Hommes	Femmes		Hommes	Femmes		
Moins d'un an	1698	1519	17552	418	437	4437	941	914	10076	0-4ans
1 an	1670	1653		415	417		985	983		
2 ans	1822	1706		433	425		1030	911		
3 ans	1833	1924		445	464		1101	1019		
4 ans	1874	1853		493	490		1152	1040		5-9 ans
5 ans	1910	1992	19844	529	491	5374	1172	1059	12147	
6 ans	1995	1959		493	513		1285	1195		
7 ans	2031	1927		532	526		1196	1157		
8 ans	2116	1884		554	556		1241	1253		10-14 ans
9 ans	2037	1993		580	600		1301	1288		
10 ans	2087	2059	20301	604	567	5887	1306	1266	12955	
11 ans	2063	2020		604	562		1352	1230		
12 ans	2048	1939		614	565		1328	1307		15-19 ans
13 ans	2042	1990		562	613		1359	1229		
14 ans	2049	2004		614	582		1332	1246		
15 ans	2200	1923	22706	647	577	5630	1381	1352	13275	
16 ans	2090	1920		615	593		1407	1343		
17 ans	2075	2082		691	534		1485	1277		
18 ans	2611	2714		598	458		1584	1109		
19 ans	2403	2688		505	412		1340	997		

Le tableau ci-dessus est présenté avec 4 tranches d'âges regroupées (0-4 ans, 5-9 ans, 10-14 ans, 15-19 ans). Ces tranches d'âge ne correspondent pas à celle retenues dans ce travail (<1 an : bébés et nourrissons, 1-4 ans : petits-enfants, 5-9 ans : grands-enfants, 10-14 ans : pré-adolescents et 15-17 ans : adolescents).

La carte suivante montre la répartition géographique des mineurs sur la région ex-Limousin sur l'année 2018.

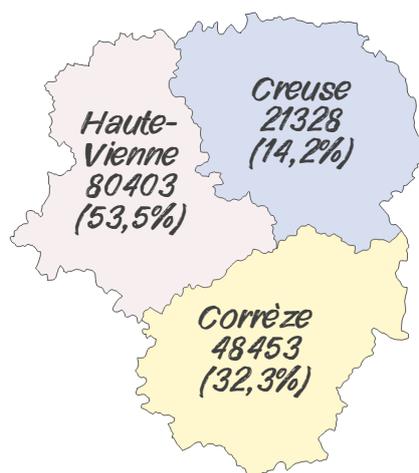


Figure 17: Répartition par lieux de résidence du nombre d'enfants et adolescents en 2018 sur la région ex-Limousin.

Plus de la moitié des mineurs sont domiciliés en Haute-Vienne. La répartition géographique ne varie pas entre 2018 et 2021.

Les tableaux présents à l'annexe 4 détaillent les effectifs estimés par l'outil de l'INSEE. Les chiffres sont présentés par département et sur les 4 années d'étude. Chaque tranche d'âge

est matérialisée par un pourcentage correspond à l'évolution d'une année à l'autre de la démographie sur la tranche d'âge étudiée (carré fléché orange).

Les chiffres réels et estimés de l'année 2018 sont regroupés dans le tableau 5. Nous les avons comparés afin de tester la qualité de l'outil d'estimation fourni par l'INSEE et de sélectionner les données que nous allons conserver.

Tableau 5: Comparaison de la démographie départementale observée à la démographie estimée en 2018 (%)

	Tranche d'âge	Haute-Vienne (87)	Creuse (23)	Corrèze (19)	Moyenne
Population réelle		17552	4337	10076	
Population estimée	0-4 ans	19209	4568	10029	
Différence entre la valeur réelle et estimée (%)		-9,44	-2,95	0,47	-4,00
Population réelle		19844	5374	12147	
Population estimée	5-9 ans	20081	5670	12042	
Différence entre la valeur réelle et estimée (%)		-1,19	-5,51	0,86	-1,95
Population réelle		20301	5887	12955	
Population estimée	10-14 ans	21099	6178	12953	
Différence entre la valeur réelle et estimée (%)		-3,93	-4,94	0,02	-2,95
Population réelle		22706	5630	13275	
Population estimée	15-19 ans	22952	5887	12949	
Différence entre la valeur réelle et estimée (%)		-1,08	-4,56	2,46	-1,06
Moyenne		-3,91	-4,49	0,95	-2,5

La comparaison entre les données réelles et estimées à partir de l'outil de l'INSEE montre une estimation surévaluée de 2,5% en moyenne par rapport aux données réelles. Globalement, une légère décroissance de la population des mineurs est prévue entre 2018 et 2020 sur le territoire du Limousin.

III.3.4. Données de remboursement des psychotropes chez les mineurs

Nous présentons les données de remboursement sur une période donnée de deux façons différentes : par le nombre de mineurs ayant eu au moins un remboursement de psychotrope par l'assurance maladie ou bien en nombre de lignes de psychotropes remboursées.

Pour les résultats présentés ci-dessous, les moyennes ne prennent pas en compte les semaines 1, 52 et 53 soit la première et les deux dernières semaines de l'année. En effet, ces semaines sont à cheval sur deux années, sont incomplètes et donc inexploitable.

III.3.4.1. Consommation globale des psychotropes

III.3.4.1.1. Tous psychotropes confondus

Les figures ci-dessous présentent le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de médicament psychotrope par semaine pendant les 4 années d'études.

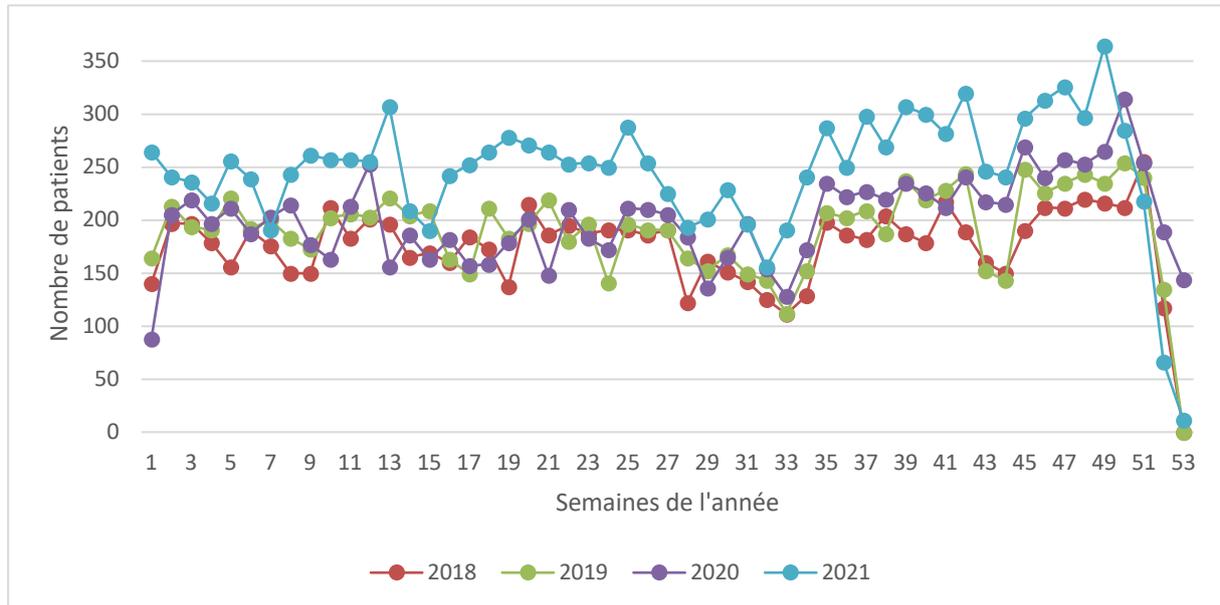


Figure 18: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychotrope par semaine sur 2018, 2019, 2020 et 2021

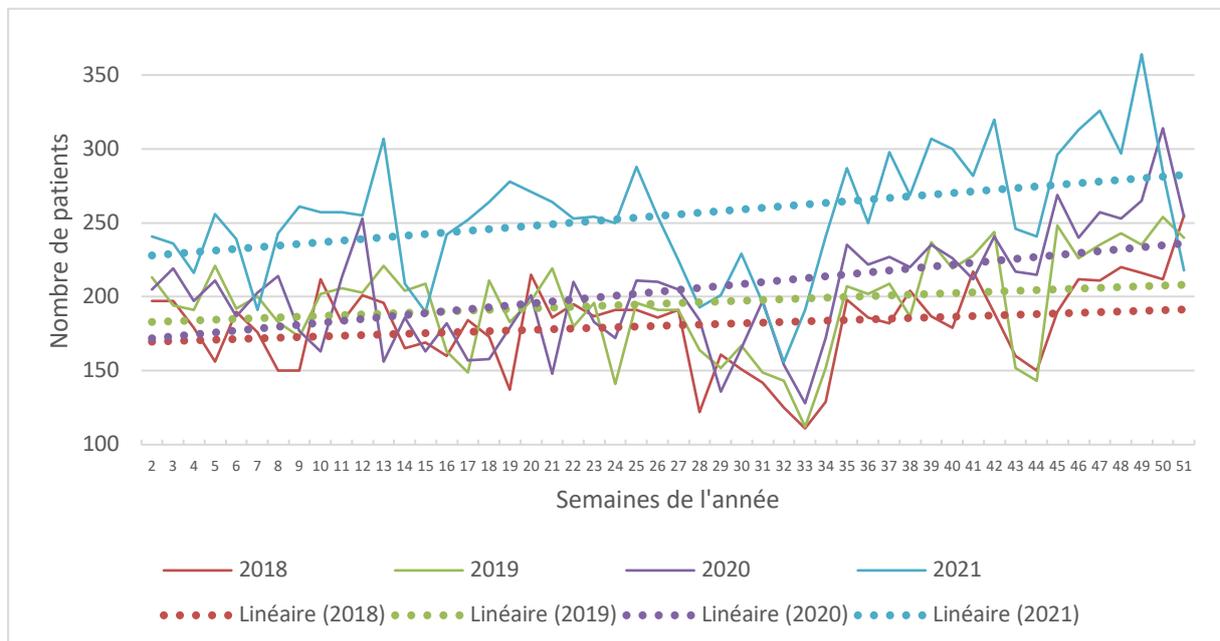


Figure 19: Courbe de tendance linéaire du nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychotrope par semaine (semaine 2 à 51) sur 2018, 2019, 2020 et 2021

Sur les figures nous relevons un net détachement de la courbe 2021 par rapport aux autres années. Sur le deuxième graphique, prenant en compte la semaine 2 à 51, les courbes de tendance linéaire sont en constante augmentation. Les années pré-COVID (2018 et 2019) ont une pente sensiblement identique.

A partir de 2020 la pente s'accroît et se poursuit jusqu'à fin 2021. Pour les 4 années, une période creuse apparaît de la semaine 27 à environ la semaine 35 correspondant aux mois d'été.

III.3.4.1.2. Tous psychotropes sauf hypnotiques

Les figures ci-dessous présentent le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement de médicament psychotrope par semaine pour les 4 années d'étude. Dans cette partie la classe des hypnotiques est retirée pour éliminer le biais lié à la commercialisation de la spécialité SLENYTO® pendant la période d'étude.

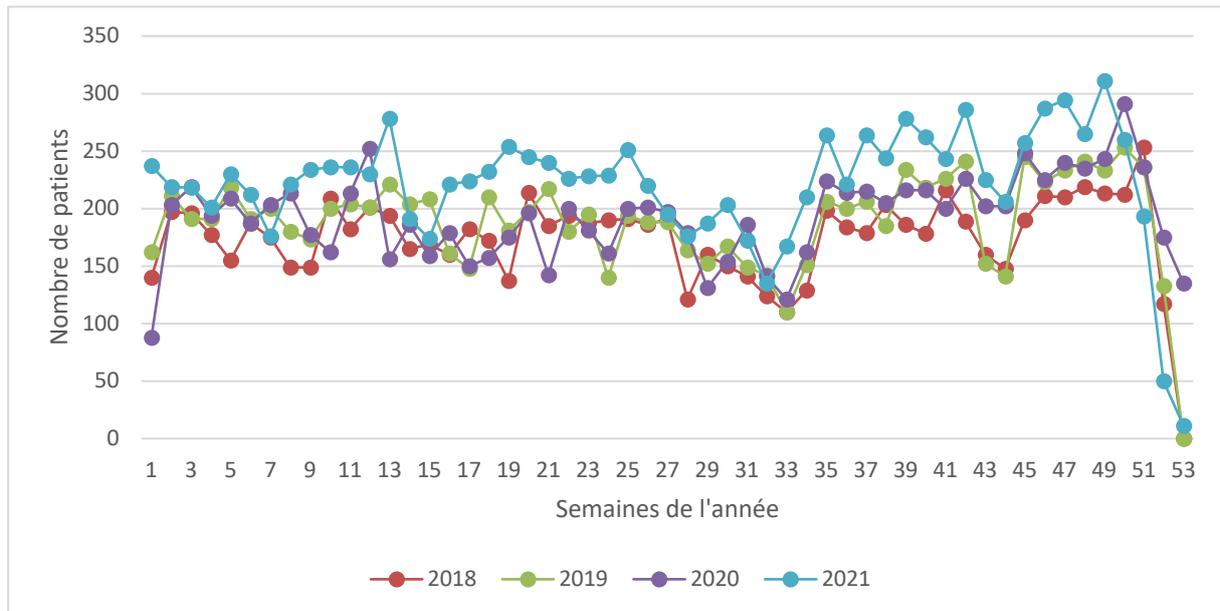


Figure 20: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychotrope (excepté les hypnotiques) par semaine sur 2018, 2019, 2020 et 2021

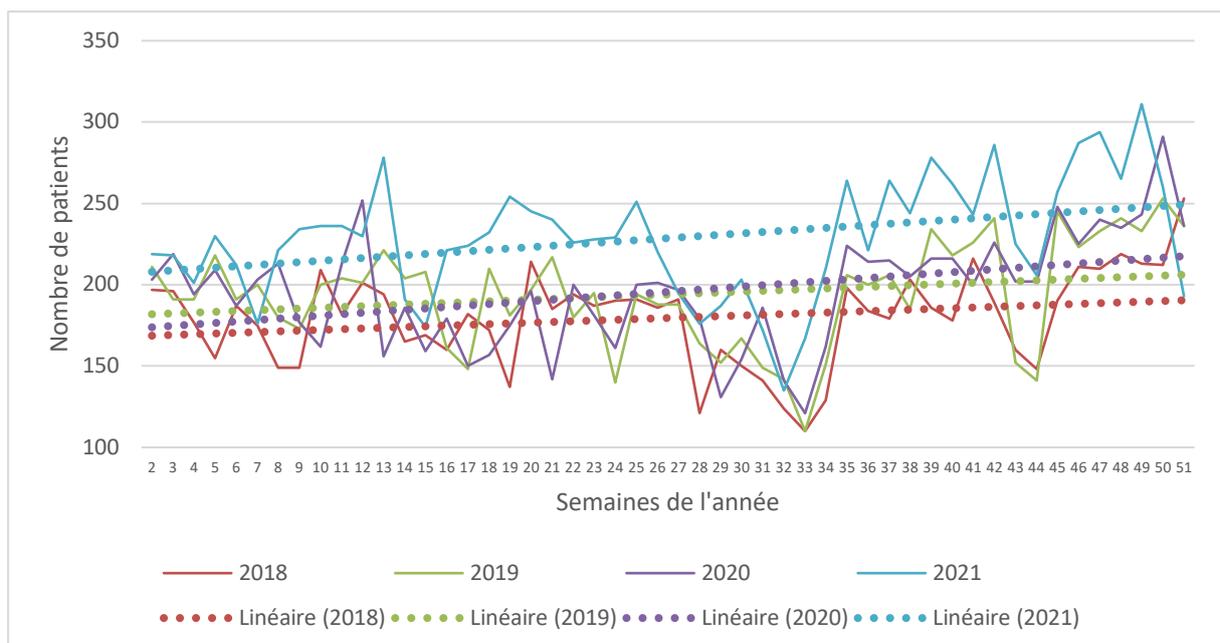


Figure 21: Tendence linéaire du nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychotrope (excepté les hypnotiques) par semaine (semaine 2 à 51) sur 2018, 2019, 2020 et 2021

Nous constatons les mêmes observations que pour les figures précédentes avec une courbe de 2021 plus proche des autres années. L'augmentation est constante avec une accentuation en 2020.

III.3.4.2. Par classes thérapeutiques de psychotropes

Dans ce chapitre les données détaillées par classes thérapeutiques de psychotropes sont présentées.

III.3.4.2.1. Les antipsychotiques

III.3.4.2.1.1. Analyse en nombre de patients

Le nombre de mineurs ayant perçu au moins un remboursement pour un antipsychotique est de : 415 en 2018, 465 en 2019, 467 en 2020 et 512 en 2021. Au total, 993 mineurs ont été relevé de 2018 à 2021.

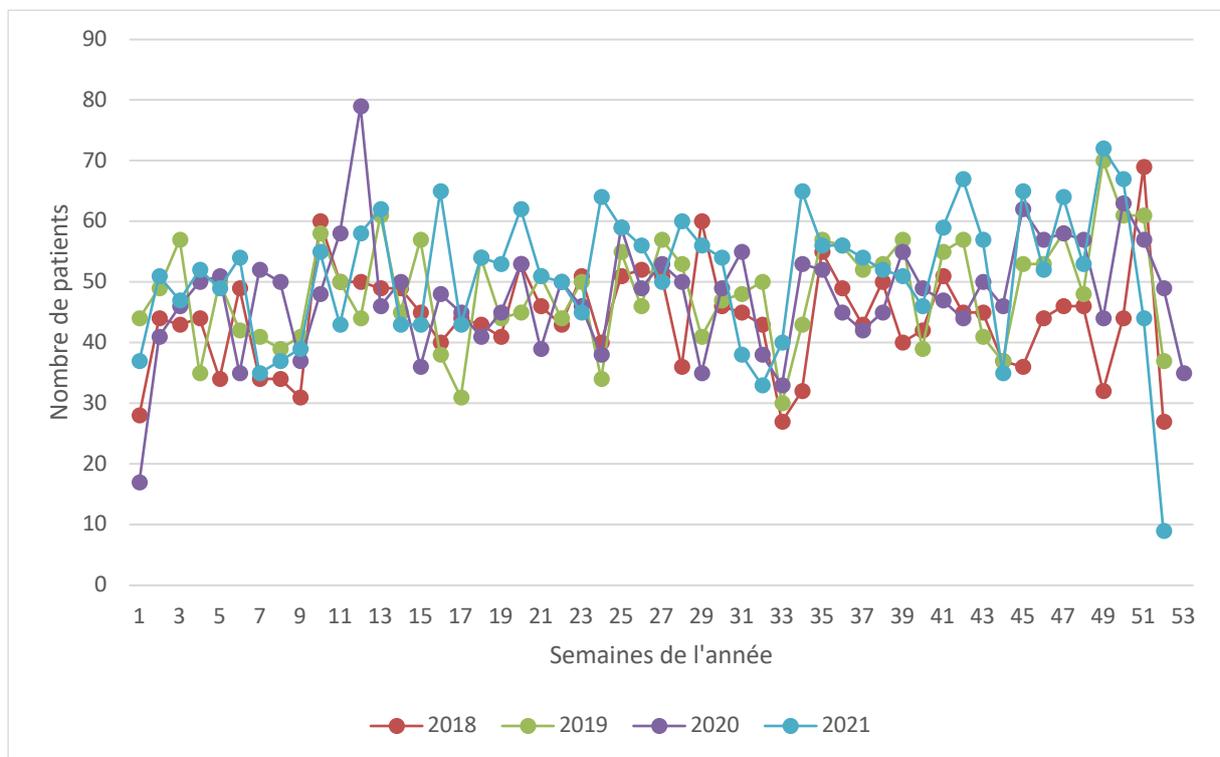


Figure 22: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un antipsychotique par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021

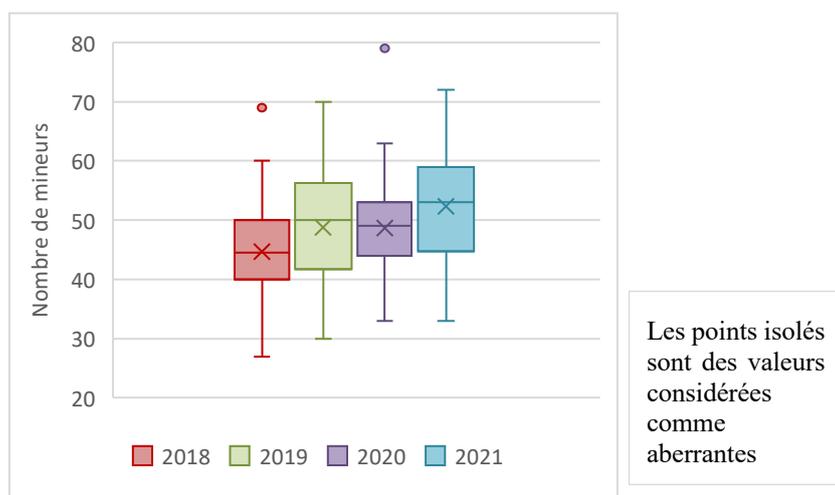


Figure 23: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un antipsychotique par année, diagramme en box plot.

Le nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un antipsychotique par semaine ne subit pas de variation importante entre les années. Deux valeurs se distinguent, S51 en 2018 et S12 en 2020. Les moyennes du nombre de patients par semaine de 2018 à 2021 sont respectivement de : 44,7 – 48,8 – 48,6 et 52,3.

Nous avons comparé statistiquement les moyennes hebdomadaires du nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un antipsychotique. Pour réaliser cette comparaison nous utilisons le test de Tukey qui compare 2 à 2 les moyennes de chaque année.

Tableau 6: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un antipsychotique et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey

Modalité	Moyennes estimées	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)	Groupes formés par le test de Tukey	
2021	52,3	49,9	54,7	A	
2019	48,8	46,6	51,2	A	B
2020	48,6	46,2	51,0	A	B
2018	44,7	42,3	47,2		B

Selon le test de Tukey, les moyennes appartenant aux mêmes groupes sont considérées statistiquement non différentes à 95%

Contraste	Différence	Différence standardisée	Pr > Diff	Significatif
2021 vs 2018	7,6	4,4	<0,0001	Oui
2021 vs 2020	3,7	2,1	0,143	Non
2021 vs 2019	3,6	2,1	0,169	Non
2019 vs 2018	4,1	2,4	0,088	Non
2019 vs 2020	0,1	0,1	1,000	Non
2020 vs 2018	3,9	2,3	0,106	Non

Seule la différence de moyenne de 2021 par rapport à 2018 est significative. Les autres paires de comparaison ne sont statistiquement pas différentes.

III.3.4.2.1.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés

12 371 lignes d'antipsychotiques ont été remboursées : 2803 en 2019, 3135 en 2019, 3126 en 2020 et 3307 en 2021 chez les mineurs. La figure suivante détaille la répartition de ces remboursements par tranche d'âge.

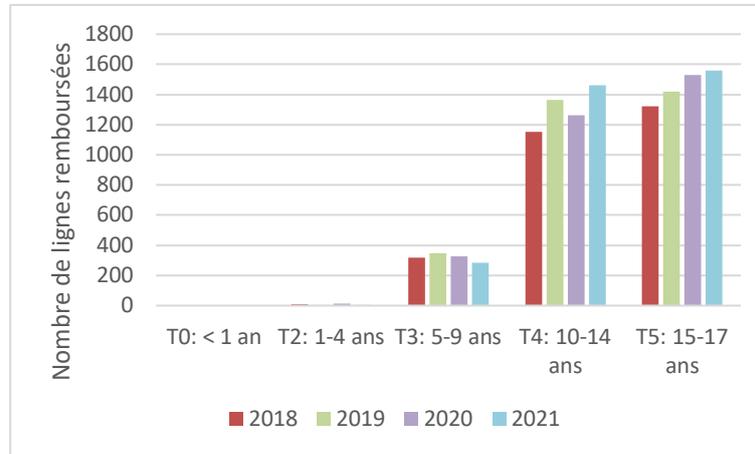


Figure 24: Répartition du nombre de lignes de remboursement d'antipsychotiques par tranche d'âge

Les pré-adolescents (10-14 ans) et les adolescents (15-17 ans) représentent 89,5% des remboursements.

III.3.4.2.2. Les anxiolytiques

III.3.4.2.2.1. Analyse en nombre de patients

Le nombre de mineurs ayant perçu au moins un remboursement pour un anxiolytiques est de : 1696 en 2018, 1742 en 2019, 1726 en 2020 et 2047 en 2021. Au total, 6040 mineurs ont été relevé de 2018 à 2021.

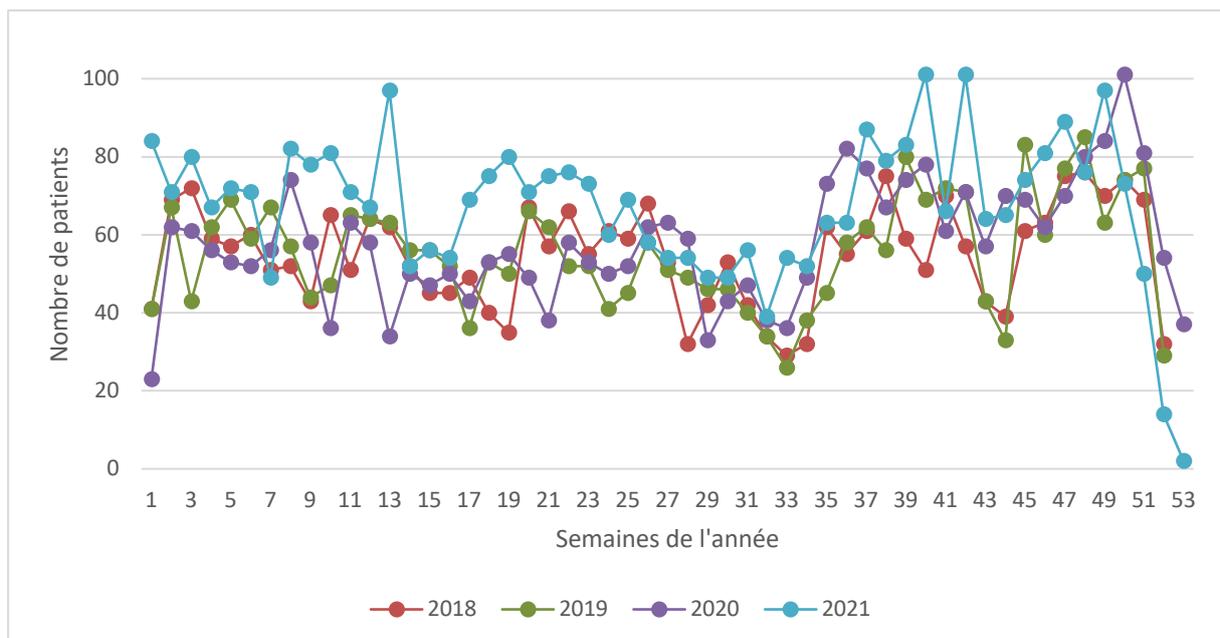


Figure 25: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un anxiolytiques par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021

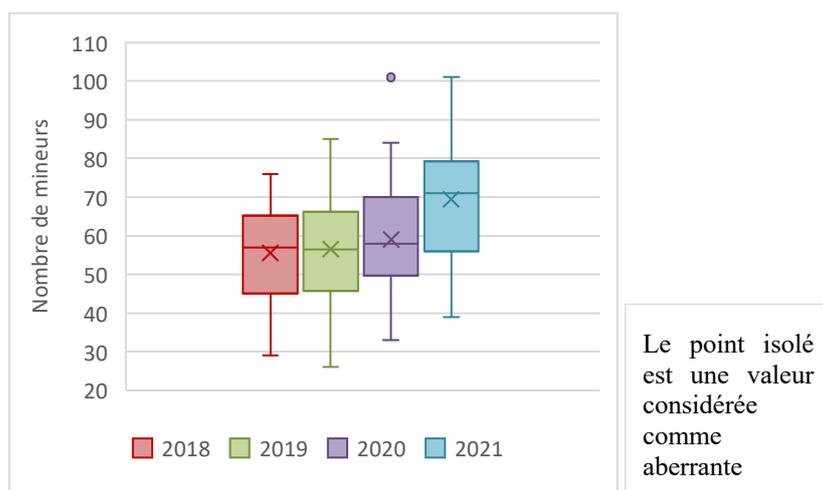


Figure 26: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un anxiolytique par année, diagramme en box plot.

Le nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un anxiolytique par semaine ne subit pas de variation marquée entre 2018 et 2020. Au contraire, la courbe de 2021 se détache à la hausse du reste de graphique. Une valeur se distingue en 2020 (S50). Les moyennes du nombre de patients par semaine de 2018 à 2021 sont respectivement de : 55,6 – 56,5 – 59,0 et 69,5.

Nous avons comparé statistiquement les moyennes hebdomadaires du nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un anxiolytique. Pour réaliser cette comparaison nous utilisons le test de Tukey qui compare 2 à 2 les moyennes de chaque année

Tableau 7: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un anxiolytique et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey

Modalité	Moyennes estimées	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)	Groupes formés par le test de Tukey	
2021	69,5	65,6	73,3	A	
2020	59,0	55,1	62,8		B
2019	56,5	52,6	60,3		B
2018	55,6	51,8	59,5		B

Selon le test de Tukey, les moyennes appartenant aux mêmes groupes sont considérées statistiquement non différentes à 95%

Contraste	Différence	Différence standardisée	Pr > Diff	Significatif
2021 vs 2018	13,8	5,0	<0,0001	Oui
2021 vs 2019	13,0	4,7	<0,0001	Oui
2021 vs 2020	10,5	3,8	0,001	Oui
2020 vs 2018	3,3	1,2	0,624	Non
2020 vs 2019	2,5	0,9	0,808	Non
2019 vs 2018	0,9	0,3	0,990	Non

La moyenne de 2021 est significativement différente de chacune des autres moyennes. Les autres paires de comparaison ne sont statistiquement pas différentes.

III.3.4.2.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés

12 863 lignes d’anxiolytiques ont été remboursées : 2965 en 2019, 2996 en 2019, 3201 en 2020 et 3701 en 2021. La figure suivante détaille la répartition de ces remboursements par tranche d’âge.

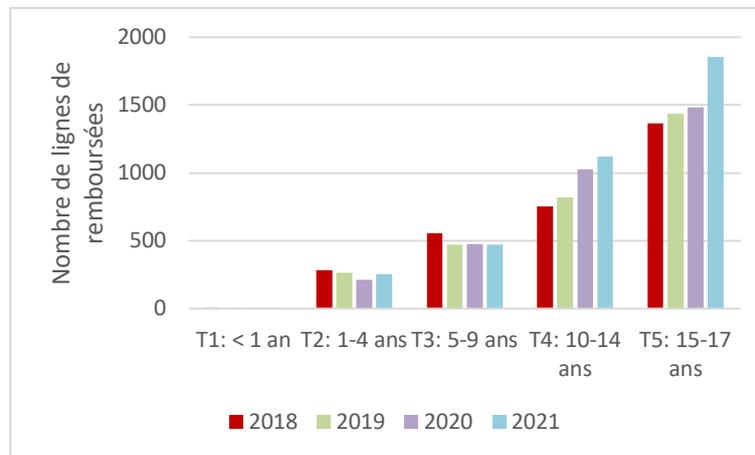


Figure 27: Répartition du nombre de lignes de remboursement d’anxiolytiques par tranche d’âge

Les pré-adolescents (10-14 ans) et les adolescents (15-17 ans) représentent 76,7% des remboursements, alors que les 5-9 ans représentent 15,3%.

III.3.4.2.3. Les hypnotiques et les sédatifs

III.3.4.2.3.1. Analyse en nombre de patients

Le nombre de mineurs ayant perçu au moins un remboursement pour un hypnotique ou un sédatif est de : 38 en 2018, 45 en 2019, 147 en 2020 et 300 en 2021. Au total, 437 mineurs ont été relevé de 2018 à 2021.

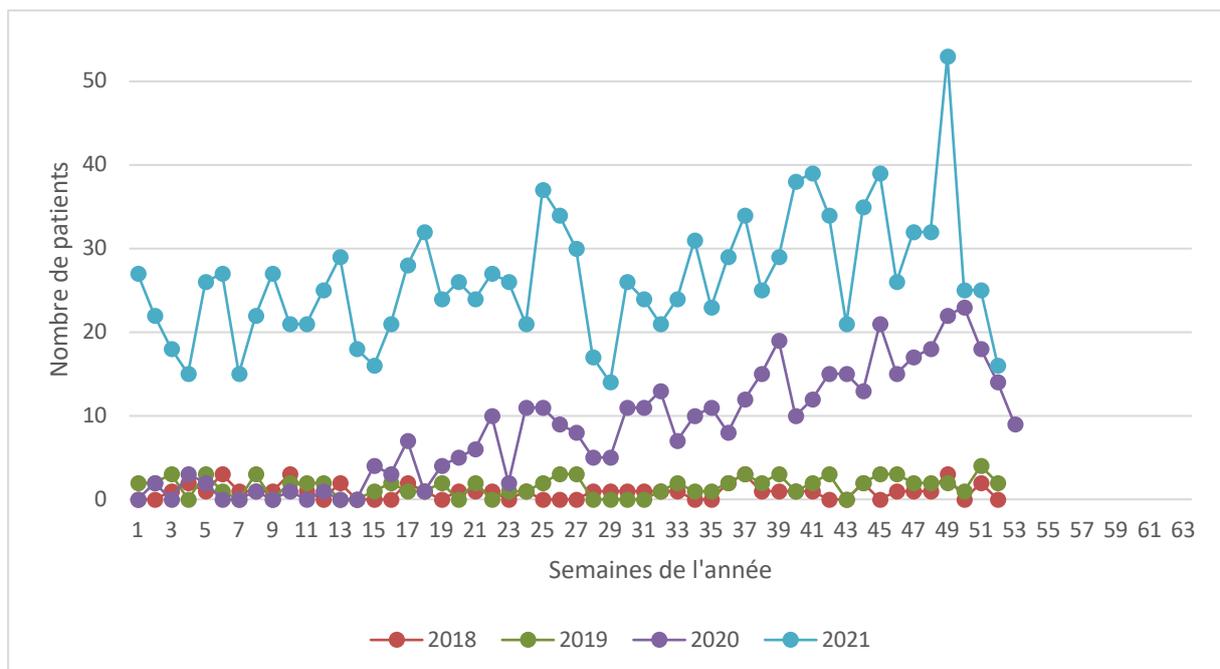


Figure 28: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un hypnotique ou sédatif par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021

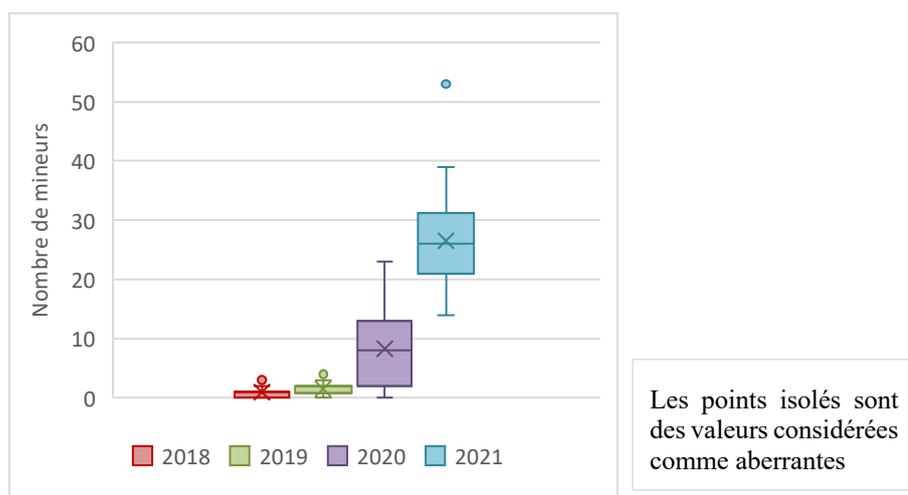


Figure 29: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un hypnotique ou sédatif par année, diagramme en box plot

Le nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un hypnotique ou un sédatif par semaine subit une augmentation importante à partir S14 en 2020 (soit mars 2020). Une valeur se distingue en 2021 (S49). Les moyennes du nombre de patients par semaine de 2018 à 2021 sont respectivement de : 1,0 – 1,5 – 8,3 et 26,6.

Nous avons comparé statistiquement les moyennes hebdomadaires du nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un sédatif. Pour réaliser cette comparaison nous utilisons le test de Tukey qui compare 2 à 2 les moyennes de chaque année.

Tableau 8: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un sédatif ou hypnotique et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey

Modalité	Moyennes estimées	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)	Groupes formés par le test de Tukey		
2021	26,6	25,2	28,0	A		
2020	8,3	6,9	9,7		B	
2019	1,5	0,1	2,9			C
2018	1,0	-0,4	2,4			C

Selon le test de Tukey, les moyennes appartenant aux mêmes groupes sont considérées statistiquement non différentes à 95%

Contraste	Différence	Différence standardisée	Pr > Diff	Significatif
2021 vs 2018	25,6	25,4	<0,0001	Oui
2021 vs 2019	25,0	24,8	<0,0001	Oui
2021 vs 2020	18,2	18,1	<0,0001	Oui
2020 vs 2018	7,4	7,3	<0,0001	Oui
2020 vs 2019	6,8	6,8	<0,0001	Oui
2019 vs 2018	0,6	0,6	0,939	Non

Les moyennes de 2021 et 2020 sont significativement différentes entre elles. Elles sont aussi différentes de 2018 et 2019. Entre les deux années pré-COVID, nous n’observons pas de différence significative.

III.3.4.2.3.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés

2078 lignes d'hypnotiques ont été remboursées : 48 en 2019, 82 en 2019, 469 en 2020 et 1479 en 2021. La figure suivante détaille la répartition de ces remboursements par tranche d'âge.

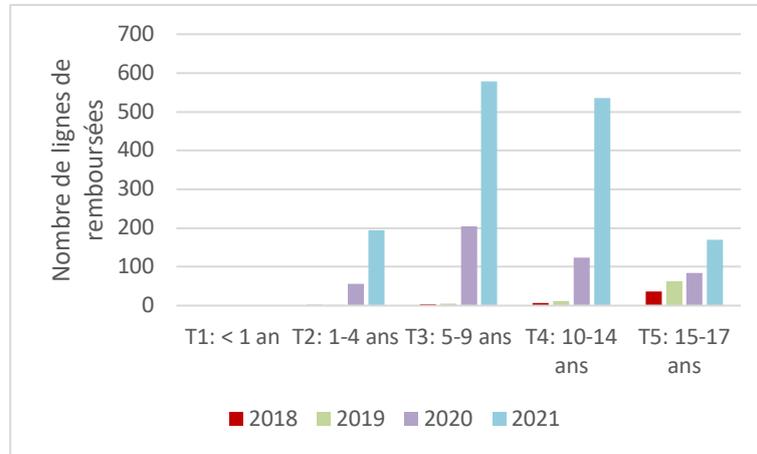


Figure 30: Répartition du nombre de lignes de remboursement d'hypnotique ou de sédatif par tranche d'âge
Les 5-9 ans et 10-14 ans représentent respectivement 32,6% et 38,2%.

III.3.4.2.4. Les antidépresseurs

III.3.4.2.4.1. Analyse en nombre de patients

Le nombre de mineurs ayant perçu au moins un remboursement pour un antidépresseur est de : 404 en 2018, 402 en 2019, 423 en 2020 et 541 en 2021. Au total, 1369 mineurs ont été relevé de 2018 à 2021.

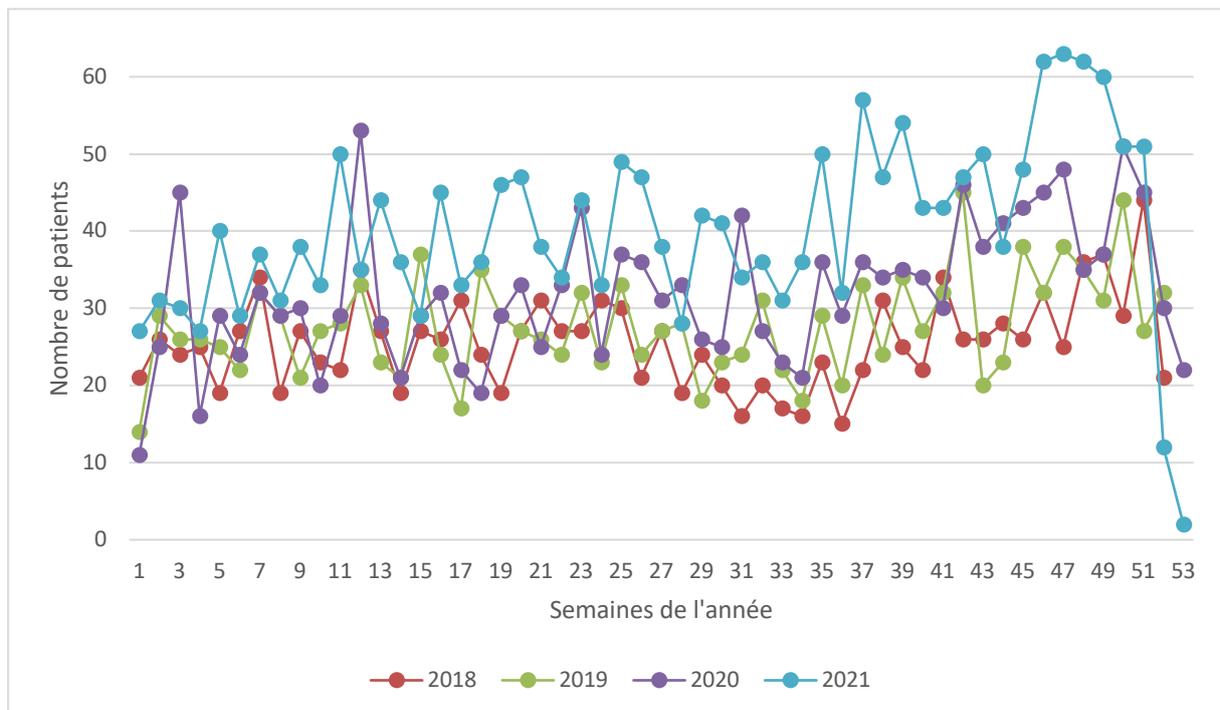


Figure 31: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un antidépresseur par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021

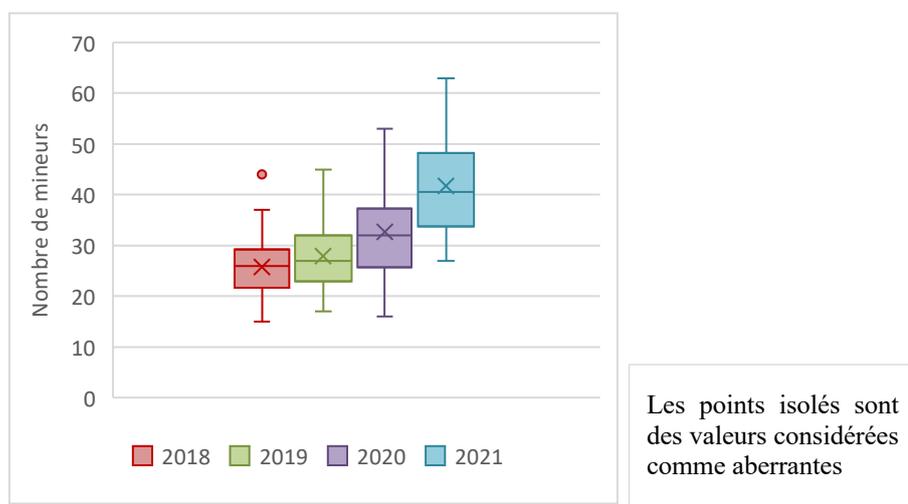


Figure 32: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un antidépresseur par année, diagramme en box plot

Le nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un antidépresseur augmente globalement à partir du second semestre de 2020, avec une importance plus marquée sur 2021. Les moyennes du nombre de patients par semaine de 2018 à 2021 sont respectivement de : 25,8 – 27,9 – 32,7 et 41,7.

Nous avons comparé statistiquement les moyennes hebdomadaires du nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un antidépresseur. Pour réaliser cette comparaison nous utilisons le test de Tukey qui compare 2 à 2 les moyennes de chaque année.

Tableau 9: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un antidépresseur et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey

Modalité	Moyennes estimées	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)	Groupes formés par le test de Tukey		
2021	41,7	39,5	43,9	A		
2020	32,7	30,5	34,9		B	
2019	27,9	25,7	30,1			C
2018	25,8	23,6	27,9			C

Selon le test de Tukey, les moyennes appartenant aux mêmes groupes sont considérées statistiquement non différentes à 95%

Contraste	Différence	Différence standardisée	Pr > Diff	Significatif
2021 vs 2018	16,0	10,2	<0,0001	Oui
2021 vs 2019	13,8	8,8	<0,0001	Oui
2021 vs 2020	9,0	5,8	<0,0001	Oui
2020 vs 2018	6,9	4,4	<0,0001	Oui
2020 vs 2019	4,8	3,0	0,014	Oui
2019 vs 2018	2,2	1,4	0,512	Non

Les moyennes de 2021 et 2020 sont significativement différentes entre elles. Elles sont aussi différentes de 2018 et 2019. Entre les deux années pré-COVID, nous n'observons pas de différence significative.

III.3.4.2.4.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés

7007 lignes d'antidépresseurs ont été remboursées : 1411 en 2019, 1533 en 2019, 1821 en 2020 et 2242 en 2021. La figure suivante détaille la répartition de ces remboursements par tranche d'âge.

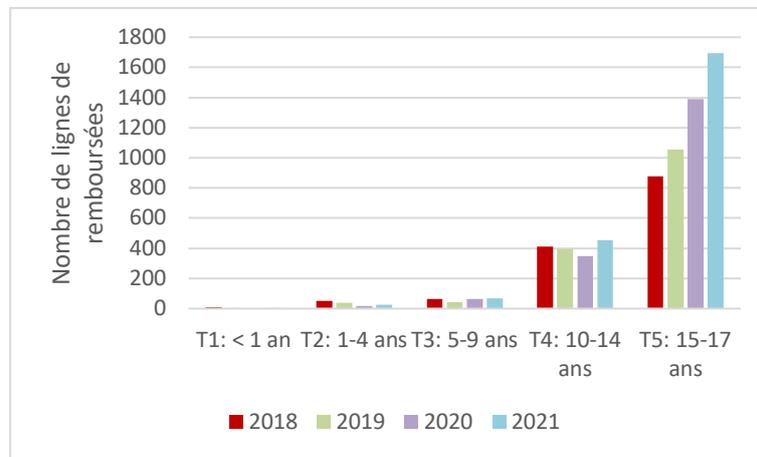


Figure 33: Répartition du nombre de lignes de remboursement d'antidépresseur par tranche d'âge
Les 15-17 ans représentent 71,6% des remboursements.

III.3.4.2.5. Les psychostimulants

III.3.4.2.5.1. Analyse en nombre de patients

Le nombre de mineurs ayant perçu au moins un remboursement pour un psychostimulant est de : 419 en 2018, 477 en 2019, 472 en 2020 et 528 en 2021. Au total, 836 mineurs ont été relevés de 2018 à 2021.

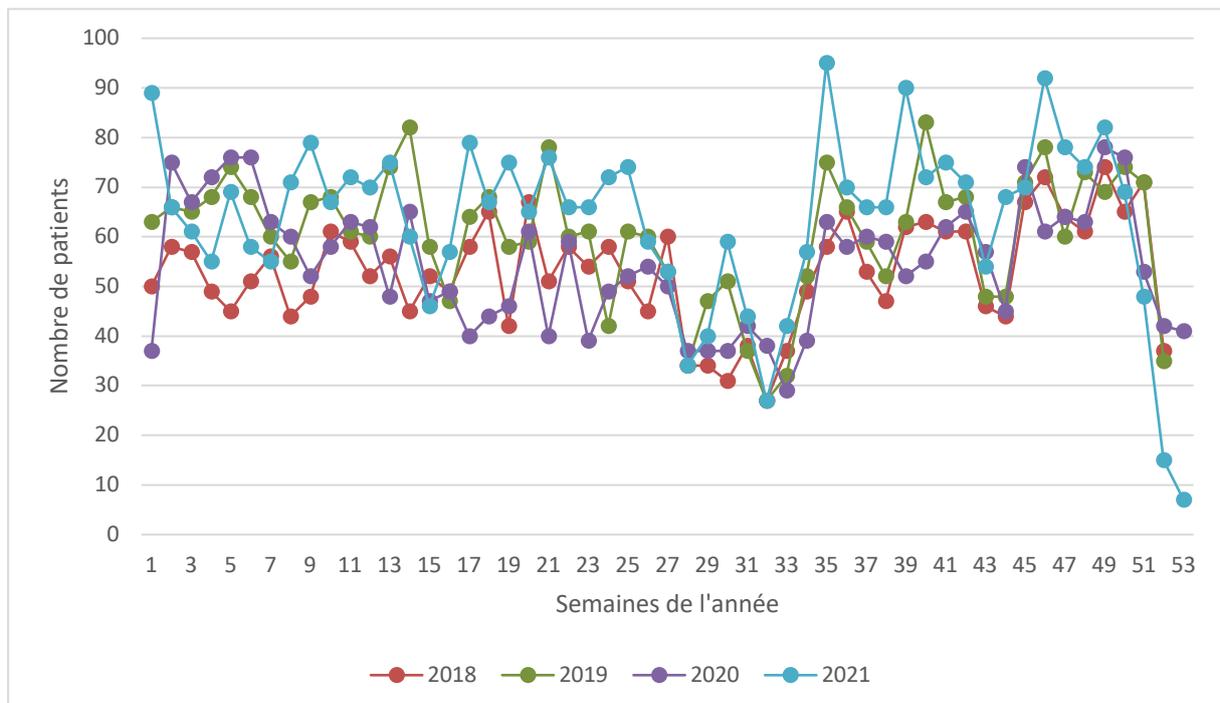


Figure 34: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement pour un psychostimulant par semaine pour les années 2018, 2019, 2020 et 2021

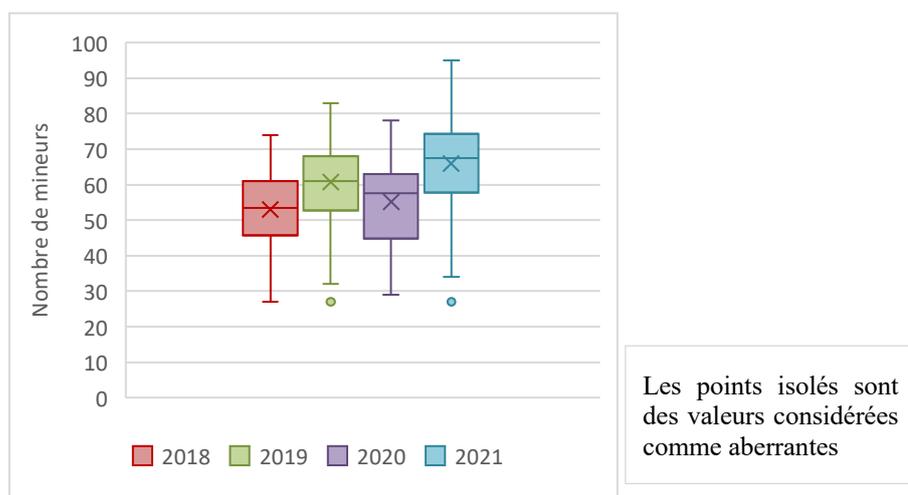


Figure 35: Moyenne hebdomadaire de mineurs percevant au moins un remboursement pour un psychostimulant par année, diagramme en box plot

Le nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un psychostimulant reste globalement stable. Les moyennes du nombre de patients par semaine de 2018 à 2021 sont respectivement de : 53,1 – 60,7 – 55,1 et 66,0.

Nous avons comparé statistiquement les moyennes hebdomadaires du nombre de patients ayant perçu un remboursement pour au moins un antidépresseur. Pour réaliser cette comparaison nous utilisons le test de Tukey qui compare 2 à 2 les moyennes de chaque année.

Tableau 10: Synthèse des comparaisons multiples par paires des moyennes du nombre de patients percevant un remboursement par semaine pour au moins un psychostimulant et analyse des différences entre les modalités avec un intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Tukey

Modalité	Moyennes estimées	Borne inférieure (95%)	Borne supérieure (95%)	Groupes formés par le test de Tukey		
2021	65,1	61,6	68,6	A		
2019	60,8	57,4	64,3	A	B	
2020	55,4	51,9	58,9		B	C
2018	53,5	50,0	57,0			C

Selon le test de Tukey, les moyennes appartenant aux mêmes groupes sont considérées statistiquement non différentes à 95%

Contraste	Différence	Différence standardisée	Pr > Diff	Significatif
2021 vs 2018	11,6	4,7	<0,0001	Oui
2021 vs 2020	9,7	3,9	0,001	Oui
2021 vs 2019	4,3	1,7	0,318	Non
2019 vs 2018	7,3	2,9	0,019	Oui
2019 vs 2020	5,4	2,2	0,134	Non
2020 vs 2018	1,9	0,8	0,868	Non

La moyenne de 2021 est statistiquement différente de celle de 2018 et 2020. Entre les 2018 et 2019 il existe une différence significative.

III.3.4.2.5.2. Analyse en nombre de lignes de psychotropes remboursés

12160 lignes de psychostimulants ont été remboursées : 2762 en 2019, 3140 en 2019, 2891 en 2020 et 3367 en 2021. La figure suivante détaille la répartition de ces remboursements par tranche d'âge.

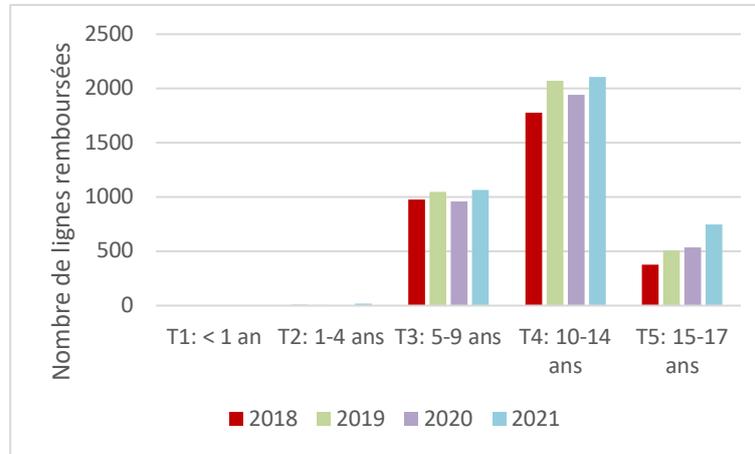


Figure 36: Répartition du nombre de lignes de remboursement de psychostimulants par tranche d'âge

Les 5-14 ans représentent près de 85% des lignes de prescription remboursées.

III.3.4.3. Comparaison entre les années sans crise sanitaire par rapport aux années avec la crise sanitaire du COVID-19

Dans ce chapitre, nous avons cherché à étudier l'impact de la COVID-19 sur les prescriptions de psychotropes. Pour cela, nous avons calculé les moyennes par semaine du nombre de patients percevant un remboursement pour au moins un psychotrope sur les paires d'année suivantes :

- ⇒ 2018 et 2019 afin d'obtenir une moyenne générale sur la période pré-COVID-19, nous servant d'années de référence.
- ⇒ 2020 et 2021 correspondants à la moyenne sur la période de la crise sanitaire.

Les deux groupes ont été comparés à l'aide d'un test z unilatéral avec un risque alpha de 5%, les résultats (moyenne \pm écart-type) sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 11: Comparaison unilatérale des moyennes hebdomadaires du nombre de mineurs percevant un remboursement pour au moins un psychotrope entre les années sans COVID (2018+2019) vs années COVID (2020+2021)

CLASSES MEDICAMENTEUSES	MOYENNE DU NOMBRE DE PATIENTS DES ANNEES 2018-2019 PRE-COVID	MOYENNE DU NOMBRE DE PATIENTS DES ANNEES 2020-2021 COVID	COMPARAISON UNILATERALE DES MOYENNES (P-VALUE)
PSYCHOTROPES	188,0 ± 28,0	229,6 ± 34,9	< 0,0001
PSYCHOTROPES (SAUF HYPNOTIQUES)	186,8 ± 28,3	212,2 ± 30,8	< 0,0001
ANTIPSYCHOTIQUES	46,7 ± 6,8	50,5 ± 7,0	0,003
ANXIOLYTIQUES	56,1 ± 11,9	64,2 ± 12,1	0,0003
SEDATIFS ET HYPNOTIQUES	1,3 ± 0,72	17,5 ± 6,2	< 0,0001
ANTIDEPRESSEURS	26,8 ± 4,9	37,2 ± 8,0	< 0,0001
PSYCHOSTIMULANTS	57,17 ± 10,6	60,3 ± 11,0	0,076

L'ensemble des classes, excepté les psychostimulants, ont une moyenne hebdomadaire du nombre de patients percevant au moins un remboursement de psychotropes significativement inférieure pour les années sans COVID par rapport aux années avec la crise sanitaire.

III.3.5. Description des psychotropes remboursés aux mineurs.

Dans ce paragraphe, une description qualitative et quantitative des médicaments remboursés est présentée par classes thérapeutiques. Les résultats en nombre de lignes sont à l'annexe 5.

III.3.5.1. Les antipsychotiques

III.3.5.1.1. Répartition globale

La figure suivante décrit les molécules antipsychotiques remboursées chez les mineurs :

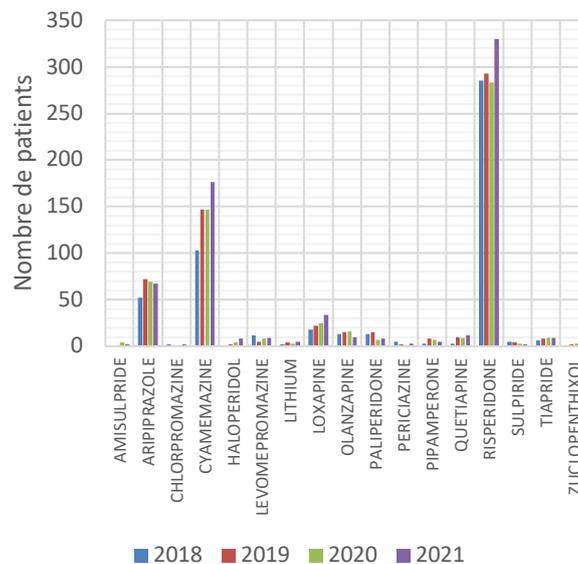


Figure 37: Antipsychotiques remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d'étude

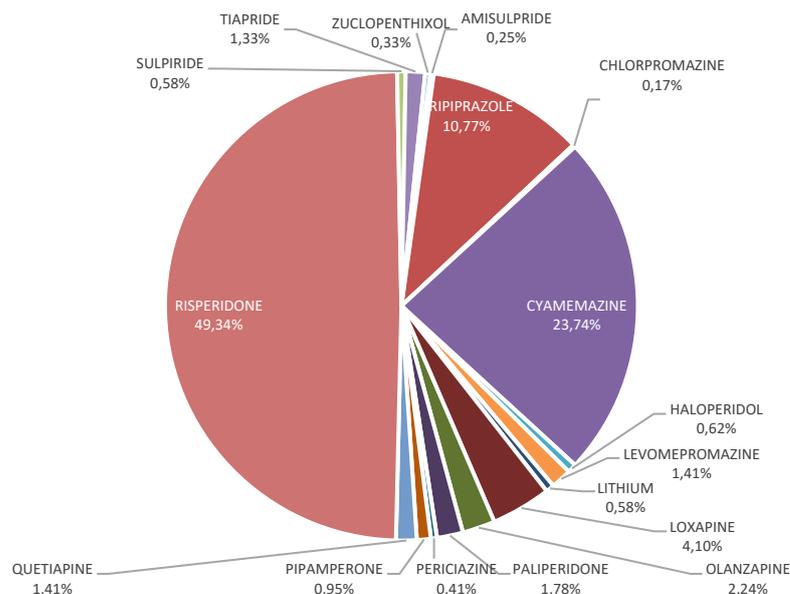


Figure 38: Répartition des antipsychotiques remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021

Les 3 antipsychotiques les plus utilisés sont respectivement la rispéridone (près d'1 mineur sur 2), la cyamémazine et l'aripiprazole. Pour les deux premières molécules, nous constatons en 2021 une augmentation du nombre de patient par rapport aux années précédentes, respectivement de 37 à 47 et 29 à 73 patients.

III.3.5.1.2. Répartition par tranche d'âge

Les figures suivantes détaillent les tranches d'âge au sein des molécules antipsychotiques :

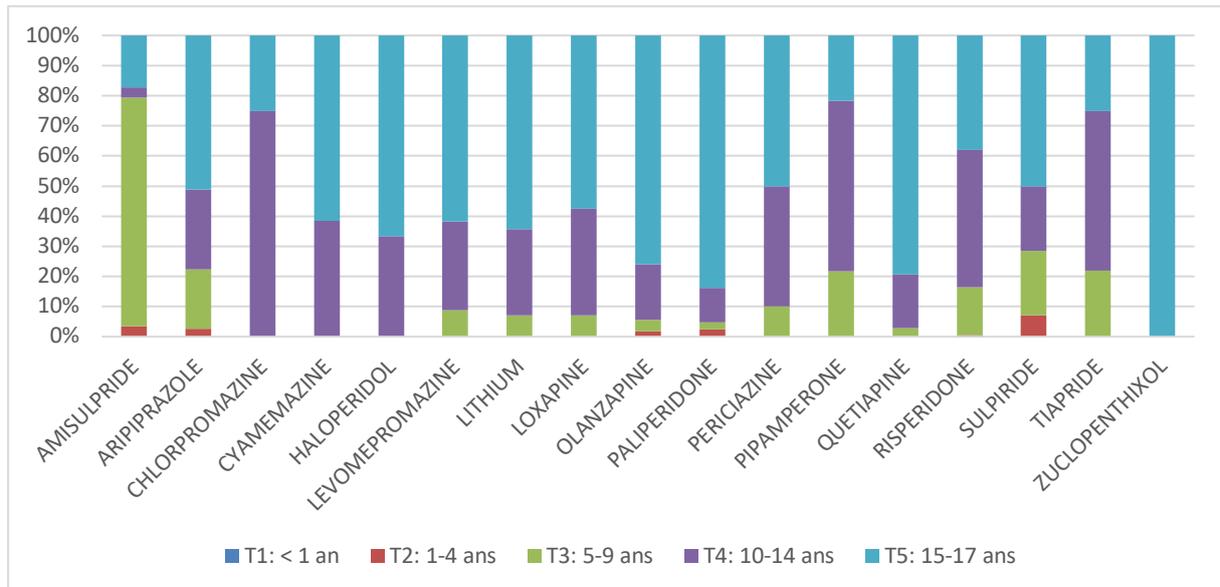


Figure 39: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des antipsychotiques

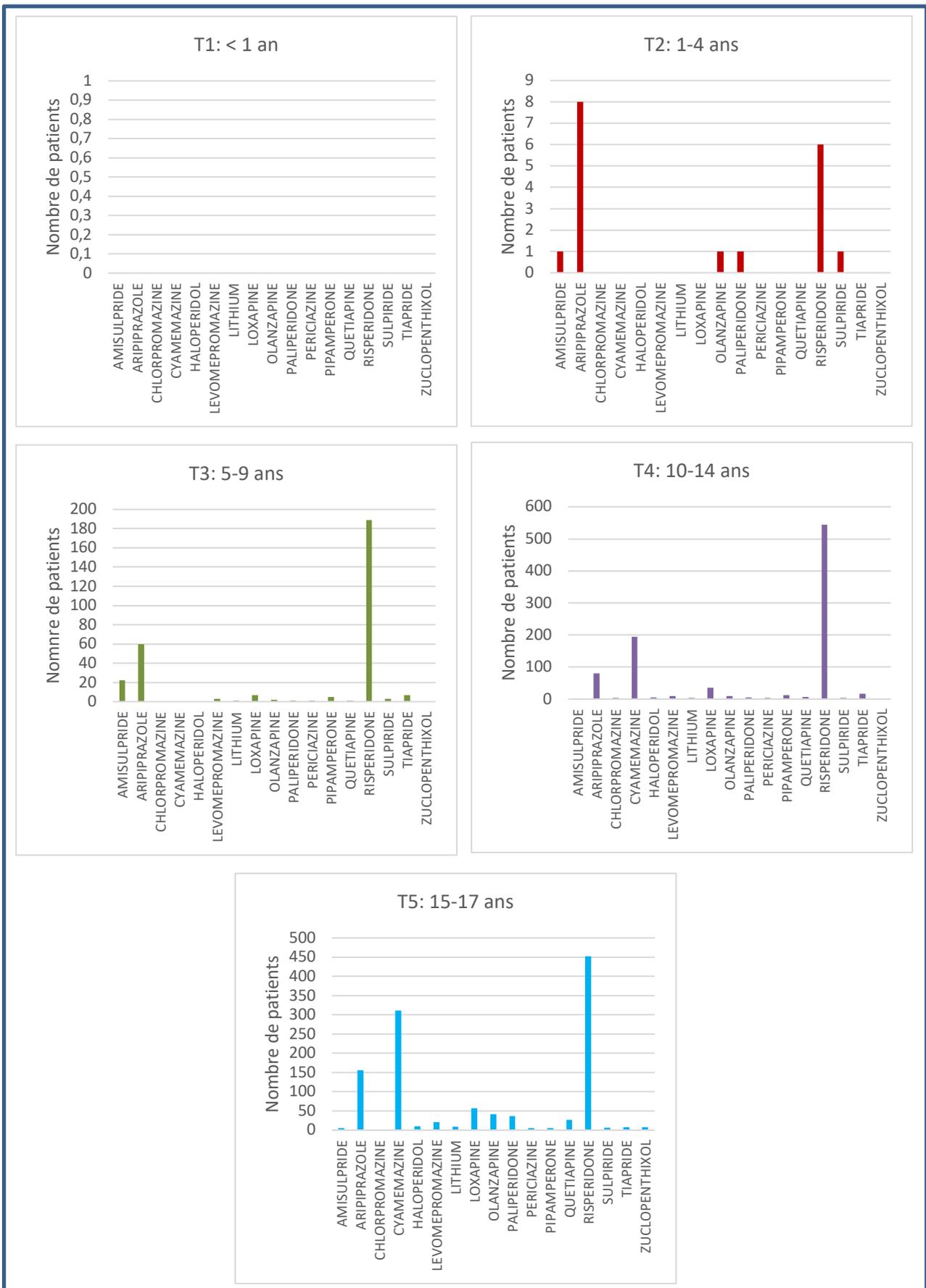


Figure 40: Quantification par tranche d'âge des molécules antipsychotiques remboursées chez les mineurs

La rispéridone est le principal antipsychotique excepté chez les 1-4ans. Il n’y a pas eu d’antipsychotiques remboursés chez les moins de 1 an.

III.3.5.2. Les anxiolytiques

III.3.5.2.1. Répartition globale

La figure suivante décrit les molécules anxiolytiques remboursées chez les mineurs :

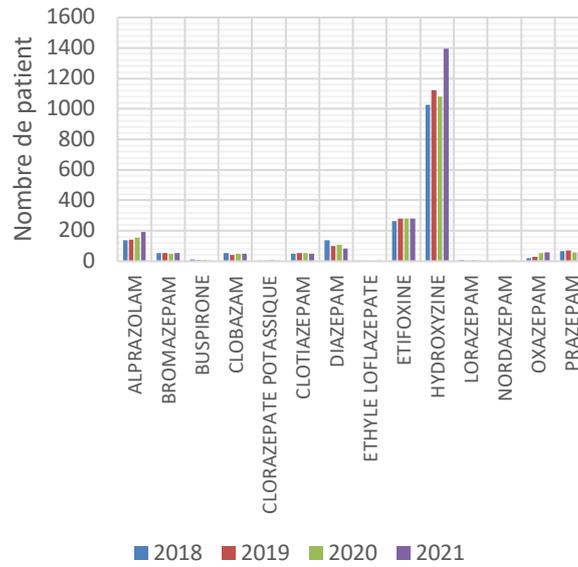


Figure 41: Anxiolytiques remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d’étude

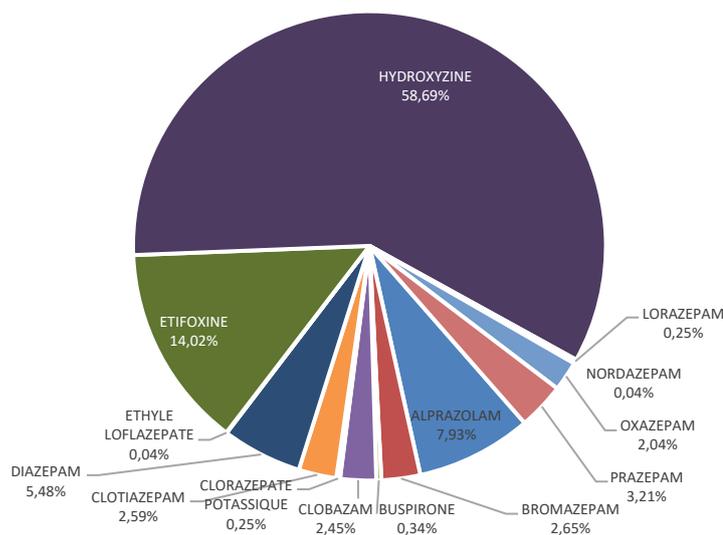


Figure 42 : Répartition des anxiolytiques remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021

L’hydroxyzine est l’anxiolytique le plus largement remboursés pour des mineurs, l’étifoxine vient en deuxième position. Nous observons près de 300 patients supplémentaires

percevant un remboursement pour de l'hydroxyzine en 2021 en comparaison aux années précédentes.

III.3.5.2.2. Répartition par tranche d'âge

Les figures suivantes détaillent les tranches d'âge au sein des molécules antipsychotiques :

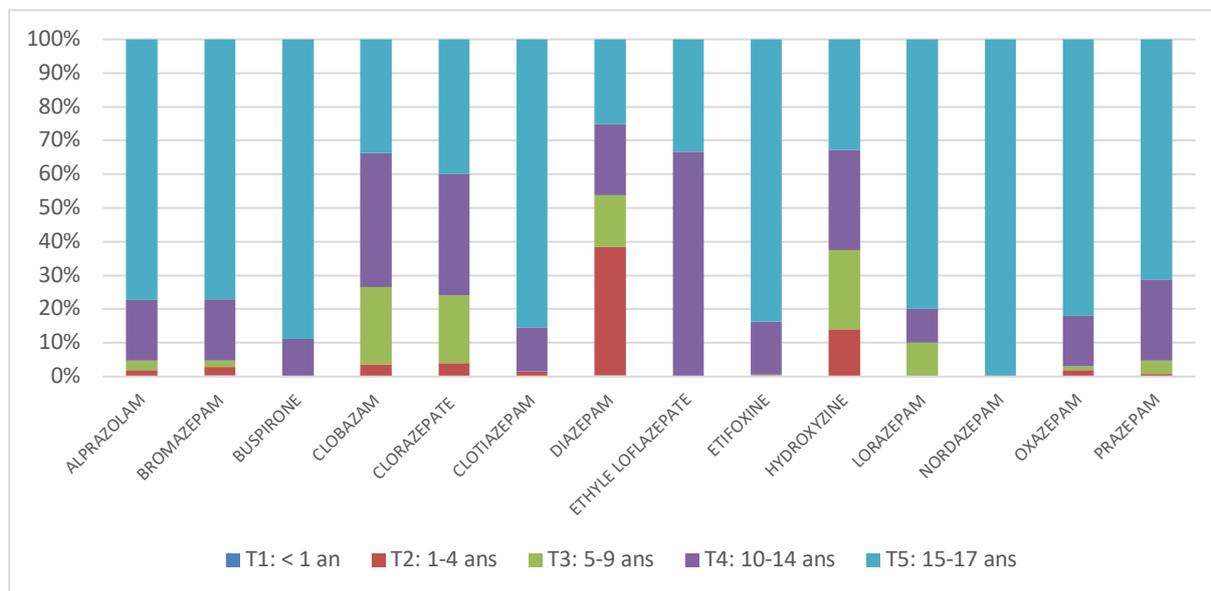


Figure 43: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des anxiolytiques

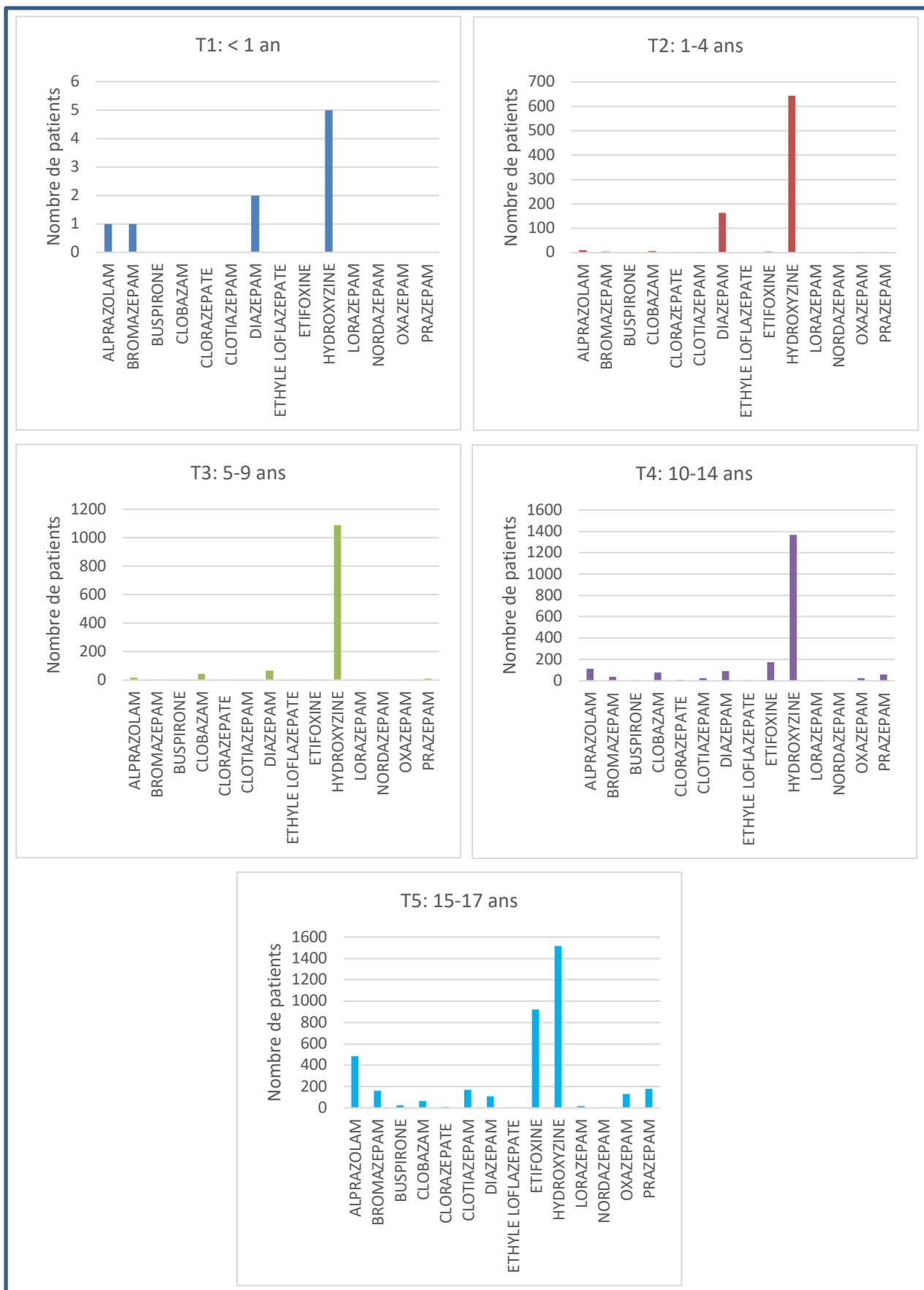


Figure 44: Quantification par tranche d'âge des molécules anxiolytiques remboursées chez les mineurs

L'hydroxyzine est l'anxiolytique majoritairement remboursé quelle que soit la tranche d'âge.

III.3.5.3. Les hypnotiques et les sédatifs

III.3.5.3.1. Répartition globale

La figure suivante décrit les molécules hypnotiques et sédatives remboursées chez les mineurs :

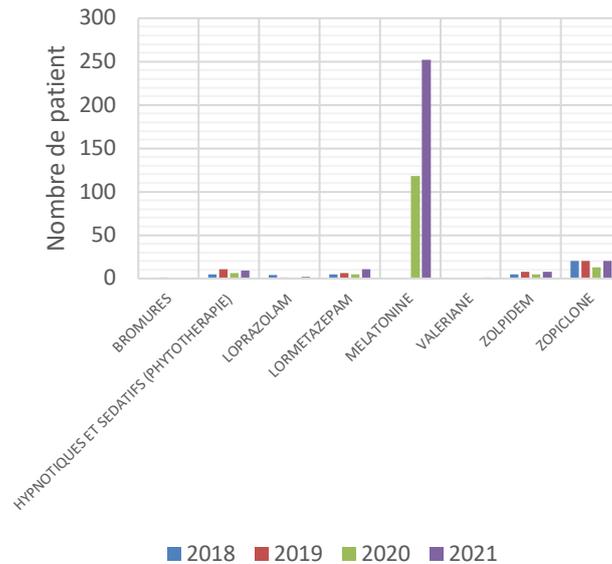


Figure 45: Hypnotiques et sédatifs remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d'étude

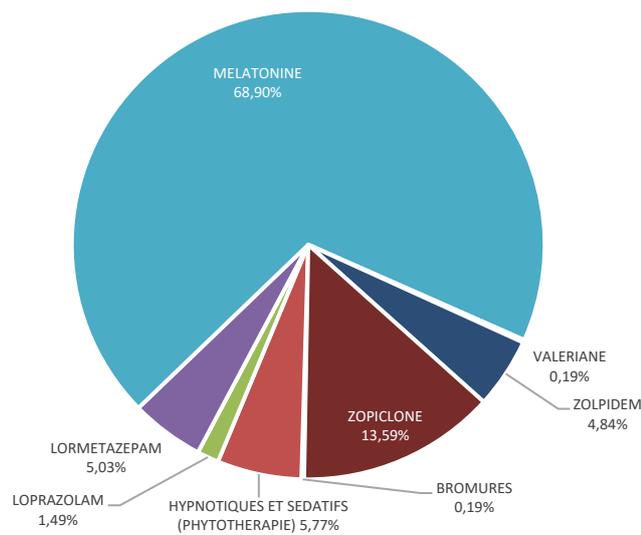


Figure 46 : Répartition des hypnotiques et sédatifs remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021

En 2018 et en 2019, le zopiclone est l'hypnotique dont le nombre de patients ayant un remboursement pour un hypnotique est le plus important. A partir de 2020 la molécule de tête change pour la mélatonine, avec le remboursement de la spécialité SLENYTO® nouvellement commercialisée en mars 2020.

III.3.5.3.2. Répartition par tranche d'âge

Les figures suivantes détaillent les tranches d'âge au sein des molécules antipsychotiques :

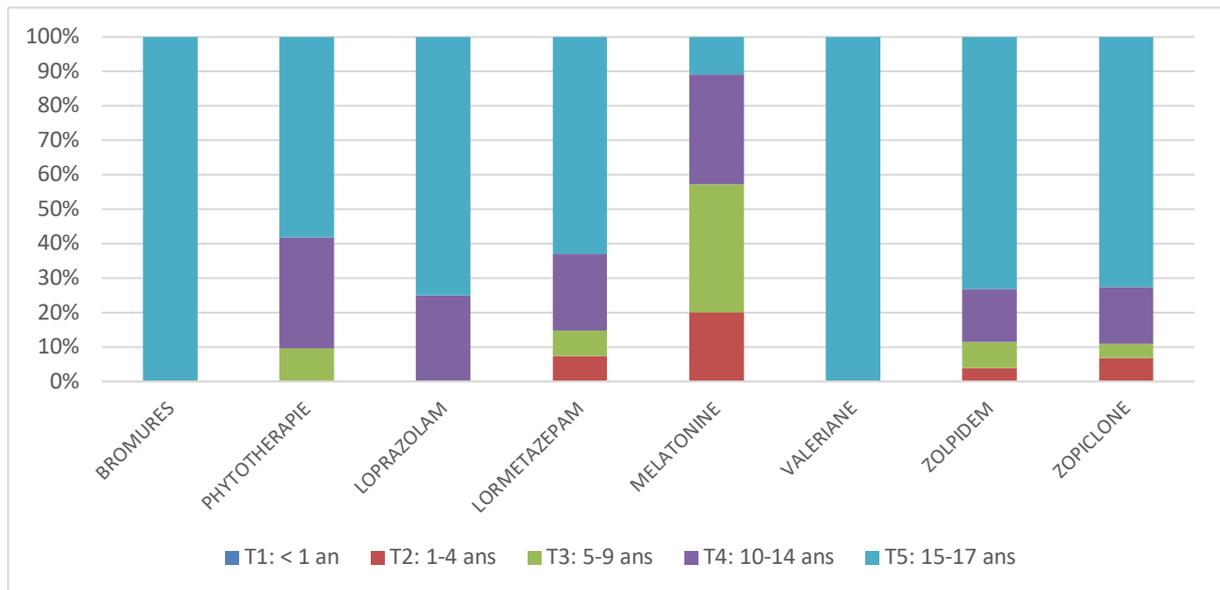


Figure 47: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des hypnotiques et sédatifs

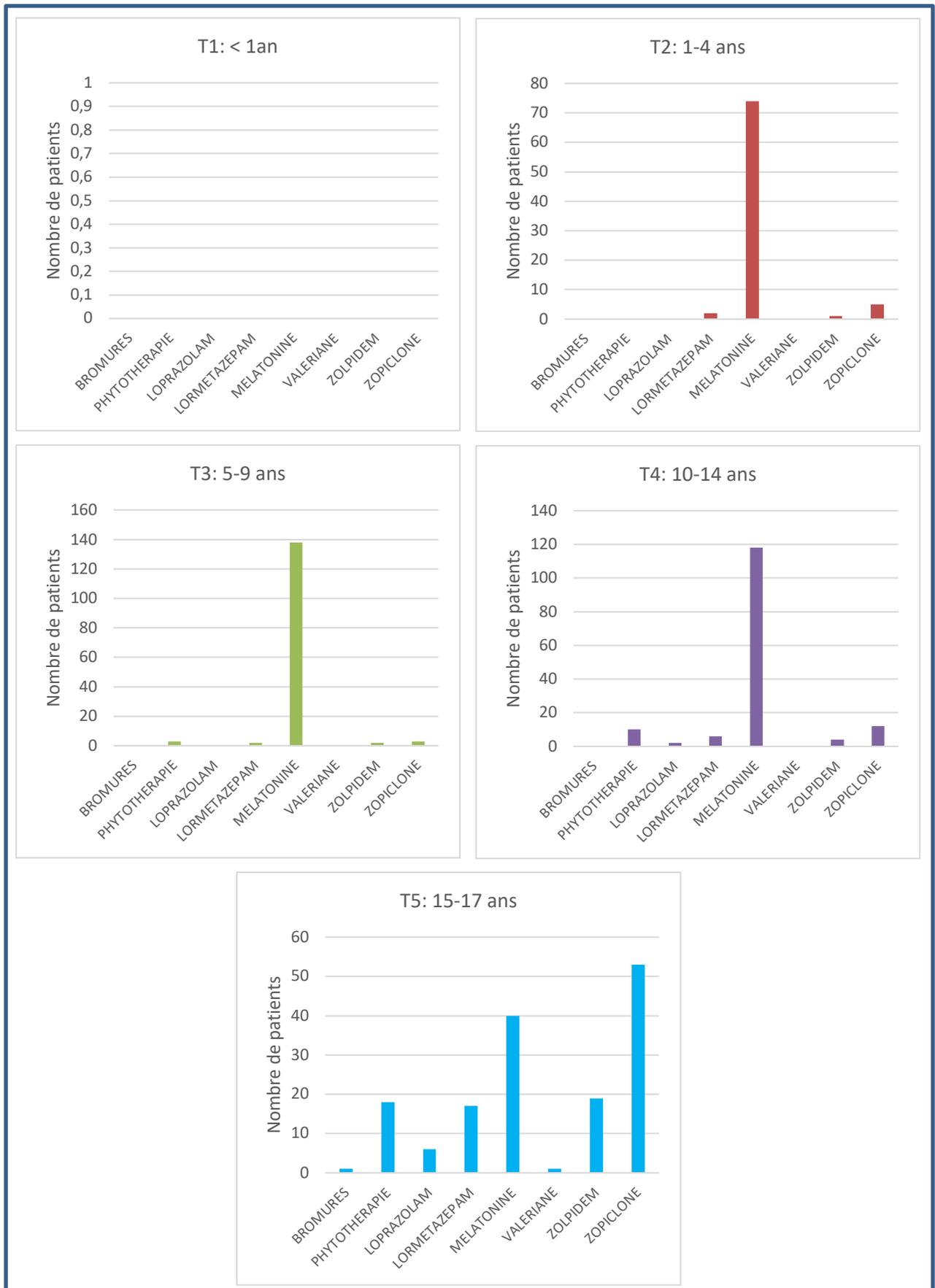


Figure 48: Quantification par tranche d'âge des molécules hypnotiques et sédatives remboursées chez les mineurs

En dessous de l'âge de 14 ans l'hypnotique le plus remboursé est la mélatonine. Au-delà, les apparentés aux benzodiazépines et en particulier le zopiclone est remboursé.

III.3.5.4. Les antidépresseurs

III.3.5.4.1. Répartition globale

La figure suivante décrit les molécules antidépresseurs remboursées chez les mineurs :

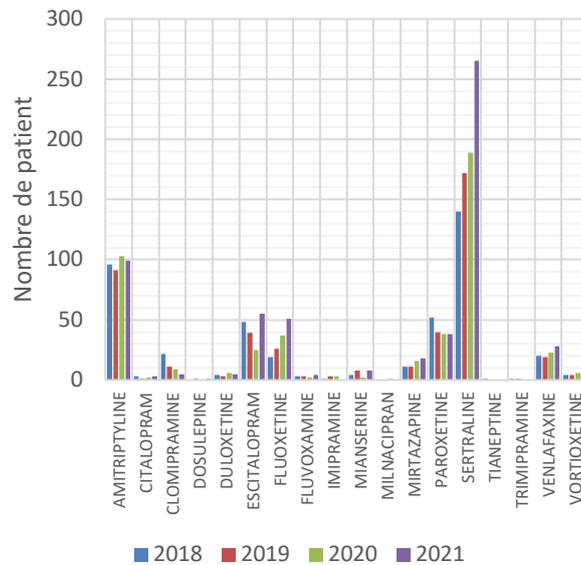


Figure 49: Antidépresseurs remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d'étude

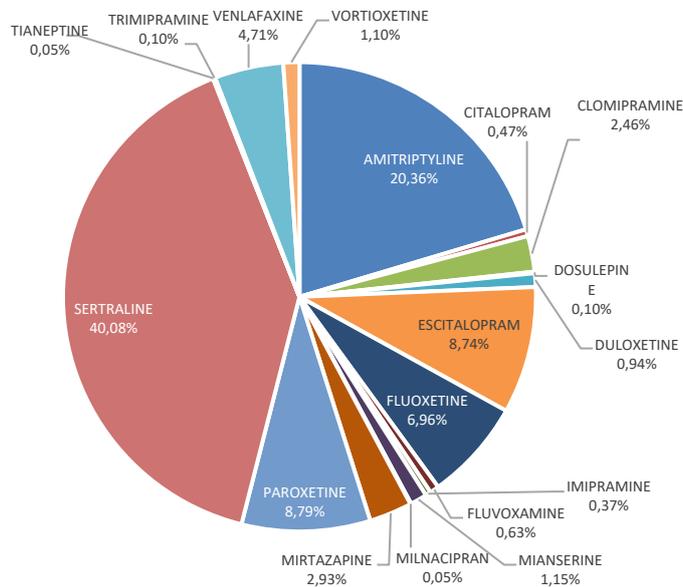


Figure 50: Répartition des antidépresseurs remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021

L'antidépresseur majoritaire est la sertraline. Le nombre de patients ayant un remboursement pour cette molécule augmente fortement entre 2020 et 2021. Concernant l'amitriptyline, elle est retrouvée chez 1/5 des patients traités par un antidépresseur.

III.3.5.4.2. Répartition par tranche d'âge

Les figures suivantes détaillent les tranches d'âge au sein des molécules antipsychotiques :

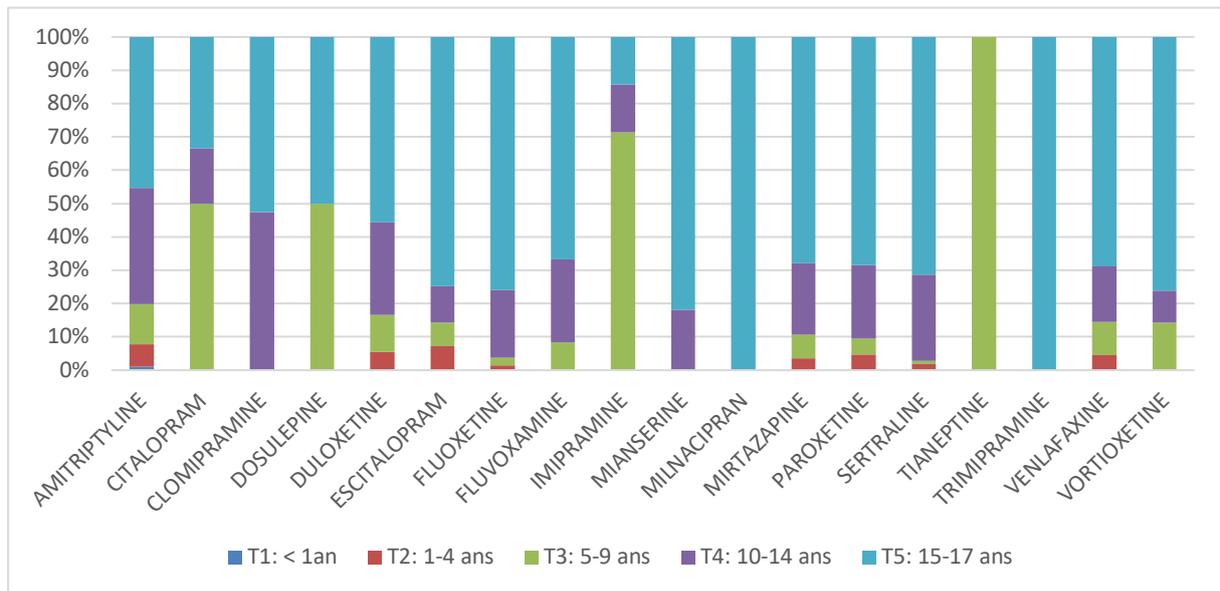


Figure 51: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des antidépresseurs

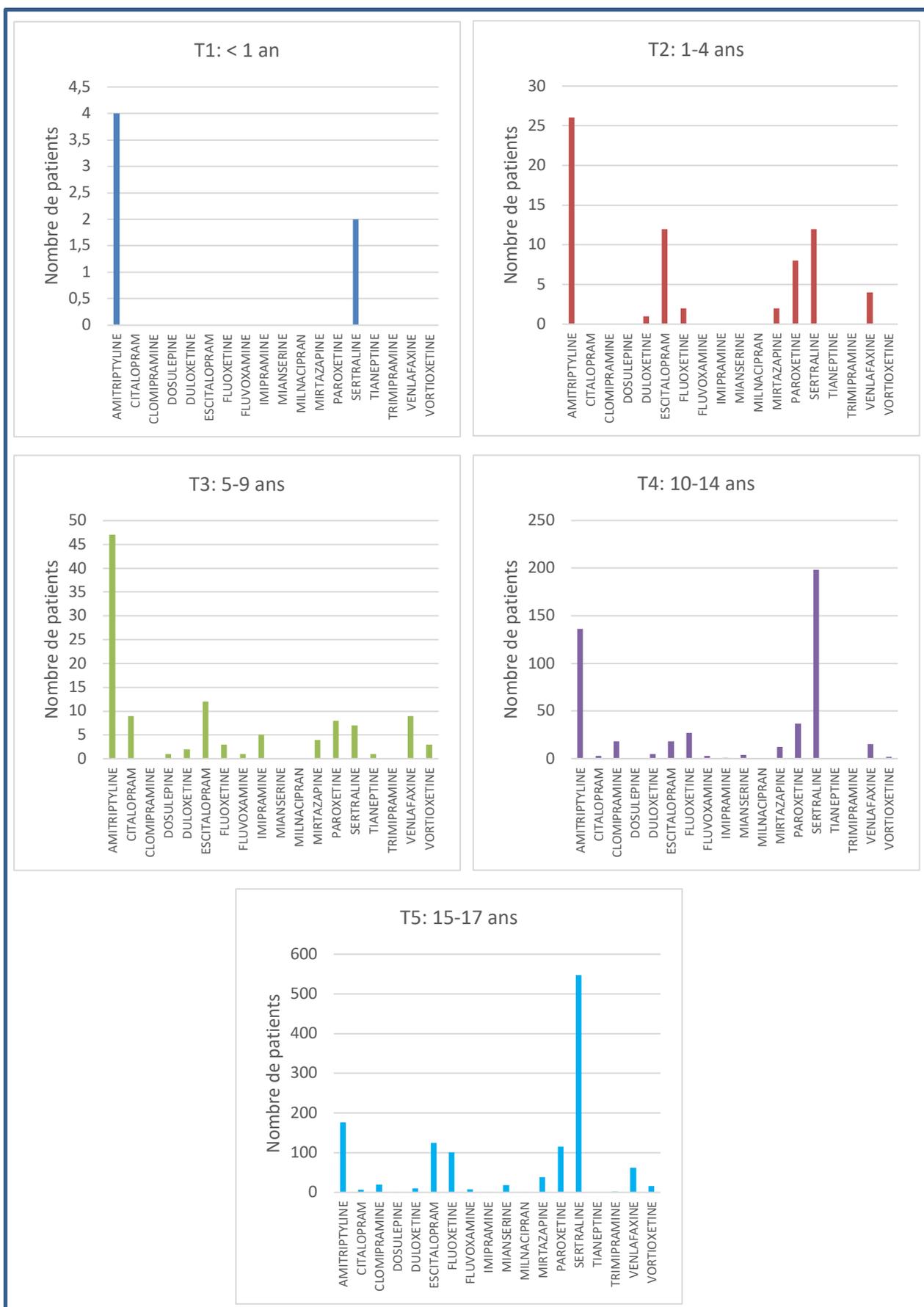


Figure 52: Quantification par tranche d'âge des molécules antidépresseurs remboursés chez les mineurs

L'amitryptiline est la molécule antidépressive la plus remboursée au sein des trois premières tranches d'âge soit de 0 à 9 ans. A partir de 10 et cela jusqu'à la majorité, la sertraline est le premier antidépresseur remboursé.

III.3.5.5. Les psychostimulants

III.3.5.5.1. Répartition globale

La figure suivante décrit les molécules psychostimulantes remboursées chez les mineurs :

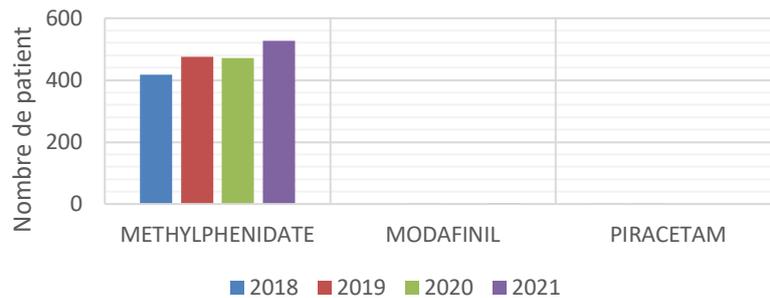


Figure 53: Psychostimulants remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021 en nombre de patients par année d'étude

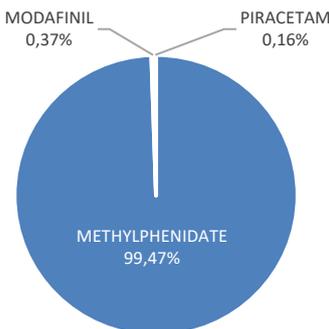


Figure 54: Répartition des psychostimulants remboursés chez les mineurs de 2018 à 2021

Le psychostimulant majoritaire est le méthylphénidate.

III.3.5.5.2. Répartition par tranche d'âge

Les figures suivantes détaillent les tranches d'âge au sein des molécules antipsychotiques :

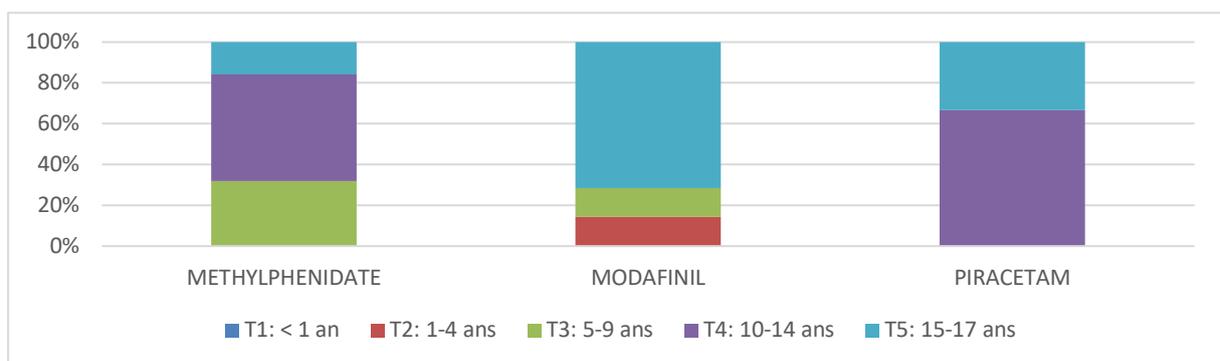


Figure 55: Proportion des tranches d'âge au sein de chaque molécule des psychostimulants

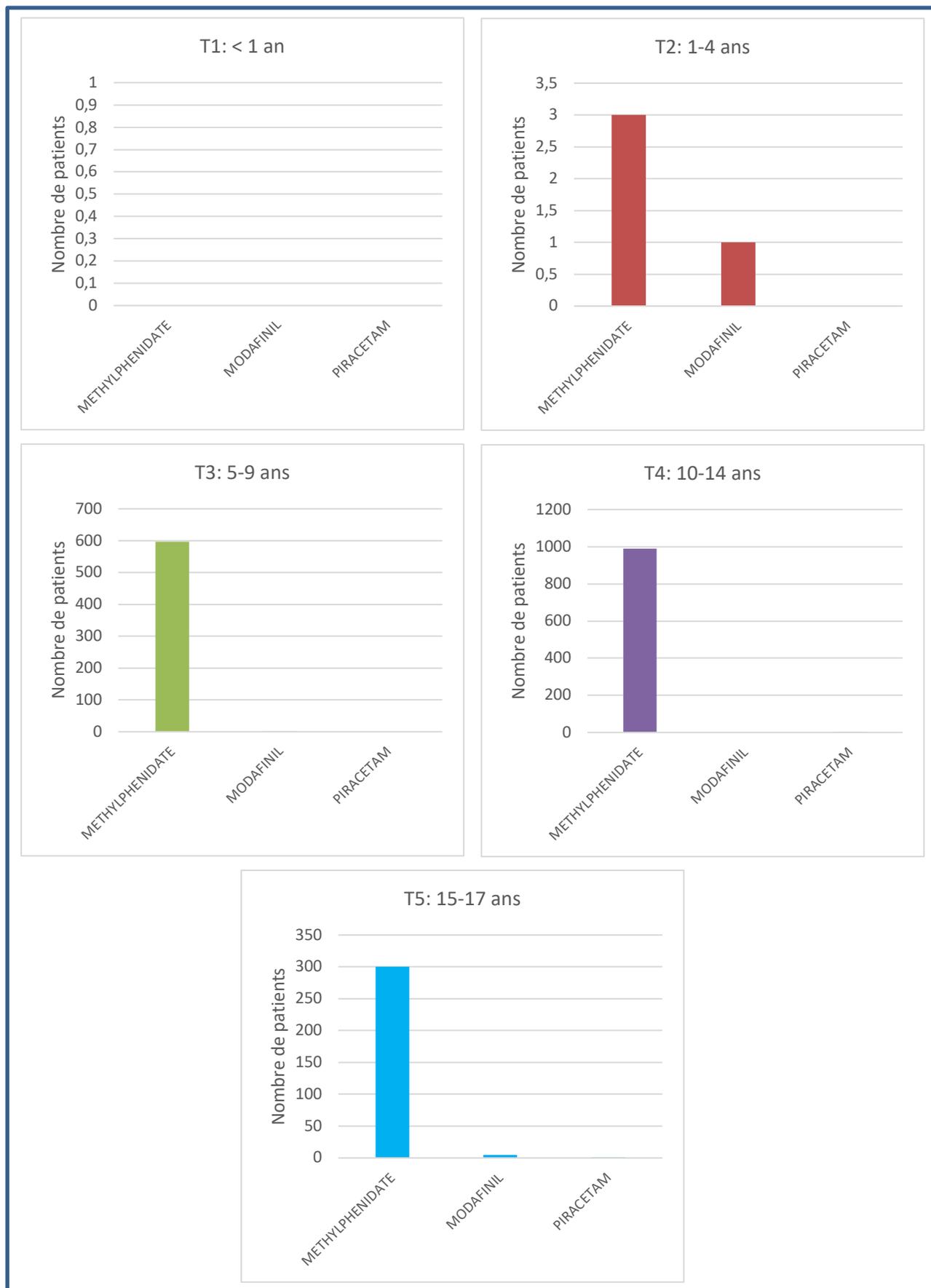


Figure 56: Quantification par tranche d'âge des molécules psychostimulantes remboursées chez les mineurs

Le méthylphénidate est le psychostimulant le plus remboursé, en plus grand nombre chez les 5-14 ans.

III.3.6. Étude des montants remboursés en lien avec la prescription des psychotropes de 2018 à 2021.

Dans ce chapitre nous explorons les montants remboursés pour la prescription de médicaments psychotropes chez les mineurs de la région ex-Limousin. Le tableau suivant reprend les montants annuels associés à la dispensation de psychotropes et leurs comparaisons entre les années.

Tableau 12: Montants remboursés sur la base des remboursements pour la prescription des psychotropes remboursés chez les mineurs- comparaison interannuelle

Années	Nombre de boîtes délivrées	Montants remboursés (€)	Évolution du montant remboursé en % n/n-1
2018	13 561	153 928,2	/
2019	14 731	162 098,1	+5,0%
2020	15 638	154 859,3	-4,7%
2021	19 517	235 755,5	+34,3%
Montant total (€)	63 447	706 640,9	

La partie suivante détaille les montants associés aux remboursements par classe thérapeutique :

Tableau 13: Montants remboursés pour la prescription de psychotropes par classe thérapeutique

	2018	Nombre de boîtes en 2018	2019	Nombre de boîtes en 2019	2020	Nombre de boîtes en 2020	2021	Nombre de boîtes en 2021	Total (€)
<i>Antipsychotiques</i>	59 014,9	3367	59 684,2	3728	48 123,4	3837	43 212,3	4151	210 034,8
<i>Anxiolytiques</i>	12 393,8	3656	13 855,3	3617	7281,7	3905	8390,0	4545	41 920,9
<i>Hypnotiques et sédatifs</i>	151,8	68	287,0	115	25 849,4	544	99 633,1	1737	125 921,4
<i>Antidépresseurs</i>	14 056,4	2544	13 437,5	2732	13 160,5	3081	13 699,5	3874	54 354,0
<i>Psychostimulants</i>	68 311,2	3926	74 833,9	4539	60 444,2	4271	70 820,6	5210	274 409,8
<i>Total (€)</i>	153 928,2	3367	16 2098,0	3728	154 859,3	3837	235 755,5	4151	706 640,9

La dépense moyenne annuelle par patient est déduite en rapportant le montant remboursé au nombre annuel de patients concernés :

Tableau 14: Montant remboursé moyen par patient et par an

Années	Nombre de patients	Montant moyen (en euros) par patient et par an
2018	2595	59,3
2019	2696	60,1
2020	2759	56,1
2021	3274	72,0

Le montant remboursé de psychotropes chez les mineurs de la région ex-Limousin s'élève à plus de 700 000 euros de 2018 à 2021 (tableau 12). Celui-ci connaît un bon de plus de 30% entre 2020 et 2021 imputé à l'augmentation des remboursements pour la classe des hypnotiques et des sédatifs (tableau 13). La majoration globale des coûts entre 2020 et 2021 se limite à +5,2% en retirant cette classe médicamenteuse. Concernant les autres codes ATC, nous constatons des dépenses constantes voire une diminution comme pour les antipsychotiques.

En moyenne en 2021, l'enveloppe dédiée à un mineur traité par un psychotrope sur la région du Limousin a été estimée selon notre méthode à 72€ par année et par patient (tableau 14).

III.3.7. Comparaison en pourcentage du nombre total de mineurs présentant au moins un remboursement des médicaments ciblés/nombre de mineurs assurés sociaux de 2018 à 2021

Tableau 15: Proportion de mineurs percevant un remboursement pour un psychotrope par année

Année	2018	2018	2019	2020	2021
<i>Effectif estimé de mineurs de 0-19 ans sur la région Limousin</i>	150184	153617*	153136*	152576*	151632*
<i>Nombre d'individus de 0-18 ans ayant perçu au moins un remboursement pour au moins un psychotrope dans l'année considérée</i>	2595		2696	2759	3274
<i>Pourcentage de mineurs ayant perçu au moins un remboursement de psychotrope/le nombre d'individu total (%)</i>	1,72	1,69	1,76	1,81	2,16
<i>Nombre d'individus de 0-18 ans ayant perçu au moins un remboursement pour au moins un psychotrope dans l'année considérée (excepté les hypnotiques)</i>	2557		2651	2612	2974
<i>Pourcentage de mineurs ayant perçu un remboursement de psychotrope/le nombre d'individu total (%)</i>	1,70	1,66	1,73	1,71	1,96

*= effectif estimé via l'outil interactif de l'INSEE

Une comparaison des proportions par un test Chi2 est réalisée dans chaque cas (avec/sans les hypnotiques et chiffre réel/estimé de 2018 soit 4 configurations). Une p-value inférieure à 0,0001 est calculée pour chaque configuration. Étant donné que la p-value calculée est inférieure au niveau de signification $\alpha=0,05$, on doit rejeter l'hypothèse nulle H_0 (égalité des proportions), et retenir l'hypothèse alternative H_a qui correspond à « Au moins une proportion est différente d'une autre. ».

La procédure de Marascuilo, qui consiste à comparer les couples de proportions, est synthétisée dans le tableau suivant :

Tableau 16: Comparaison par couple des proportions de mineurs percevant un remboursement sur le total de mineurs selon la procédure de Marascuilo

Tous les psychotropes			Tous les psychotropes excepté les hypnotiques et sédatifs		
Echantillon	Proportion	Groupes	Echantillon	Proportion	Groupes
2018*	0,017	A	2018*	0,017	A
2019*	0,018	A	2019*	0,017	A
2020*	0,018	A	2020*	0,017	A
2021*	0,022	B	2021*	0,020	B

Echantillon	Proportion	Groupes	Echantillon	Proportion	Groupes
2018	0,017	A	2018	0,017	A
2019*	0,017	A	2019*	0,017	A
2020*	0,017	A	2020*	0,017	A
2021*	0,020	B	2021*	0,020	B

*= effectif estimé via l'outil interactif de l'INSEE

Les proportions d'un même groupe ne sont pas différentes dans le cas contraire elles sont significativement différentes.

Tableau 17: Comparaison par couple des proportions de mineurs percevant un remboursement sur le total de mineurs par un test Chi2, années sans COVID-19 versus années avec COVID-19

	Tous psychotropes		Tous psychotropes excepté les hypnotiques	
Proportion de mineurs 2018-2019	0,017	p-value < 0,0001	0,017	p-value = 0,004
Proportion de mineurs 2020-2021	0,020		0,018	

La proportion de l'année 2021, quelles que soient les conditions retenues, est significativement différentes des autres années.

Le tableau 17 compare les années non-COVID versus les années avec COVID (Chi2 tous psychotropes p-value <0,0001, sans les hypnotiques p-value de 0,004). Une différence significative entre les deux couples d'année est observée.

III.3.8. Analyse du nombre de patients ayant bénéficié d'au moins un psychotrope selon les périodes de confinement, post-confinement et de non-confinement.

Dans ce chapitre nous superposons les remboursements hebdomadaires de psychotropes lors des périodes de restrictions (figure 57) et lors de la fermeture des établissements scolaires (figure 58) :



Figure 57: Nombre de patients ayant perçu un remboursement d'au moins un psychotrope (hypnotique exclus) par semaine, année 2020 et 2021, superposé aux périodes de confinement (rouge) et de couvre-feu (jaune).

Nous observons une augmentation de patients ayant au moins un remboursement de psychotropes en début de confinement et en sortie. La période entre ces bornes présente moins de remboursements.

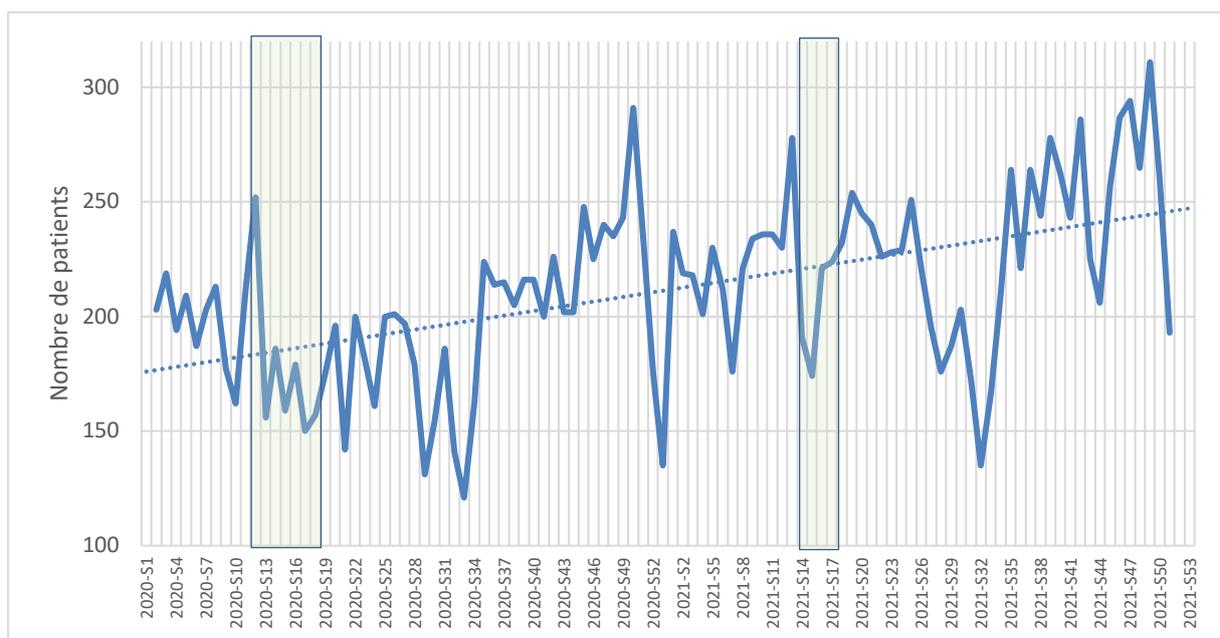


Figure 58: Nombre de patients ayant perçu au moins un remboursement de psychotrope (hypnotique exclus) par semaine, année 2020 et 2021, superposé aux périodes de fermeture des établissements scolaires.

Une baisse de patients ayant eu au moins une dispensation de psychotropes est observée pendant les périodes de fermeture des établissements scolaires.

III.3.9. Analyse des prescriptions au regard des caractéristiques des prescripteurs

Dans le contexte d'une démographie médicale tendue, de pénuries de psychiatres et de pédopsychiatres et d'une répartition inégale de l'offre de soins sur les 3 départements. Nous avons souhaité décrire la qualification des prescripteurs de psychotrope chez les mineurs et l'origine de la prescription (hospitalière ou libérale).

III.3.9.1. Nature des prescriptions ville ou hôpital.

Dans cette partie nous nous intéressons au secteur d'exercice des prescripteurs.

Tableau 18 : Détails du nombre de lignes de prescription remboursées en fonction du secteur (hospitalier/ville).

	Nombre de lignes de prescription remboursées
Lignes prescriptions hospitalières remboursées	20884 [43,1%]
Lignes prescriptions libérales remboursées	27570 [56,9%]
Total général	48454

Un peu moins de la moitié des prescriptions remboursées de psychotropes chez les mineurs sont issues du milieu hospitalier.

La figure suivante détaille la qualification des remboursements au regard de la spécialité des prescripteurs en sein des deux secteurs, libéral et hospitalier.

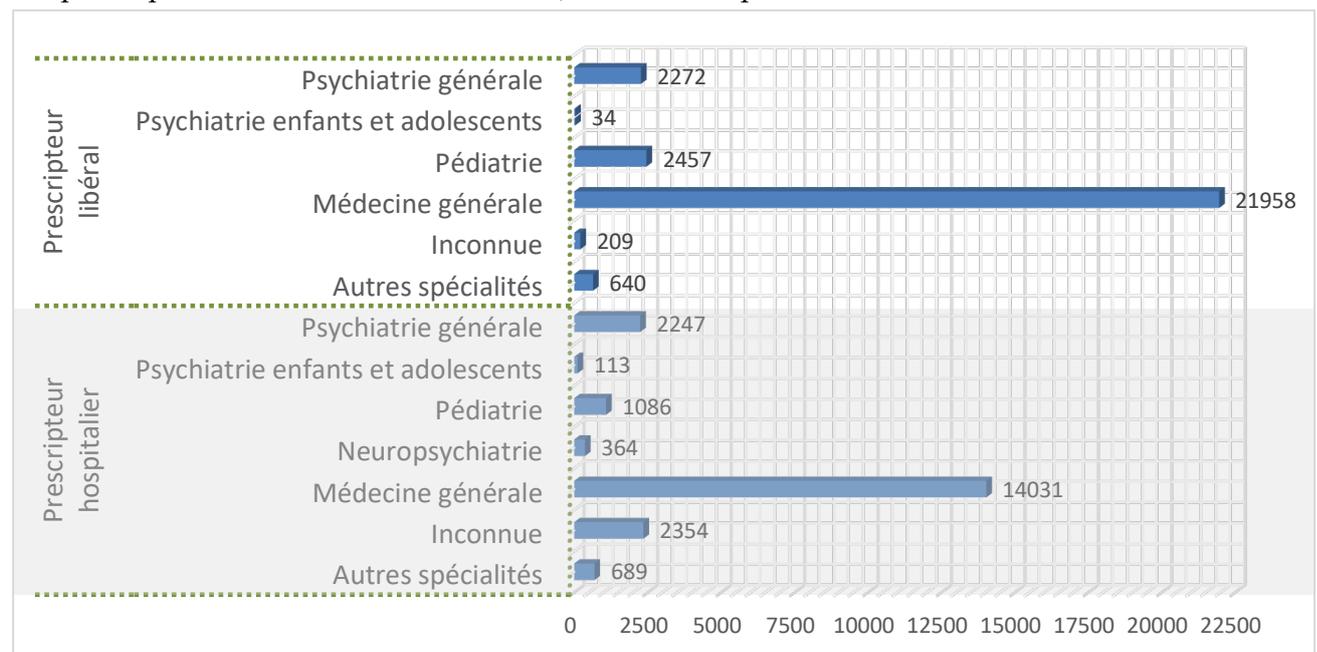


Figure 59: Répartition du nombre de lignes par la qualification des prescripteurs dans le secteur libéral et hospitalier

La répartition est la même entre les deux secteurs et correspond à la répartition générale : médecine générale suivi de la psychiatrie générale et de la pédiatrie.

La répartition en secteur hospitalier est à titre indicative.

III.3.9.2. Description générale de la qualification des prescripteurs

La figure suivante décrit la répartition des spécialités des prescripteurs de psychotropes chez les enfants et les adolescents en se basant sur le nombre de lignes remboursées.

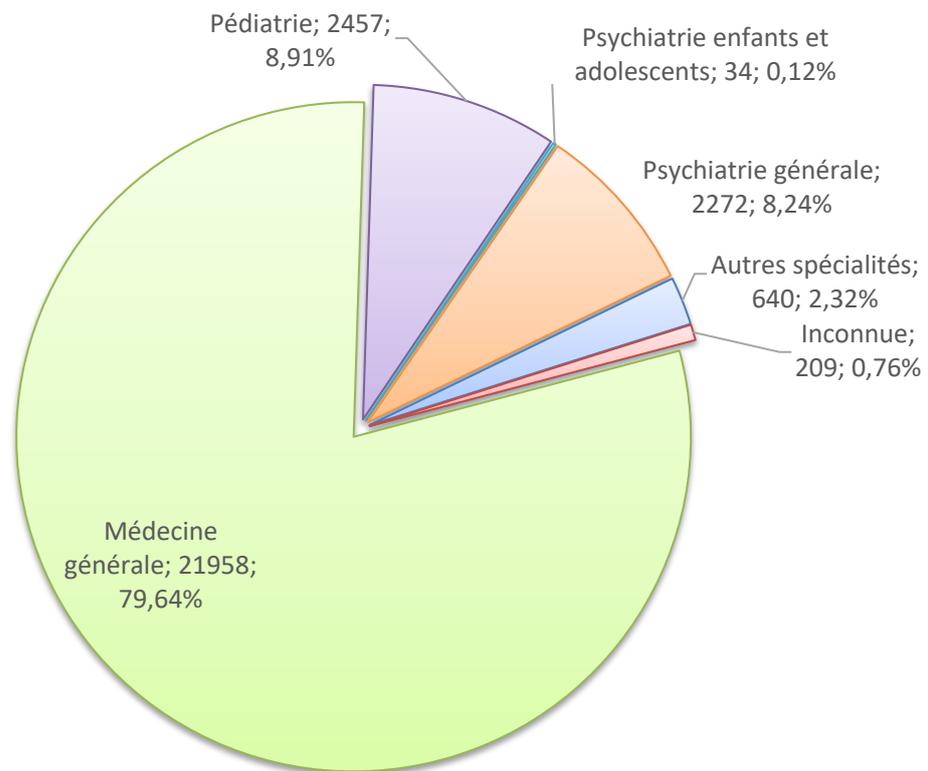


Figure 60: Répartition des lignes de prescription remboursées selon qualification du prescripteur dans le secteur libéral

Les lignes de prescription émanant de médecins généralistes représentent 80% des lignes de psychotropes remboursées chez les enfants et les adolescents dans le secteur libéral. Les spécialités de pédiatrie et de psychiatrie générale arrivent respectivement à la seconde (8,9%) et à la troisième (8,2%) position. Les médecins de « psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent » se positionnent en bas du classement avec 34 lignes de prescriptions dans le secteur libéral sur les 4 années d'étude.

III.3.9.3. Spécialité médicale des prescripteurs selon la tranche d'âge des mineurs suivis

Ce chapitre s'intéresse à la qualification du prescripteur en fonction de l'âge des enfants et des adolescents.

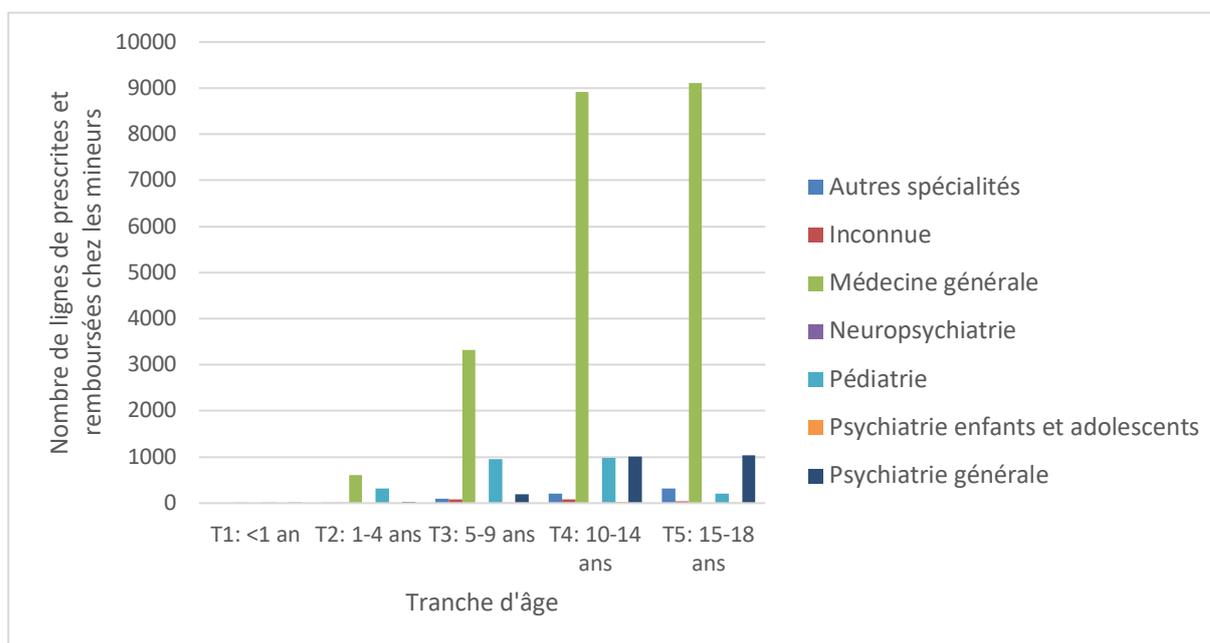


Figure 61: Nombre de lignes de remboursement de psychotropes par prescripteur en fonction de l'âge du patient

Quel que soit la tranche d'âge étudiée, la spécialité de médecine générale est la plus prescriptrice de psychotropes. A la deuxième place, nous retrouvons :

- La pédiatrie pour les enfants de 0 à 9ans (T1, T2 et T3)
- La psychiatrie générale pour les mineurs de 10 à 17ans (T4 et T5)

III.3.9.4. Spécialité médicale du prescripteur selon la classe médicamenteuse prescrite.

Cette partie décrit la qualification des remboursements au regard de la spécialité des prescripteurs chez les mineurs de chaque classe thérapeutique de psychotrope étudiée ainsi que la proportion de chaque classe prescrite au sein d'une même qualification.

Tableau 19: Spécialité médicale du prescripteur libéral en fonction de la classe médicamenteuse.

Qualification du prescripteur	Antipsychotiques	Anxiolytiques	Hypnotiques	Antidépresseurs	Psychostimulants
Médecine générale	3363	7909	541	2713	7432
Pédiatrie	134	483	238	34	1568
Psychiatrie enfants et adolescents	33	1	0	0	0
Psychiatrie générale	1224	285	50	442	271
Autres spécialités	110	240	36	126	128
Inconnue	26	165	6	11	1
Neuropsychiatrie	0	0	0	0	0
Total général	4890	9083	871	3326	9400

Quelle que soit la classe médicamenteuse, ce sont les médecins généralistes qui prescrivent le plus souvent les psychotropes.

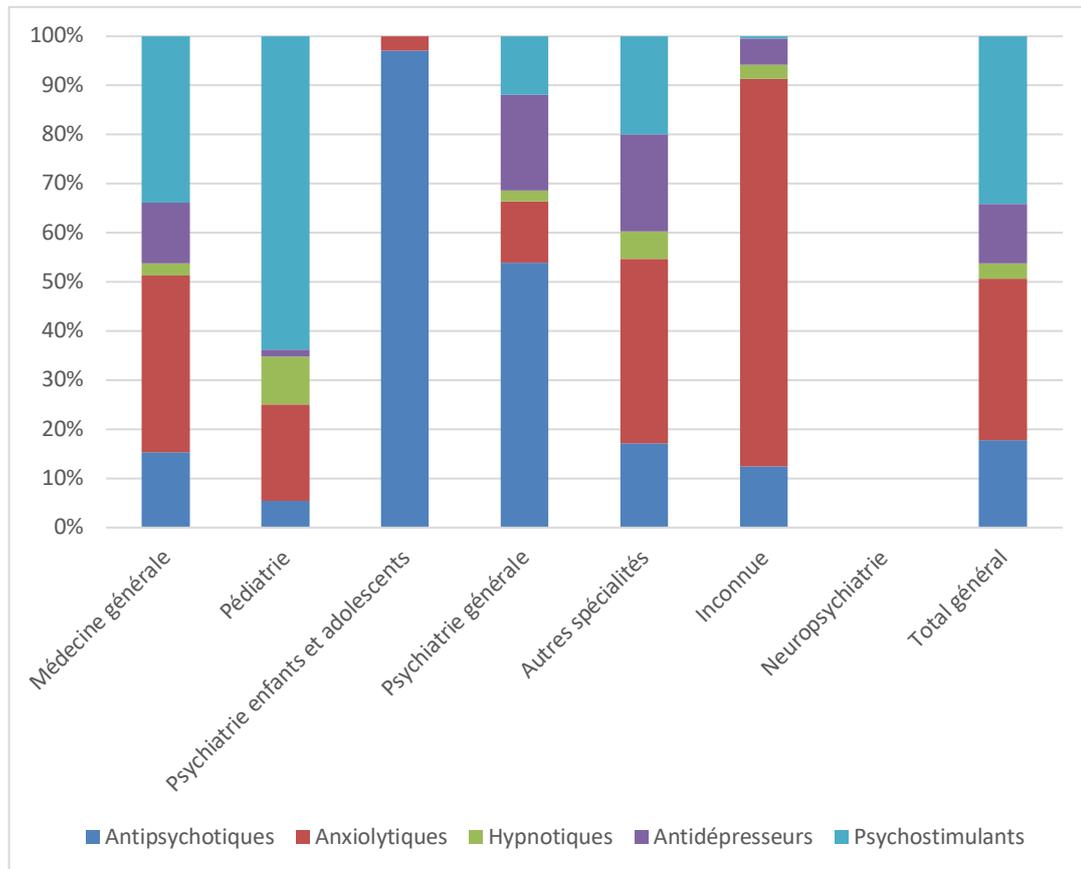


Figure 62: Répartition au sein de chaque spécialité médicale des classes thérapeutiques de psychotropes prescrites chez les mineurs

Nous pouvons relever que les psychiatres généraux et de l'enfant/adolescent prescrivent plus particulièrement la classe des antipsychotiques. Quant aux pédiatres leurs prescriptions concernent en grande partie la classe des psychostimulants.

III.3.10. Comparaison de la proportion de mineurs bénéficiant de la Complémentaire Santé Solidaire (CSS) présentant un remboursement des médicaments ciblés versus les mineurs n'en bénéficiant pas.

Le statut bénéficiaire ou non de la CSS, est un indicateur indirect du niveau-social et économique. Les proportions des bénéficiaires de la CSS en fonction du département et de l'année sont détaillées dans les deux tableaux suivants :

Tableau 20: Répartition du statut de la CSS des mineurs par département

	CSS	NON CSS
CORREZE	463 (19,4%)	1925 (80,6%)
CREUSE	330 (25,6%)	960 (74,4%)
HAUTE-VIENNE	1087 (25,5%)	3184 (74,5%)
TOTAL	1880 (23,7%)	6069 (76,3%)

Dans la population étudiée, c'est-à-dire les mineurs ayant perçu un remboursement de psychotrope(s), la proportion observée de bénéficiaires de la CSS est de 23,7% sur la région ex-Limousin.

Tableau 21: Répartition du statut de la CSS des mineurs par année

	CSS	NON CSS
2018	625 (24,1%)	1970 (75,9%)
2019	595 (22,1%)	2101 (77,9%)
2020	716 (26,0%)	2043 (74,0%)
2021	839 (25,6%)	2435 (74,4%)

La proportion de bénéficiaires de la CSS reste stable de 2018 à 2021 et varie de 22,1% à 26,0% (tableau 21).

Les proportions des bénéficiaires de la CSS en fonction de la tranche d'âge est décrit par la figure ci-dessous :

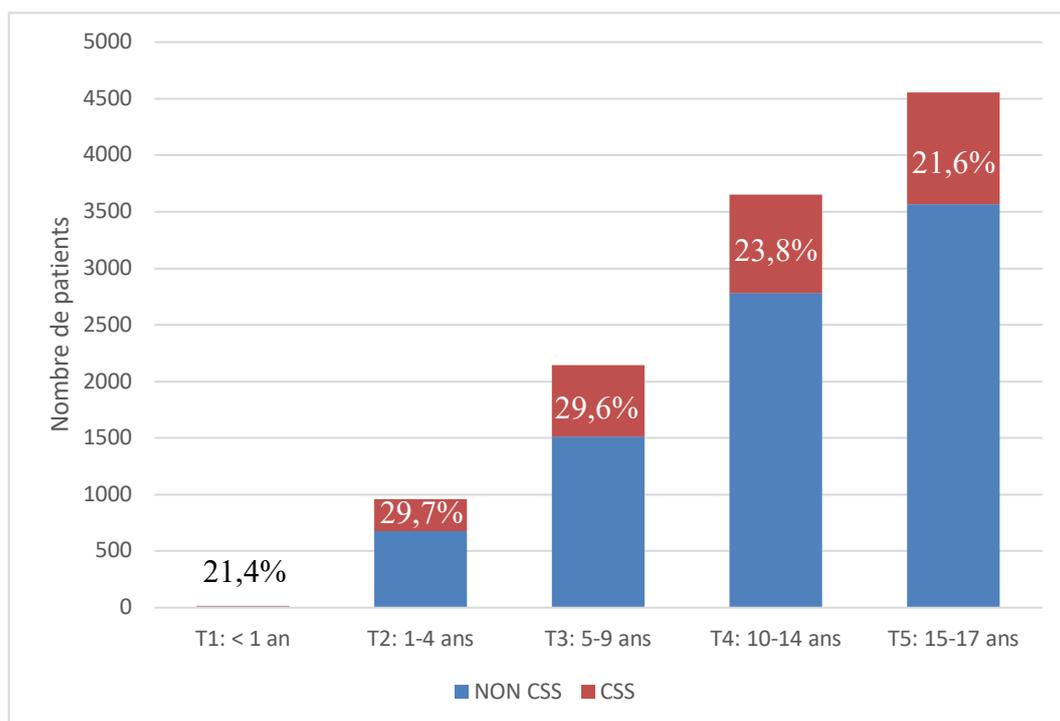


Figure 63: répartition du statut de la CSS par tranche d'âge

Cette répartition ne semble pas différente entre les tranches d'âge étudiées, allant de 21,4% pour les mois de 1 an à un maximum de 29,7% pour les jeunes enfants (1-4 ans).

Le tableau ci-dessous présente le taux de bénéficiaires de la CSS dans la population des moins de 18 ans de la région ex-Limousin et le taux de bénéficiaires de la CSS au sein de chaque classe thérapeutique de psychotropes remboursés chez les enfants et les adolescents :

Tableau 22: Proportion de lignes de remboursement des psychotropes pris en charge par la CSS

Années	Population générale	Antipsychotiques	Antidépresseurs
	%CSS	%CSS	%CSS
2018	25,3	43,4	17,3
2019	25,7	40,4	15,9
2020	25,9	46,5	22,9
2021	26,1	43,0	20,1

Années	Anxiolytiques	Hypnotiques	Psychostimulants
	%CSS	%CSS	%CSS
2018	23,6	15,8	16,2
2019	21,1	28,9	15,5
2020	24,6	22,4	18,9
2021	25,3	24,0	19,5

La proportion de bénéficiaires de la CSS varie en fonction des classes médicamenteuses. En nombre de lignes de remboursements, elle représente :

- 1/5^{ème} des remboursements pour les antidépresseurs et les psychostimulants
- 1/4 des remboursements pour les anxiolytiques et les hypnotiques
- Jusqu'à presque la moitié remboursements pour les antipsychotiques

Le risque relatif d'avoir une prescription de psychotropes lorsque l'assuré social est bénéficiaire de la CSS par rapport aux non bénéficiaires est présenté avec la figure suivante :

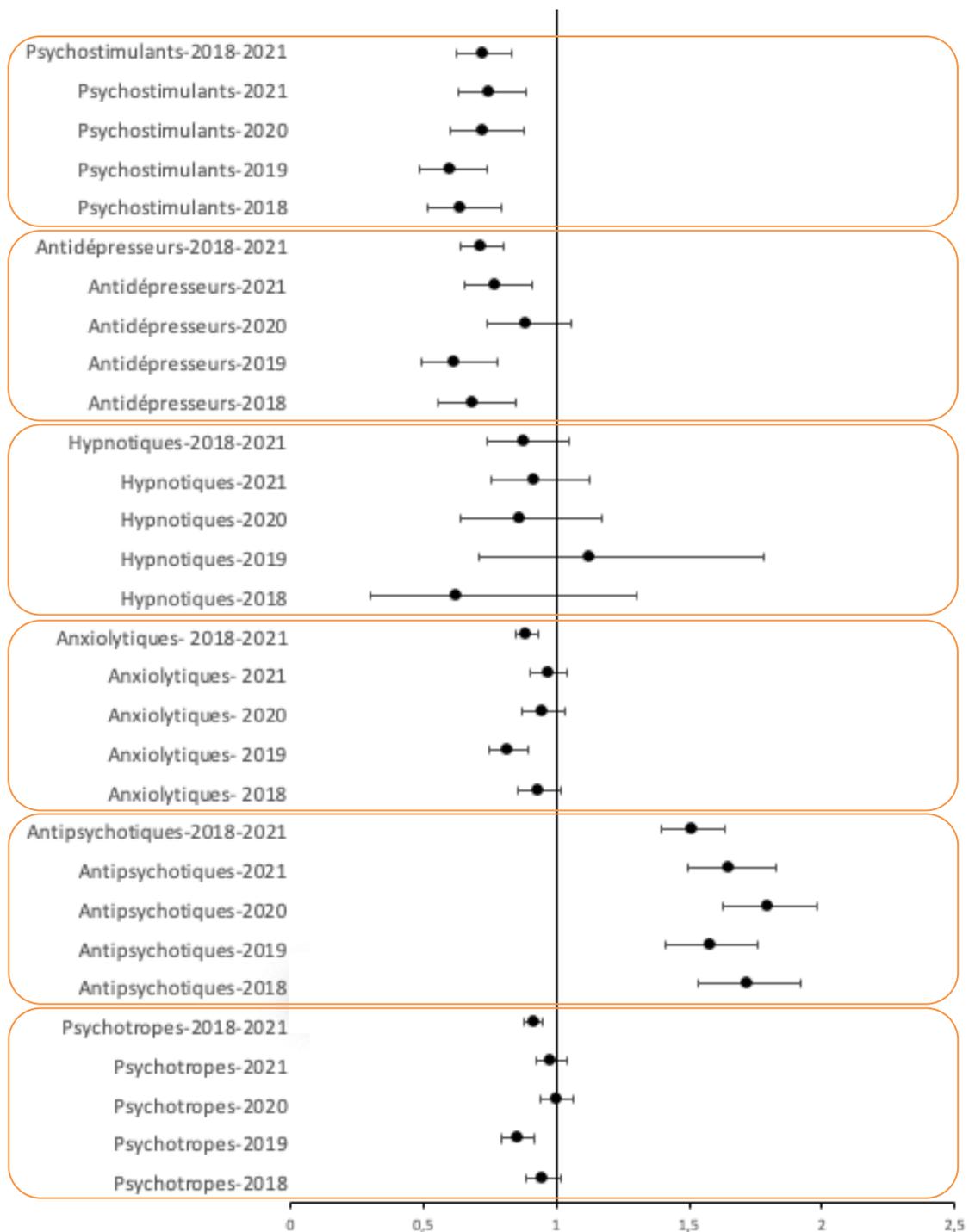


Figure 64: Risque relatif (intervalle de confiance à 95%) des bénéficiaires de la CSS de percevoir un remboursement pour un psychotrope (2018 à 2021)

Les bénéficiaires de la CSS présentent un risque accru d’avoir une prescription d’un antipsychotique (RR entre 1,57 et 1,79) par rapport aux mineurs qui ne disposent pas de ce dispositif de complémentaire santé. A l’inverse, pour l’ensemble des autres classes de psychotropes, excepté les hypnotiques (résultats non significatifs sur les 4 années), être bénéficiaire de la CSS diminue le risque de recours à ces médicaments. De façon générale pour les psychotropes il ne semble pas y avoir de différence de risque.

III.4. Discussion

III.4.1. Remarques générales sur les données

Grâce aux requêtes effectuées sur les données de remboursement de la base SNDS, nous avons pu disposer d'une base de données extrêmement riche et sans données manquantes qui a constitué une remarquable source de travail. Les variables ayant fait l'objet de la requête, ainsi que leur mise en forme, nous ont permis de répondre à tous les objectifs que nous nous étions fixés lorsque nous avons validé la méthode du projet. Quelques éléments doivent toutefois être notés :

- ◆ Les données fournies par l'assurance maladie ne sont considérées comme complètes que 6 mois après la date d'exécution des soins. Ainsi, nous pouvons considérer que les données de 2018 jusqu'au premier semestre de l'année 2021 sont fiables car complètes. En revanche, la complétude de celles du second semestre 2021 est estimée à 80-90% jusqu'en septembre 2021 et au-delà elle est sous-estimée. Nous avons toutefois pris le parti de les conserver pour l'analyse. En effet, nous ne constatons pas dans les représentations graphiques une chute des remboursements, mais au contraire un maintien voire une augmentation des remboursements sur la période du second semestre 2021. Cela est peut-être lié à la nature des remboursements à savoir celui de médicaments pour lesquels le réseau des pharmacies d'officine effectue en grande majorité un tiers payant accélérant le processus de remboursement (quasi instantané) par l'assurance maladie. Ainsi les résultats présentés, lorsqu'ils incluent l'année 2021, peuvent être sous-estimés.
- ◆ Avant d'exploiter la base de données, il a été nécessaire d'écarter des médicaments psychotropes dont la seule indication ne concerne pas le champ de la psychiatrie tel que le midazolam indiqué dans l'épilepsie et la caféine prescrite dans le traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré. Par la suite, les spécialités à base de mélatonine ont retenu notre attention. Effectivement, les spécialités SLENYTO® dosées à 1mg et 5mg en comprimés à libération prolongée sont remboursées depuis le 24 mars 2020. Nous pouvons supposer que les mineurs bénéficiant de ces spécialités sont des enfants et des adolescents qui prenaient auparavant des préparations (magistrales ou hospitalières) à base de mélatonine. Ces préparations sont facturées avec des codes génériques (exemple code PMR) ce qui ne nous a pas permis de les extraire du SNDS sur les critères retenus. Pour cette raison, certains résultats ont été traités sans la classe des sédatifs et des hypnotiques.
- ◆ Les données de remboursement découlent d'une prescription médicale, mais le fait qu'un médicament soit remboursé ne signifie pas forcément qu'il sera bien pris par le mineur. De même, toutes les prescriptions ne seront pas dispensées. Cette étude exclut le recours aux médicaments non remboursés tels que la doxylamine (DONORMYL®) indiquée dans le traitement de l'insomnie ou bien l'automédication. Elle exclut aussi des psychotropes présents dans la pharmacie familiale qui peuvent être donnés aux mineurs sans prescription (62).
- ◆ L'assurance maladie nous a également informés de possibles erreurs dans le remboursement telles qu'une erreur de saisie de l'ayant droit. De plus, des

psychotropes peuvent faire l'objet de conduites addictives. En effet, le remboursement de psychotropes à un mineur présent, dans l'entourage d'un patient ayant une addiction à un psychotrope, peut être un moyen de se procurer ces médicaments. Ainsi le remboursement n'est pas le reflet du traitement du mineur. Toutefois ces pratiques ou erreurs sont marginales.

- ♦ Il faut noter, que l'alimémazine (THERALENE®) n'a pas été sélectionnée lors de la définition des critères de requête effectuée à partir de codes ATC des psychotropes. Cette molécule est absente de l'extraction (cf. tableau 1). En effet ce médicament est pourvu du code ATC suivant R06AD01. Ainsi, il est classé au sein du système respiratoire parmi les antihistaminiques à usage systémique. Cette molécule possède pourtant une indication chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement de courte durée et de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules. Il existait jusqu'au 31 janvier 2020 une forme pédiatrique sous la forme d'un sirop dosé à 2.5mg/5ml (indiquée à partir de l'âge de 3 ans). Une extraction complémentaire sur un mois a été réalisée sur février 2018, afin d'évaluer cette lacune. Le remboursement de cette forme pédiatrique n'a concerné que 11 mineurs sur l'ensemble de la région ex-Limousin. En accord avec l'assurance maladie, la reprise du programme d'extraction des données avec l'ajout de ce médicament n'a pas été retenue.
- ♦ Enfin, il faut garder à l'esprit les limites de la classification ATC. Nous venons d'en voir un exemple avec l'alimémazine. De même, la cyamémazine (antipsychotique) peut être prescrite pour ses propriétés sédatives dans l'aide à l'endormissement, alors que ce médicament est classé, selon son code ATC, comme médicament antipsychotique. Un autre exemple avec des médicaments ayant des propriétés thymorégulatrices, tels que le valproate de sodium, classés par leur code ATC uniquement comme anticonvulsivant. Enfin, il faut citer le lithium qui est catégorisé d'antipsychotique, et parmi les anxiolytiques, des benzodiazépines comme le clonazépam qui sont indiquées comme anticonvulsivants.

III.4.2. Population étudiée

La population sur la période étudiée est équilibrée en termes de répartition par sexe, il y a pratiquement autant de garçons (49,3%) que de filles (50,7%) pour un sexratio H/F de 0,97. La moyenne d'âge est de 12,1 ans (médiane de 13 ans). La répartition géographique des mineurs à savoir 53,7% en Haute-Vienne, 30,1% en Corrèze et 16,2% en Creuse est cohérente avec la densité démographique de la région ex-Limousin.

Avec l'approche interannuelle, nous nous apercevons que les caractéristiques démographiques ne sont statistiquement pas homogènes. Ces différences mineures, telles que la différence de 0,3 ans entre les moyennes d'âge, sont considérées comme ne pouvant pas

entraîner une différence de prise en charge et en conséquence ne pouvant pas biaiser les conclusions de ce travail.

Le nombre de mineurs ayant eu au moins un remboursement de psychotropes croît avec l'âge. Les pré-adolescents (10-14 ans) et les adolescents (15-17 ans) représentent environ 70% des patients ayant au moins eu un remboursement pour un psychotrope. Ce phénomène s'explique par le fait qu'un certain nombre d'affections psychiatriques tel que la dépression se déclare à l'adolescence.

Afin de pouvoir comparer correctement nos données de remboursement, nous avons souhaité étudier la dynamique démographique de chaque département. En effet toute variation de population de mineurs peut affecter le volume des remboursements de médicaments. L'outil d'estimation de l'INSEE a été testé sur les valeurs réelles de l'année 2018. Un écart de + 2,5 % est constaté entre les chiffres estimés de 2018 par rapport aux chiffres réels observés en 2018. De manière générale, nous constatons une diminution de la population d'enfants et d'adolescents sur les 3 départements. Cette décroissance est plus marquée chez les enfants de 0 à 9 ans. Dans l'hypothèse où la santé mentale des mineurs est stable, avec une diminution de la population des mineurs, nous devrions observer un nombre de remboursements moindre.

III.4.3. Consommation des psychotropes

Les représentations graphiques de remboursement des psychotropes sur les 4 années d'étude révèlent un recours augmenté aux psychotropes des mineurs puisque le nombre de mineurs ayant eu au moins un remboursement progresse. Les droites correspondantes aux courbes de tendance linéaires objectivent cette augmentation qui apparaît continue pour 2020 et 2021.

Une période creuse, avec une diminution du nombre de patients ayant eu recours à un remboursement est relevée quelle que soit l'année sur les périodes allant de la semaine 27 à 35 et 43 à 45. Ces périodes correspondent aux vacances scolaires d'été et d'automne. Cette observation est à mettre en lien avec une pratique fréquente en pédopsychiatrie qui consiste à limiter la prescription de certains psychotropes tels que les psychostimulants en les réservant aux périodes scolaires et également des besoins moindres en psychotropes tels que les anxiolytiques en dehors du cadre scolaire.

Le retrait de la classe des hypnotiques permet de retirer le biais en lien avec la commercialisation du SLENYTO. Avec ce retrait, nous constatons une persistance d'une augmentation principalement de l'année 2021, l'augmentation de l'année 2020 est moins franche.

L'analyse par classe thérapeutique révèle :

Pour les antipsychotiques, nous constatons une augmentation de 100 patients mineurs entre 2018 et 2021. Un pic de consommation est observé à la semaine 12 de l'année 2020 qui correspond à la première semaine du premier confinement lié à la COVID-19. Ce constat est également mis en évidence au niveau national avec une augmentation sur la quinzaine des semaines 12 et 13 de 19,9% des consommations dans la population générale (63). La moyenne

hebdomadaire de remboursement a augmenté en 2019, s'est stabilisée en 2020 et a augmenté à nouveau en 2021. Lorsque nous comparons les années entre elles, seule la différence 2018-2021 apparaît statistiquement différente (p-value < 0,0001, tableau 6). Au contraire, lorsque nous opposons les années sans la crise sanitaire (soit 2018 et 2019) aux années avec la crise (soit 2020 et 2021), nous constatons que la moyenne hebdomadaire de dispensation sans crise est significativement inférieure à celle avec crise (p-value 0,003, tableau 11). Une augmentation des dispensations des antipsychotiques nous permet de supposer une augmentation des pathologies traitées par ces médicaments, tels que les troubles psychotiques, thymiques ou disruptifs. Dans le cas présent, nous pouvons suggérer que l'augmentation de l'usage des antipsychotiques est en lien avec leur indication dans les troubles du comportement. La stabilité des consommations entre 2019 et 2020 suggère que l'effet de la crise sanitaire n'est pas immédiat mais plutôt à distance. Les populations les plus âgées des mineurs sont concernées avec 9/10 des lignes de remboursement perçues par les mineurs de 10 à 17 ans.

Concernant les anxiolytiques, presque 400 patients mineurs supplémentaires ont eu un remboursement de cette classe de psychotropes entre 2018 et 2021. 3 pics en 2021 sont à noter : sur la semaine 13 correspondant au début du troisième confinement, 41 et 43 devant la recrudescence de cas avant la cinquième vague de la COVID-19. Le nombre de patients mineurs ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'anxiolytiques pendant 2018 et 2019 n'est pas différent alors que ce nombre est significativement différent entre 2020 et 2021 et les années sans COVID (tableau 7). La crise sanitaire a entraîné une augmentation significative des prescriptions des anxiolytiques chez les mineurs lorsque nous comparons les données de remboursement des années 2018-2019 et 2020-2021 (p-value 0,0003, tableau 11). A nouveau, pour cette classe médicamenteuse, les pré-adolescents et les adolescents sont les plus concernés.

La classe des hypnotiques et sédatifs est caractérisée par une augmentation très marquée des dispensations à partir du mois de mars 2020. Ces résultats sont difficiles à interpréter car deux phénomènes peuvent être associés : à la fois la demande accrue de prescription d'hypnotiques en lien avec les restrictions et la commercialisation de la spécialité SLENYTO® (indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes). Avant cette commercialisation, des préparations magistrales à base de mélatonine pouvaient être prescrites et remboursées, mais ne sont pas comptabilisées parmi les hypnotiques. Il en est de même avec les spécialités dosées à moins de 2mg présentes en officine (en vente libre) ou celle à 2mg sur prescription médicale telle que le CIRCADIN® étant non remboursée. Rappelons ici que l'alimémazine, un traitement indiqué dans la prise en charge des insomnies mais classée au sein des antihistaminiques, ne figure pas dans cette étude. Les prescriptions des sédatifs et hypnotiques concernent une population plus jeune, les 5-14 ans.

La dépression générée par la pandémie auprès des jeunes en lien avec les multiples restrictions liées à la COVID-19 a été très largement suspectée. Les résultats issus des données de remboursement concernant cette classe médicamenteuse auprès des mineurs confirment une augmentation des dispensations en 2020 avec une vingtaine de patients supplémentaires et une croissance encore plus nette en 2021 avec environ 120 patients de plus que 2020. En effet, les moyennes hebdomadaires de dispensation des années COVID-19 sont significativement différentes entre elles, de 2018 et de 2019 (tableau 8). Ce constat est aussi observé dans la population générale au niveau national avec une augmentation de +2,6% en 2020 et +8,0% sur le premier semestre 2021 (63). Nous pouvons rappeler ici que la prescription d'un antidépresseur est indiquée dans les syndromes dépressifs modérés à sévère. Ainsi l'augmentation de la prescription d'un antidépresseur témoigne également de la sévérité de la dépression. La crise COVID-19 s'accompagne de manière significative d'une augmentation de la dispensation des antidépresseurs (p -value < 0,0001, tableau 11) et semble se dessiner une sensibilité accrue sur la durée avec un bond important lors de la « 5^{ème} vague » fin 2021. Les antidépresseurs sont à plus de 2/3 prescrits aux adolescents.

Nous observons des résultats contrastés concernant les psychostimulants. En effet, une évolution est constatée entre 2018 et 2019, puis une légère diminution en 2020 avant une nouvelle croissance en 2021. Chaque année, sur la période estivale, un appauvrissement des dispensations est remarqué. Effectivement ils permettent une amélioration de la concentration lors de pathologie d'hyperactivité dans le cadre scolaire, non présent lors des grandes vacances d'été. Le même argument peut être avancé pour appréhender la stabilité voire la décroissance des dispensations observées en 2020, car les écoles ont fermé pendant plusieurs semaines avant la mise en place des cours en distanciel. Lorsque nous traitons les données de manière globale, c'est-à-dire en comparant celles de 2018-2019 versus 2020-2021, la différence calculée n'est pas significative (p -value= 0,076, tableau 11). Les grand-enfants et les pré-adolescents constituent la population la plus concernée par la prescription de cette classe médicamenteuse.

Lorsque nous cherchons à évaluer l'impact de la crise sanitaire en comparant les 2 périodes 2018-2019 et 2020-2021 pour le remboursement des psychotropes et pour chaque classe médicamenteuse, il apparaît que la moyenne hebdomadaire de dispensation des années sans la crise est significativement inférieure à la moyenne des années en cours de crise sanitaire (p -value entre <0,0001 et 0,003). Toutes les classes de psychotropes sont concernées excepté les psychostimulants. Ces résultats témoignent, avec en particulier l'augmentation du recours aux antidépresseurs et des anxiolytiques, un véritable mal être et une dégradation de la santé mentale chez les mineurs de la région ex-Limousin lors de la pandémie COVID-19.

Nous nous sommes également intéressés à la nature des prescriptions au sein de chaque classe de psychotropes. L'antipsychotique le plus prescrit, à près de 50% des patients, est la rispéridone. Ce constat est cohérent avec la prise en charge de courte durée de l'agressivité (dose faible, indication avec AMM). Il fait aussi partie des antipsychotiques envisagés en première intention dans les premiers épisodes psychotiques et pour ses propriétés anxiolytiques

(usages hors AMM). La cyamémazine est le deuxième antipsychotique le plus prescrit, mais il se distingue dans son indication puisqu'il est notamment utilisé dans l'agitation (indication de l'AMM) et dans l'aide à l'endormissement ou bien le traitement de l'anxiété (utilisation hors AMM). Il en est de même pour la loxapine dans cette dernière indication. Ainsi, ces deux molécules apparaissant en grand nombre dans le remboursement des antipsychotiques sont possiblement plus utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques que antipsychotiques. L'aripiprazole, troisième représentant des antipsychotiques, est le seul à présenter une indication dans le traitement de l'épisode maniaque du trouble bipolaire à partir de l'âge de 13 ans.

L'hydroxyzine constitue le premier anxiolytique dispensé chez les mineurs. Les benzodiazépines ne sont pas recommandées en raison du risque de dépendance, d'altération des facultés d'apprentissage et des effets paradoxaux de ces derniers.

Au sein des hypnotiques, la mélatonine est majoritairement prescrite. Nous noterons un recours ponctuel à l'utilisation des apparentés aux benzodiazépines (zopiclone et zolpidem) chez les mineurs. Cette pratique, du fait de l'importante iatrogénie de ces molécules, nous interroge. La possibilité d'un détournement de bénéficiaire dans le cadre de la présence d'une personne avec conduite addictive dans l'entourage du mineur reste possible ou bien une erreur dans le choix de l'ayant droit lors de la dispensation. Nous noterons toutefois l'absence de requête sur l'alimémazine.

Les antidépresseurs les plus fréquemment retrouvés par ordre décroissant de nombre de patients sont la sertraline, l'amitriptyline, la paroxétine, l'escitalopram et la fluoxétine. L'amitriptyline, antidépresseur imipraminique, présente une indication dans le traitement de l'énurésie de l'enfant de plus de 6 ans. Le recours à des antidépresseurs, non imipraminiques pour des tranches d'âge inférieures aux grand-enfants nous interroge. Dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés de l'enfant et de l'adolescent, l'antidépresseur de choix est la fluoxétine et constitue le seul à disposer d'une AMM (à partir de 8 ans). Or, nous le retrouvons en 5^{ème} position derrière notamment la sertraline. Nous pouvons suggérer 2 explications à la prédominance de la sertraline : son indication dès les années 2000 dans le trouble obsessionnel compulsif (AMM en pédiatrie pour les 6-17 ans) et le trouble anxieux (utilisation hors AMM). Nous relevons la part importante de remboursements liés à la paroxétine malgré qu'elle soit déconseillée chez les enfants et les adolescents.

Pour les psychostimulants, le méthylphénidate constitue l'unique traitement du Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH). Les autres molécules, anecdotiques, concernent la narcolepsie.

Les médicaments psychotropes sont des médicaments peu coûteux en particulier les formes *per os*. Le recours à ces médicaments pour de jeunes patients doit intervenir en dernière intention c'est-à-dire après échec de toutes les autres alternatives thérapeutiques disponibles dont les psychothérapies. Malgré tout, le montant des remboursements de ces médicaments chez les patients s'est élevé à plus de 700 000 euros sur 4 ans. Pour apprécier ce chiffre il faudrait le mettre en perspective avec le montant des dépenses de médicaments sur ce même territoire et sur la même période. L'étude détaillée des chiffres révèle une augmentation de +34,4% pour 2021. Cette augmentation est largement due aux hypnotiques dont la mélatonine

et diminue à +5,2% en les retirant. La classe thérapeutique des psychostimulants représente la part la plus importante dans ces dépenses. Elle s'explique par le coût du boitage 2 à 6 fois plus élevé que les autres psychotropes. De plus, pour la classe des antipsychotiques, nous observons une diminution des montants remboursés alors que le nombre de boîtes remboursées augmente. Ce phénomène s'explique par la diminution du prix unitaire des boîtes au cours des années notamment en lien avec les médicaments génériques.

Avec les tableaux 15 à 17, nous avons rapporté le nombre de mineurs ayant eu au moins un psychotrope remboursé à la population générale de ces mêmes mineurs de la région ex-Limousin. Nous observons sur la période d'étude une proportion de mineurs qui progresse depuis 1,7% en 2018 à 2,2% en 2022. Cette progression est significative lorsque nous comparons les années non-COVID aux années avec la crise sanitaire. Ceci signifie que la pandémie a bel et bien entraîné une augmentation du nombre de remboursements des psychotropes malgré la diminution de la population des mineurs sur la région ex-Limousin sur la période d'étude. Il faut aussi cependant noter la sous-estimation de cette proportion en raison du différentiel entre les effectifs du numérateur (0-17 ans) et du dénominateur (0-19 ans) en lien avec les tranches d'âges fixe de l'outil de l'INSEE.

III.4.4. Analyse de l'impact des périodes de confinement, couvre-feu et fermeture des lycées, collèges et écoles.

Nous avons cherché avec ce travail s'il y avait eu un impact direct des mesures de confinement, couvre-feu et fermeture des lieux d'enseignement sur la consommation des psychotropes chez les mineurs au travers des données de remboursement. L'analyse des courbes de remboursement (figures 57 et 58) montre que cela fut le cas au début du premier et du troisième confinement avec un pic de dispensation. Un troisième pic est à noter à la fin du second confinement. L'augmentation de la dispensation intervient ensuite progressivement et elle est proportionnelle à l'accumulation successive des mesures de restriction.

III.4.5. Analyse des prescriptions

Nous avons également profité de ce travail pour étudier les prescriptions de psychotropes chez les mineurs en fonction des caractéristiques des prescripteurs. La proportion ville/hôpital est de 57 versus 43%. Sans surprise, 80% des prescriptions libérales sont émises par la médecine générale. Puis, toujours dans le secteur libéral, la spécialité pédiatrie intervient en deuxième position pour les tranches d'âge 0-9ans et les psychiatres chez les 10-17 ans.

Finalement les psychiatres de l'enfant et de l'adolescent sont peu représentés :

- en libérale en raison d'une pénurie de pédopsychiatres,
- en milieu hospitalier, les prescriptions réalisées par un pédopsychiatre émanant par exemple d'un service de pédiatrie seront étiquetées « pédiatrie », tous les pédopsychiatres ne sont pas déclarés en tant que tel auprès du conseil de l'ordre

engendrant un numéro RPPS relié à la qualification de psychiatre et enfin, lorsque la ligne n'est pas identifiée elle le sera à « médecine générale » par défaut.

III.4.6. Impact de la catégorie socio-économique sur la prescription des psychotropes chez les patients mineurs

Le dernier point abordé dans ce travail est l'évaluation de l'impact du niveau social et économique sur les prescriptions de psychotropes auprès des mineurs.

Nous observons sur la région ex-Limousin que près de 24% des mineurs bénéficient de Complémentaire Santé Solidaire contre 6,9-7,4% dans la population générale en 2019-2021 au niveau national (64). Les foyers avec enfants sont identifiés pour être plus bénéficiaires de cette aide que les foyers sans enfants (54).

Nous retrouvons un taux d'enfants et d'adolescents, percevant un remboursement pour un psychotrope, plus élevé en Haute-Vienne et en Corrèze, ce qui concorde avec les valeurs retrouvées dans la population générale (55).

Concernant le taux en fonction de la classe thérapeutique, le plus élevé est retrouvé pour les antipsychotiques à hauteur de 40,4 à 46,5% en fonction des années. En 2017 une étude a été menée par O. Bonnot *et al.* dans la région Pays de la Loire (54). Lors de l'année de ce travail la CSS n'existait pas encore, anciennement CMU-C. Ils retrouvent 3,7% de bénéficiaires dans la population générale versus 35,9% dans leur population étudiée, enfants et adolescents percevant un remboursement pour un antipsychotique, soit un facteur 10 (différence significative $\chi^2 = 7875,1$, $p < 0,001$). Nous avons plutôt pris le parti de comparer ce taux au sein des antipsychotiques au taux de mineurs bénéficiaires (environ 24%). Le risque relatif calculé global sur les 4 années d'étude est de 1,5 (IC95% : 1,39-1,63). Ainsi, le recours aux antipsychotiques est différent en fonction de la catégorie socio-économique. Ce phénomène peut s'expliquer par l'accès moins aisé aux psychothérapies des mineurs issus des catégories socio-économiques défavorisées dans le cadre de la prise en charge des troubles psychotiques ou disruptifs.

A l'inverse, comme en témoigne les remboursements du méthylphénidate, des antidépresseurs et des anxiolytiques, le recours à ces classes médicamenteuses est moindre chez les bénéficiaires de la CSS avec des risques relatifs entre 0,72 et 0,88. Cela signifie que le dépistage et la prise en charge de pathologies telles que l'hyperactivité, l'anxiété et la dépression semblent plus aisés lorsque le mineur est issu d'un milieu plus favorisé. Est-ce en raison d'un défaut de diagnostic chez les patients plus précaires ou au contraire une sur-prescription chez les patients plus aisés ?

Ces résultats indiquent une iniquité d'accès aux soins et de prise en charge en fonction de la catégorie socio-économique dont est issu l'enfant ou l'adolescent. On notera toutefois, avec l'analyse par année, que la pandémie COVID n'a pas aggravé cette situation déjà préoccupante.

Conclusion

Ce travail intitulé « Impact de la crise sanitaire de la COVID-19 sur les prescriptions de psychotropes chez les enfants et les adolescents de la région ex-Limousin » présente l'étude des prescriptions des psychotropes dans cette population de 2018 à 2021 à partir des données de remboursement issues de l'Assurance Maladie. L'objectif est d'analyser l'impact à court terme de la pandémie sur la santé mentale des mineurs. Les prescriptions de 7949 patients de 2018 à 2021 ont été analysées.

La COVID-19 a entraîné une augmentation significative (Test Chi-2 $p < 0.0001$) de la consommation des psychotropes chez les mineurs témoignant d'une dégradation de leur santé mentale. L'augmentation du recours aux psychotropes a été continue et progressive tout au long de la pandémie. Tous les psychotropes sont concernés mais plus particulièrement les anxiolytiques et les antidépresseurs.

L'analyse descriptive des prescriptions révèle un recours important aux psychotropes hors AMM dans toutes les tranches d'âge en lien avec le faible nombre d'indications validées en pédiatrie. Les médecins prescripteurs sont hospitaliers pour 43% des prescriptions et libéraux pour 57% dont les médecins généralistes avec 80% des prescriptions.

Le montant remboursé estimé pour les psychotropes chez les mineurs de la région ex-Limousin de 2018 à 2021 s'est élevé à 700 000 euros.

Le lien entre la prescription des psychotropes et la catégorie socio-économique du patient a également été étudié. Les résultats montrent un risque augmenté d'un facteur 1,5 de recours aux antipsychotiques et diminué d'un facteur 0,72 pour les psychostimulants chez les bénéficiaires de la Complémentaire Santé Solidaire (CSS) révélant une iniquité de prise en charge. Nous noterons toutefois que la pandémie n'a pas aggravé ce constat.

L'analyse des données de l'Assurance Maladie a permis de répondre aux objectifs fixés pour cette thèse. Toutefois, il existe des limites à ce travail en lien notamment avec la méthode retenue. Ainsi, le paramétrage de la requête a induit l'absence de l'hypnotique alimémazine et du thymorégulateur valproate de sodium de la base de données sur laquelle repose ce travail. Il faut rappeler également que les données de remboursement constituent un reflet approximatif de la consommation car l'observance médicamenteuse est incertaine et les éventuelles pratiques de mésusage des médicaments au sein de l'entourage des mineurs sont occultées de même que la prise de médicaments non remboursés.

Des données non exploitées pourront faire l'objet d'investigations futures telle que l'étude des posologies prescrites, des durées de prescription et de la qualité de la continuité de la prise en charge au travers de la régularité de la dispensation pharmaceutique par patient.

Il serait également intéressant d'évaluer à distance le devenir de cette augmentation de consommation de psychotropes au regard de l'évolution de la pandémie et de la persistance des troubles dans le contexte d'une actualité anxiogène pour les mineurs avec notamment la menace écologique et la situation géopolitique mondiale.

La juste prescription des psychotropes chez les mineurs apparaît particulièrement complexe à mettre en œuvre en raison du faible nombre d'indications approuvées entraînant un recours fréquent à des prescriptions hors AMM comme en témoigne ce travail. La juste prescription implique également la nécessité d'une surveillance et un suivi particulier lié aux spécificités physiologiques du développement des enfants et des adolescents. La pénurie actuelle de pédopsychiatres, particulièrement aigüe dans la région ex-limousin, surajoute une difficulté. La place de la médecine générale et la formation des médecins apparaît centrale dans ce domaine. Le rôle du pharmacien de ville est également prépondérant. Il permet d'accompagner les enfants et adolescent et leur famille dans le bon usage des psychotropes et la bonne observance. La parution de recommandations de bon usage par les sociétés savantes telles que celles mis en ligne par la Société Française de Psychiatrie de l'Enfant et Adolescents et Disciplines Associées (SFPEADA) est essentielle. Des actions ciblées aussi bien auprès des professionnels ambulatoires que des patients et leur entourage pourront également être menées.

Références bibliographiques

1. Mahase E. Covid-19: First coronavirus was described in *The BMJ* in 1965. *BMJ*. 16 avr 2020;m1547.
2. Inserm. Coronavirus et Covid-19 Du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère [Internet]. 2021 mai 28. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
3. Organisation Mondiale de la Santé. Orientations pour la surveillance des variants du SARS-CoV-2 Orientations provisoires [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO_2019-nCoV_surveillance_variants
4. Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2) | Johns Hopkins ABX Guide [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19_SARS_CoV_2_refer=true
5. Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPJ, Greenhalgh T, Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? *BMJ*. 25 août 2020;m3223.
6. Institut Pasteur. MALADIE COVID-19 (NOUVEAU CORONAVIRUS) [Internet]. 2021 nov 29. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 5 mai 2020;172(9):577-82.
8. Covid long, symptômes prolongés du Covid-19 chez l'adulte | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/covid-19/symptomes-gestes-barrieres-cas-contact-et-isolement/covid-long-symptomes-prolonges-du-covid-19/covid-long-symptomes-prolonges-covid-19>
9. Carrat F, Fignon J, Henny J, Desenclos JC, Kab S, de Lamballerie X, et al. Evidence of early circulation of SARS-CoV-2 in France: findings from the population-based "CONSTANCES" cohort. *Eur J Epidemiol*. févr 2021;36(2):219-22.
10. Info Coronavirus Covid-19 - « Pass sanitaire » | Gouvernement.fr [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/pass-sanitaire>
11. Le « pass vaccinal », mode d'emploi | Gouvernement.fr [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/le-pass-vaccinal-mode-d-emploi>
12. Les actions du Gouvernement [Internet]. 2021 mai. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/les-actions-du-gouvernement>
13. Gouvernement français. Nombre quotidien de nouveaux patients hospitalisés atteints de la COVID-19 (moyenne sur 7 jours). [Internet]. 2022 janv. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees#vue_d_ensemble_-_nombre_moyen_de_nouvelles_hospitalisations_quotidiennes
14. Gouvernement français. Nombre de personnes actuellement en soins critiques. [Internet]. 2022 janv. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees#situation_hospitaliere_-_nombre_de_personnes_actuellement_en_soins_critiques
15. Adresse aux Français, 16 mars 2020 [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/03/16/adresse-aux-francais-covid19>
16. Arrêté du 14 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus covid-19 - Légifrance [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041722917/>
17. Adresse aux Français, 14 juin 2020 [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/06/14/adresse-aux-francais-14-juin-2020>

18. Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Med Public Health Prep.* févr 2013;7(1):105-10.
19. Gindt M, Fernandez A, Battista M, Askenazy F. Conséquences psychiatriques de la pandémie de la Covid 19 chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* mai 2021;69(3):115-20.
20. C Fong V, Iarocci G. Child and Family Outcomes Following Pandemics: A Systematic Review and Recommendations on COVID-19 Policies. *J Pediatr Psychol.* 1 nov 2020;45(10):1124-43.
21. Adibelli D, Sümen A. The effect of the coronavirus (COVID-19) pandemic on health-related quality of life in children. *Child Youth Serv Rev.* déc 2020;119:105595.
22. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *J Pediatr.* juin 2020;221:264-266.e1.
23. Zhou SJ, Zhang LG, Wang LL, Guo ZC, Wang JQ, Chen JC, et al. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* juin 2020;29(6):749-58.
24. Duan L, Shao X, Wang Y, Huang Y, Miao J, Yang X, et al. An investigation of mental health status of children and adolescents in china during the outbreak of COVID-19. *J Affect Disord.* 1 oct 2020;275:112-8.
25. Ghosh R, Dubey MJ, Chatterjee S, Dubey S. Impact of COVID -19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatr.* juin 2020;72(3):226-35.
26. Jones SE, Ethier KA, Hertz M, DeGue S, Le VD, Thornton J, et al. Mental Health, Suicidality, and Connectedness Among High School Students During the COVID-19 Pandemic — Adolescent Behaviors and Experiences Survey, United States, January–June 2021. *MMWR Suppl.* 1 avr 2022;71(3):16-21.
27. Chinese Society of Child & Adolescent Psychiatry, Cui Y, Li Y, Zheng Y. Mental health services for children in China during the COVID-19 pandemic: results of an expert-based national survey among child and adolescent psychiatric hospitals. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* juin 2020;29(6):743-8.
28. Russell BS, Hutchison M, Tambling R, Tomkunas AJ, Horton AL. Initial Challenges of Caregiving During COVID-19: Caregiver Burden, Mental Health, and the Parent-Child Relationship. *Child Psychiatry Hum Dev.* oct 2020;51(5):671-82.
29. Courtney D, Watson P, Battaglia M, Mulsant BH, Szatmari P. COVID-19 Impacts on Child and Youth Anxiety and Depression: Challenges and Opportunities. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* oct 2020;65(10):688-91.
30. Imran N, Aamer I, Sharif MI, Bodla ZH, Naveed S. Psychological burden of quarantine in children and adolescents: A rapid systematic review and proposed solutions. *Pak J Med Sci.* août 2020;36(5):1106-16.
31. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* nov 2020;59(11):1218-1239.e3.
32. Pereda N, Díaz-Faes DA. Family violence against children in the wake of COVID-19 pandemic: a review of current perspectives and risk factors. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2020;14:40.
33. COVID19 et maladies psychiatriques : les CMP restent ouverts [Internet]. [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24593-covid-19-et-maladies-psychiatriques-les-cmp-restent-ouverts.html>
34. Josephine Elia. Troubles dépressifs chez l'enfant et l'adolescent [Internet]. LE MANUEL MSD; 2021. Disponible sur:

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/troubles-psychiatriques-chez-l-enfant-et-l-adolescent/troubles-dépressifs-chez-enfant-et-adolescent>

35. Vidal. Dépression chez l'enfant et l'adolescent. In 2019. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/depression-enfant-adolescent/sources-references.html>
36. Site d'aide à la prescription pharmacologique - Dépression [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://pharmacologie.sfpeada.fr/trouble/4/1>
37. Driot D, Nguyen-Soenen J, Costes M, Pomier M, Birebent J, Oustric S, et al. Prise en charge de la dépression de l'enfant et l'adolescent en soins premiers : une métarevue systématique de la littérature. *L'Encéphale*. févr 2020;46(1):41-54.
38. Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, et al. Switching to Another SSRI or to Venlafaxine With or Without Cognitive Behavioral Therapy for Adolescents With SSRI-Resistant Depression: The TORDIA Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 27 févr 2008;299(8):901.
39. ANSM. Utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent [Internet]. 2004 [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Utilisation-des-antidépresseurs-chez-l-enfant-et-l-adolescent>
40. Pitts BH. Prescribing Antidepressants for Adolescents With Major Depression. *Pediatrics*. 1 sept 2017;140(3):e20172108A.
41. Hazell P, Mirzaie M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. Cochrane Common Mental Disorders Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 18 juin 2013 [cité 1 juin 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002317.pub2>
42. Caldwell PH, Sureshkumar P, Wong WC. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. Cochrane Incontinence Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20 janv 2016 [cité 1 juin 2022];2016(1). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002117.pub2>
43. Résumé des caractères du produit- BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS- ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
44. Site d'aide à la prescription pharmacologique - Troubles bipolaires [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://pharmacologie.sfpeada.fr/trouble/1/1>
45. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mars 2018;20(2):97-170.
46. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists. BIPOLAR DISORDER THE NICE GUIDELINE ON THE ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF BIPOLAR DISORDER IN ADULTS, CHILDREN AND YOUNG PEOPLE IN PRIMARY AND SECONDARY CARE [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/evidence/full-guideline-pdf-4840895629>
47. E.2-Bipolar-FRENCH-2015.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: https://iacapap.org/_Resources/Persistent/342fb24f27facfcbd811af2e306f8de3bd74f953/E.2-Bipolar-FRENCH-2015.pdf
48. Les thymorégulateurs en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent | Cairn.info [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2018-6-page-500.htm>
49. Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, James A, Hollis C, Birchwood M, et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review

and meta-analysis. PloS One. 2015;10(2):e0117166.

50. psychotropes-2018.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://u2peanantes.files.wordpress.com/2018/02/psychotropes-2018.pdf>

51. Dumortier G, Welniarz B, Sauvebois C, Medjdoub H, Friche H, Siad N, et al. [Prescription of psychotropic drugs in paediatrics: approved indications and therapeutic perspectives]. L'Encephale. août 2005;31(4 Pt 1):477-89.

52. Locher C, Koechlin H, Zion SR, Werner C, Pine DS, Kirsch I, et al. Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 1 oct 2017;74(10):1011.

53. Site d'aide à la prescription pharmacologique - Troubles anxieux-benzodiazépines [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://pharmacologie.sfpeada.fr/trouble/7/5>

54. Bonnot O, Dufresne M, Herrera P, Michaud E, Pivette J, Chaslerie A, et al. Influence of socioeconomic status on antipsychotic prescriptions among youth in France. BMC Psychiatry. déc 2017;17(1):82.

55. La complémentaire santé solidaire (CSS) [Internet]. 2021 [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-09/Fiche%2035%20-%20La%20compl%C3%A9mentaire%20sant%C3%A9%20solidaire%20%28CSS%29.pdf>

56. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. Rev Epidemiol Sante Publique. oct 2017;65 Suppl 4:S149-67.

57. OMS-ATC principe et structure [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/

58. Codification et traçabilité des médicaments- ANSM [Internet]. 2021 [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/codification-et-tracabilite-des-medicaments>

59. Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041774033?fonds=JORF&page=1&pageSize=10&query=slenyto&searchField=ALL&searchType=ALL&tab_selection=all&typePublication=DEFAULT

60. INSEE- Statistiques et études [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques?taille=100&debut=100&idprec=5650720&theme=0>

61. INSEE- Pyramide des âges : projections de population 2050 - Régions et départements Séries de 2013 à 2050 [Internet]. 2017 [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2418126>

62. efxmmw5.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxmmw5.pdf>

63. epi-phare_rapport_6_medicaments_covid_20210527.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/05/epi-phare_rapport_6_medicaments_covid_20210527.pdf

64. Synthèse du Rapport annuel de la complémentaire santé solidaire pour 2021.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.complementaire-sante-solidaire.gouv.fr/fichier-utilisateur/fichiers/Synth%C3%A8se%20du%20Rapport%20annuel%20de%20la%20compl%C3%A9mentaire%20sant%C3%A9%20solidaire%20pour%202021.pdf>

Annexes

Annexe 1. Convention de collaboration avec l'assurance maladie	112
Annexe 2. : Poster résumé du traitement pharmacologique des pathologies psychiatriques des mineurs proposés par la Société Française de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent et Disciplines Associées.	116
Annexe 3. Codification et définition des critères de la base de données	125
Annexe 4. Estimation de la population par département avec l'outil de l'INSEE.....	127
Annexe 5. Nature des psychotropes en nombre de lignes remboursées, par années (a) et de 2018 à 2021 (b)	129

Annexe 1. Convention de collaboration avec l'Assurance Maladie

Convention de collaboration

Entre :

La Direction Régionale du Service Médical d'Aquitaine
80, avenue de la Jallère
33028 BORDEAUX CEDEX

Représentée par le Directeur Régional de la DRSM Nouvelle-Aquitaine :
Madame le Docteur Nadine Agosti ;

Ci-après désignée « la DRSM »

Et :

Le Centre Hospitalier ESQUIROL
15 Rue du Dr Raymond Marcland
87000 LIMOGES

Représenté par :
Le Dr Laurence SCHADLER
Pharmacienne, Praticien Hospitalier
Responsable de la Pharmacie à Usage Intérieur

Ci-après désigné « Le CH ESQUIROL »

ARTICLE I - OBJET DE LA CONVENTION

La DRSM s'engage à fournir les dénombrements dont la liste figure à l'annexe 1 des présentes, à partir de son système d'information, et à les transmettre à la personne habilitée désignée par le CH ESQUIROL à l'article II, aux fins d'une thèse de doctorat en médecine dont le sujet est « Impact de la crise sanitaire de la Covid-19 sur les prescriptions de psychotropes chez les mineurs dans la population ex-Limousin »

ARTICLE II - MODALITES DE REALISATION DE LA COLLABORATION

Type de données transmises par la DRSM

Ce sont des données issues du système d'information de l'assurance maladie figurant à l'annexe 1 des présentes.

Personnel habilité

Les personnes habilitées à effectuer les requêtes sur le système d'information de l'assurance maladie sont désignées nominativement au sein de la Direction Régionale du service médical conformément à l'autorisation de la CNIL pour ledit système d'information de l'assurance maladie. En accord avec le CH ESQUIROL, la personne qui reçoit les données issues du système d'information de l'assurance maladie est M. Jérémy COUTURAS, Interne en Médecine. Si le correspondant nommé désigné ici devait changer, le CH ESQUIROL devra en avvertir la DRSM préalablement à toute livraison d'information par la DRSM.

Transmission des informations

Les données issues du système d'information de l'assurance maladie sont communiquées à M. Jérémy COUTURAS sous forme de données anonymes agrégées.

CNIL

Le CH ESQUIROL fait siennes les formalités nécessaires au regard de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, dans le cadre du Règlement Général de Protection des Données (RGPD) entré en vigueur le 25 mai 2018.

Analyse des données

L'exploitation et l'analyse des données sont réalisées par la personne habilitée désignée par le CH ESQUIROL à l'article II.

ARTICLE III - DUREE DE LA CONVENTION

La présente convention débute à la date de signature figurant en dernière page.

La convention se termine à la date de transmission par la DRSM des données la concernant, au plus tard le 31/12/2022.

ARTICLE IV - PROPRIETE DES DONNEES-DIFFUSION DES RESULTATS

Les données obtenues par les requêtes restent la propriété de la DRSM et ne sont pas communiquées à d'autres entités juridiques que la personne habilitée par le CH ESQUIROL et désignée à l'article II. La DRSM détient donc tous les droits de propriété sur les données fournies.

le CH ESQUIROL détient quant à lui tous les droits de propriété sur les résultats du traitement des données fournies par la DRSM dès lors que ce traitement est réalisé par le CH ESQUIROL.

Aucun audit de la base de données obtenue par les requêtes effectuées par la DRSM ne peut être réalisé par un tiers.

Les publications et rapports du CH ESQUIROL contenant les résultats de l'exploitation des données obtenues par les requêtes réalisées par la DRSM devront être communiqués à la DRSM avant leur diffusion.

Si la DRSM le juge pertinent, la publication externe sera conjointe.

La DRSM disposera d'un mois pour faire part de ses remarques éventuelles sur leur contenu au correspondant désigné à l'article II. Passé ce délai et faute de réponse, l'approbation de la DRSM sera réputée acquise.

L'ensemble des prescriptions de cet article s'applique au-delà de la durée de la convention, telle qu'elle est définie à l'article III.

ARTICLE V - RESILIATION

Dans le cas où l'une des parties ne respecte pas ses obligations telles que définies par la présente convention, la partie lésée peut mettre en demeure, au moyen d'une lettre recommandée avec accusé de réception, la partie défaillante de s'exécuter.

Fait à Bordeaux, en deux exemplaires originaux le 09/08/2021

La Direction Régionale du Service Médical
de l'Assurance Maladie de Nouvelle-Aquitaine



Le Directeur Régional
Docteur Nadine Agosti

Le CH ESQUIROL



Le Directeur
François Jérôme Aubert

ANNEXE 1

Données extraites et transmises par la DRSM

Objectif de la thèse : Impact de la crise sanitaire de la Covid-19 sur les prescriptions de psychotropes chez les mineurs dans la population ex-Limousin ?

L'extraction sera faite sur les données inter-régimes du SNDS.

La requête concerne les remboursements des médicaments des classes ATC suivantes pour les patients mineurs sur les 3 départements (Haute Vienne, Creuse et Corrèze) sur les années 2018-2019-2020 :

- N05A : antipsychotiques
- N05B : anxiolytiques
- N05C : hypnotiques et sédatifs
- N06A : antidépresseurs
- N06B : psychostimulants

Le tableau de sortie comprendra :

- Identifiant anonyme du patient
- Age (année de naissance)
- Sexe
- Département de résidence
- Bénéfice de la CMU/CSS
- Trimestre de prescription (NB : si le nombre de cas est <10 cette ventilation sera portée au semestre afin de ne pas obtenir de données indirectement nominatives)
- Classe ATC
- Code ATC entier
- Code CIP ou DDJ
- Nombre de boîtes
- Base de remboursement
- Type de prescripteur (Généraliste/Spécialiste/Hospitalier)

Annexe 2. : Poster résumé du traitement pharmacologique des pathologies psychiatriques des mineurs proposés par la Société Française de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent et Disciplines Associées.



Prescriptions et surveillance des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent: Quelques idées claires

La prescription d'antidépresseurs en France concerne 23 à 29% des prescriptions de psychotropes chez l'enfant et l'adolescent [1].

DCI	Classe	Indications en France	Age	Posologies			
				Début	Pulser	Efficace	Max
Fluoxétine (Prozac®)	ISRS	Episode Dépressif Majeur modéré à sévère	≥ 8 ans	10 mg/j	10 mg	20 mg/j	60 mg/j
Sertraline (Zoloft®)	ISRS	Trouble Obsessionnel-Compulsif	≥ 6 ans	25 mg/j	12,5-25 mg	50 mg/j	200 mg/j
Fluvoxamine (Flvoxal®)	ISRS	Trouble Obsessionnel-Compulsif	≥ 8 ans	25 mg/j	25-50 mg	50-100 mg/j	200 mg/j
Clomipramine (Anafranil®)	A3C	Trouble Obsessionnel-Compulsif	≥ 10 ans	25 mg/j	25-50 mg	75-150 mg/j	250 mg/j
Imipramine (Tofranil®)	A3C	Enurésie	≥ 6 ans	10 mg/j	10 mg	10-30 mg/j	50 mg/j
Amitryptiline (Laroxyl®)	A3C	Enurésie	≥ 6 ans	10 mg/j	10 mg	10-30 mg/j	50 mg/j

• La paroxétine, le citalopram, le milnacipran et la miansérine sont formellement contre-indiqués avant 15 ans. La venlafaxine et le levomilnacipran avant 18 ans car balance-risque plus défavorable dans les études [2]
 • La clomipramine est aussi indiquée dans l'enurésie à une posologie entre 10-30 mg/j
 • Pas d'AMM en France des ISRS dans le trouble anxieux de l'enfant et l'adolescent même si des études montrent un bénéfice

INDICATION DANS L'EDM ET SURVEILLANCE

Evaluation clinique détaillée sur période suffisamment longue
 Histoire naturelle
 Comorbidité (trouble anxieux, abus de substance,...)
 Antécédent de bipolarité, symptômes psychotiques
 Environnement familial et contexte social
 Stress psychosociaux y compris violence physique ou sexuelles
 Impact sur le développement de l'adolescent

Psychothérapie toujours en 1^{re} intention

Indication d'un antidépresseur
 EDM sévère
 EDM modéré avec comorbidité psychiatrique
 Echec d'une approche psychothérapeutique bien conduite

Choisir la molécule selon les données scientifiques actuelles
 Fluoxétine en 1^{re} intention
Consultations régulières : 1/sem. pendant 4 sem., puis 1/2 sem. pendant 4 sem., puis à 12 sem. +/- évaluation téléphonique [3]
Surveillance de l'efficacité symptomatique, fonctionnelle et de la tolérance

Amélioration à 6-8 semaines?

Non
 S'assurer de l'observance
Augmenter à la dose maximum tolérée, si max considérer changement de traitement
Potentiaiser avec un autre traitement pharmacologique ou physique
 Réexaminer et **soutenir le travail psychothérapeutique**
Rechercher comorbidités (abus de substance, symptômes hypomaniaques), facteur environnementaux persistants

Oui

Continuer le traitement 6-12 mois après la résolution des symptômes avec surveillance mensuelle
 Continuer le suivi 6 à 12 mois (24 mois si récurrence) après la résolution des symptômes avec surveillance régulière
Risque de rechute maximum entre 8 et 12 semaines après arrêt du traitement

EFFICACITE

- Le % réponse au ISRS est de 47-69% dans l'EDM vs. 33-57% pour le placebo [3]
 - La fluoxétine est le traitement qui a le plus montré son efficacité en population pédiatrique [4]
 - Nombre de sujet à traiter avec un ISRS pour avoir un patient en rémission complète [5,6]
- 3 patients avec TOC

6 patients avec trouble anxieux

10 patients avec EDM
- Réponse = 50% de ↓ aux scores initiaux HAM-D. Rémission complète = CDRS < 29, MADRS < 12, HAM-D < 7

TOLERANCE

Type	Description	Fréq	Note/CAT
Trouble gastro-intestinaux	<ul style="list-style-type: none"> Nausées Vomissement Douleur abdominale Hyporexie Changement de poids Hypersudation 	++++	↑ sérotonine au niveau des cellules entérochromaffines dans le système nerveux entérique Traitement symptomatique, disparaît généralement avec le maintien de la dose
Symptômes neurovégétatifs	<ul style="list-style-type: none"> Rash cutané Bouffées de chaleur Trouble sexuel Douleur Tremblements 	+++	Traitement symptomatique, disparaît généralement avec le maintien de la dose
Syndrome d'activation comportementale et virage maniaque	<ul style="list-style-type: none"> Insomnie Hyperactivité Akathisie Irritabilité Labilité émotionnelle Agitation Agressivité Virage maniaque ou hypomaniaque 	++	4 facteurs de risque à rechercher: ① trouble bipolaire ② antécédent de TS ③ précédents exposition au antidépresseur ④ antécédents familiaux de troubles psychiatriques non thyroïdiens. Peut survenir de quelques jours après l'introduction à 8 semaines après, risque max à 21 jours [7] Selon la situation: discuter diminution ou arrêt de l'ISRS. Rediscuter le diagnostic et surveiller risque vers bipolarité
Conduites suicidaires	<ul style="list-style-type: none"> Idees suicidaires Comportement auto-agressifs 	++	Risque faible mais bien établi: 2 fois plus de conduites suicidaire avec ISRS (4%) que sous placebo (2%) et aucune TS complètes rapportées dans les études cliniques. Risque plus élevé dans les indications d'EDM et pour certaines molécules (venlafaxine, paroxétine) Selon la situation: discuter diminution ou arrêt de l'ISRS. Surveillance très régulière pendant 3 sem.
Autres	<ul style="list-style-type: none"> Tics Epistaxis Syndrome sérotoninergique Hyponatremie Abaissement du seuil épileptogène 	+	Lié aux effets de ↑ sérotonine au niveau intra plaquettaire, sur les noyaux gris centraux

• ISRS globalement bien toléré: 4-10 patients traités pour un patient avec effets indésirable
 • Pas de bilan pré-thérapeutique, ni de surveillance biologique (si nécessaire bilan hépatique et ionogramme)
 • Seule contre indication absolue: association avec IMAO
 • Interaction de la fluoxétine avec cyclochrome P450
 • Risque de rebond à l'arrêt pour tous les ISRS sauf la fluoxétine (½ vie 4-6 jours)
 • Effets indésirables surtout à l'introduction du traitement, lors du changement de dose (↑ ou ↓) ou au moment du sevrage

CONCLUSION

- Les antidépresseurs ne sont jamais un traitement de 1^{re} intention chez l'enfant et l'adolescent.
- La balance bénéfice/risque varie selon les indications: faible à modérée pour la dépression, mais plus élevée dans l'anxiété et le TOC (pas de données sur les troubles dépressifs chroniques comme le trouble dépressif persistant et le trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle).
- Quand un traitement est prescrit, les ISRS sont toujours à privilégier. En particulier la fluoxétine est le traitement dont le rapport bénéfice/risque est le plus favorable dans la dépression.
- Le risque suicidaire concerne 1 jeune traité par ISRS sur 100. Ce risque est surtout élevé dans les 3 semaines qui suivent l'introduction, alors que la réduction du risque suicidaire sous ISRS apparaît généralement après un mois de traitement [8]. Une surveillance rapprochée est nécessaire à l'instauration de traitement [2,3].

References: [1] Acquaviva et al. (2012). Neurops Enf Ado. 60(1):77-85, [2] recommandation AFSSAPS 2005, [3] Cheung et al. GLAD-PC II guidelines (2018) Pediatrics. 41(3):e20174081, [4] Benarus et al. (2017) EMC Psy 37-209-A-30, [5] Bridge et al. (2005) Ann Med. 37(6): 404-12, [6] Zhou et al. (2015) BMJ Open 5:e007768, [7] Park et al. (2014) Clin Neuropharmacol. 37:177-85, [8] Hall et al. (2006) Aust N Z J Psychiatry. 40:941-50.

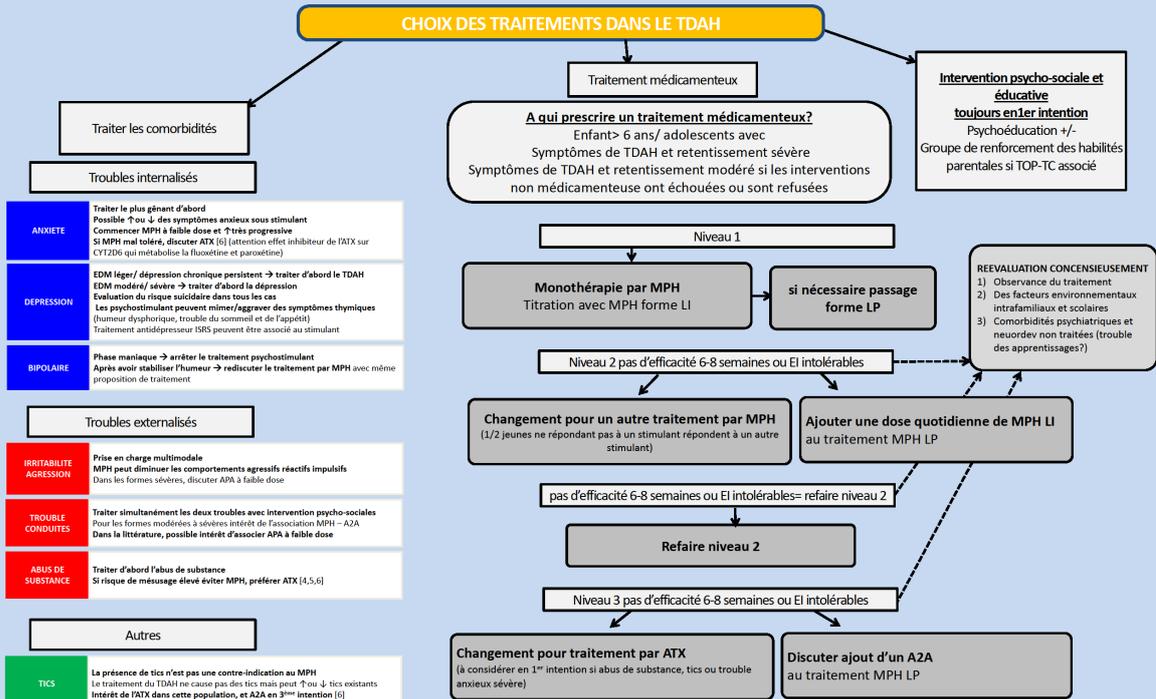
Fiche rédigée par Xavier Benarus. Service de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent CHU Amiens-Picardie



Pharmacologie du trouble déficit de l'attention avec hyperactivité: Quelques idées claires

Nom	Classe	Pharmacocinétique	Dose d'introduction	Titration	Dose maximale	Doses disponibles
RITALINE LI*	MPH 100% LI/0% LP	Pic: 20-60 min Efficace 1-4 h	5 mg matin /midi (0.3 mg/kg/j)	x 2 doses initiales tous les 3-7 jours	60 mg/j (1.2 mg/kg/j)*	5, 10, 20 mg
RITALINE LP*	MPH 0% LI/100% LP	Pic: 20-60 min Efficace 6-8 h	20 mg	x 2 doses initiales tous les 3-7 jours	60 mg/j (1.2 mg/kg/j)	20, 30, 40 mg
QUASYM LP*	MPH 30% LI/ 70% LP	Pic: 1-2 heure Efficace: 8-10h	20 mg	x 2 doses initiales tous les 3-7 jours	60 mg/j (1.2 mg/kg/j)	10, 20, 30 mg
CONCERTA LP*	MPH 22% LI/78% LP	Pic: 20-60 min Efficace: 10-12 h	18 mg	↑ 18 mg tous les 3-7 jours	54 mg (<13 ans) 72 mg (≥13 ans)	18, 36, 54 mg
MEDIKINET*	MPH 50% LI/50% LP	Pic: 20-60 min Efficace: 8-10 h	5-10 mg	x 2 doses initiales tous les 3-7 jours	60 mg/j (1.2 mg/kg/j)	5, 10, 20, 30, 40 mg
STRATTERA*	ATX	Pic: 1-2 semaines Efficace 10-12h	0.5 mg/kg/j matin 4 jours	1 mg/kg/j 4 jours puis 1.2 mg/kg/j	100 mg/j (1.4 mg/kg/j)	10, 18, 25, 40, 60, 80, 100mg
GUANFACINE*	A2A	Pic: 1-2 semaines Efficace 10-12h	1 mg/j	1 mg/j toutes les semaines	4 mg/j (0.17 mg/kg/j)	1, 2, 3, 4 mg
CLONIDINE*	A2A	Pic: 1-2 semaines Efficace 10-12h	0.1 mg/j	0.1 mg/j toutes les semaines	0.4 mg/j	0.1, 0.2 mg
VYVANSE*	DEX	Pic: 60 min Efficace 10-12h	20 mg		70 mg	20, 30, 40, 50, 60, 70 mg

MPH= Méthylphénidate, LI= Libération immédiate, LP= Libération prolongée, ATX= Atomoxétine, A2A= α-2 agoniste, DEX= Desamphétamine. En gris les produits évoquent dans les recommandations internationales mais sans AMM en France * Valeurs données sont celles de l'AMM mais certains recommandations évoquent une dose maximale chez l'enfant à 80 mg et 100 mg chez l'adolescent allant jusqu'à 2 mg/kg/j [4,6]



Pays	Recommandations les plus récentes	Traitements approuvés
France	HAS 2014	MPH
Grande-Bretagne	NICE 2018 [5]	MPH, DEX
US	AAP 2010 (complète reco de 2000) [4]	MPH, DEX, ATX, A2A
Canada	CADDRA 2011	MPH, DEX, ATX, A2A
Australie	RACP 2009 [6]	MPH, DEX

RACP: The Royal Australian College of Physicians, AAP: American Academy of Pediatrics

REMARQUES SUR LES TRAITEMENTS PSYCHOSTIMULANTS

EFFICACITÉ DU MPH

- Taille d'effet: 1.0 pour MPH vs. 0.7 pour ATX et 0.7 pour monothérapie A2A [1]
- Nombre de sujet à traiter pour obtenir un cas de rémission complète = 2-5 quelque soit la forme de MPH
- Facteur de modulation de la réponse au MPH:
 - Sévérité du TDAH
 - QI limite
 - Présence de symptômes dépressifs chez les parents
 - Comorbidité avec un trouble anxieux

FACTEURS INFLUENÇANT LE CHOIX DU TRAITEMENT

- Troubles comorbidés psychiatriques, neurodéveloppementaux et somatiques
- Profil d'effets indésirables
- Problèmes éventuels liés à la compliance ou aux prises multiples
- Risque de détournement ou d'abus du MPH
- Préférence de l'enfant et de sa famille

ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE

- Pas d'association MPH LP/ MPH LP ni MPH LP/ATX
- Pas d'indication des APA pour traiter les symptômes du TDAH

DUREE DE TRAITEMENT

- Réévaluer annuellement [2,5,6]
- Intérêt de « vacance thérapeutique » pour réévaluer le bénéfice et limiter les effets indésirables [2,3]

[1] Newcorn J et al. Am J Psychiatry. 2008;165(6):721-730. [2] Parker C. Progress in Neurology and Psychiatry July/August 2013. [3] Martins S et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004; 14:195-206. [4] Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Pediatrics. 2011 Nov;128(5):1007-22. [5] National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline 72. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults [6] RACP. The Royal Australasian College of Physicians. Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). June 2009

Fiche rédigée par Xavier Benarous. Service de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent CHU Amiens-Picardie

Olivier Bonnot

Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU de Nantes, Université de Nantes. olivier.bonnot@chu-nantes.fr & u2pea.free.fr

Les troubles psychiatriques invalidants ont une prévalence proche de 20 % chez l'enfant et l'adolescent (E&A) [1]. Comme les autres psychotropes, les antipsychotiques (AP) ont vu ces dernières années leurs indications s'élargir et dépasser leur cadre initial des psychoses non affectives. Comme en pédiatrie ces prescriptions sont majoritairement hors AMM. Ce poster présente une vision synthétique de ce qu'il faut savoir avant de prescrire un AP chez les E&A basé sur la littérature récente [2].

SCHIZOPHRÉNIE À DÉBUT PRÉCOCE (<18 ANS) = 0.2 % DE LA POPULATION GÉNÉRALE [3]

Plus de 30 études contrôlées ont été publiées regroupant plus de 2 000 patients, halopéridol est le traitement AP1G le plus étudié, vs placebo et vs divers AP2G. L'aripiprazole et la quétiapine sont les AP2G les plus étudiés en nb de patients, la rispéridone et l'olanzapine en nb d'études. Tous les AP ont montré une efficacité supérieure au placebo sur Clinical Global Impression ou PANNS/BPRS. Les comparaisons entre divers AP2G ne montrent pas de différences majeures entre eux. Les comparaisons AP1G vs AP2G (5 études) montrent des efficacités similaires.

SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Six études contrôlées, pour un total de 200 patients ont été publiées. Le pimozide, AP1G traitement classique du SGT a été jugé plus efficace que l'halopéridol dans toutes les études sauf une spécifiquement sur les tics. Risperidone et ziprazidone* ont été trouvées efficaces vs placebo dans deux études.

HYPERACTIVITÉ ET AGITATION

Huit études contrôlées, pour un total de 700 patients ont été publiées. Toutes les études, sauf une pour la quétiapine, concernent la rispéridone. L'hyperactivité est présente chez les patients avec souvent une comorbidité de type état-limite. La rispéridone est efficace vs placebo sur les aspects comportementaux.

« AGRESSIVITÉ »

Cinq études contrôlées, pour un total de 180 patients ont été publiées. Elles incluent des patients présentant toutes sortes de psychoses y compris autistiques. La rispéridone a montré une certaine efficacité vs placebo et l'aripiprazole, l'olanzapine ou la rispéridone n'ont pas montré de différence d'efficacité entre elles.

* Ziprazidone n'est pas commercialisée en France

TROUBLES BIPOLAIRE = 1 % DE LA POPULATION GÉNÉRALE ADOLESCENTE, RARE CHEZ L'ENFANT [4]

Son dg est délicat en population pédiatrique et on doit utiliser le phénotype étroit (critère du NICE). On retrouve 11 études contrôlées regroupant environ 1 300 patients. La rispéridone, la quétiapine, l'aripiprazole et dans une moindre mesure la ziprazidone* ont montré leur efficacité par rapport au placebo et à l'olanzapine. L'efficacité est significative sur la Young Mania Rating Scale mais pas sur la Children Depression Rating Scale. Les AP sont le traitement de référence du trouble bipolaire adolescent.

TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Onze études contrôlées, pour un total de 400 patients ont été publiées. Deux études comparent l'halopéridol à la rispéridone et l'olanzapine avec un léger avantage au AP2G pour l'agressivité et la violence. L'aripiprazole à dose élevée a montré son efficacité sur la dimension de retrait et d'irritabilité ou de stéréotypies dans deux études. La rispéridone, dans 6 études (3 avec retard mental associé), montrant des améliorations comportementales et des interactions.

DÉFICIENCE INTELLECTUELLE

Onze études contrôlées, pour un total de 1150 patients ont été publiées. Elles concernent exclusivement la rispéridone et sont majoritairement des études ouvertes. Mais deux d'entre elles, contrôlées, montrent une efficacité supérieure au placebo sur l'agressivité et le comportement en général.

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Six études contrôlées, pour un total de 200 patients ont été publiées. Le pimozide, AP1G traitement classique du SGT a été jugé plus efficace que l'halopéridol dans toutes les études sauf une spécifiquement sur les tics. Risperidone et Ziprazidone* ont été trouvées efficaces vs placebo dans deux études.

DCI	Indication thérapeutique et posologies en France : Schizophrénie // Troubles Bipolaires // Troubles graves du comportement // autres	âge
Amisulpride	Schizophrénie : n'est pas recommandée de la puberté jusqu'à l'âge de 18 ans et contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans.	
Aripiprazole	Schizophrénie (10 mg une fois/jour). Troubles bipolaires : épisodes maniaques modérés à sévères des TB I jusqu'à 12 semaines (10 mg une fois/jour).	15 ans 13 ans
Asénaline	La sécurité et l'efficacité de l'asénaline chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.	
Chlorpromazine	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (1 à 5 mg/kg/jour).	6 ans
Lozapine	Schizophrénie résistante aux traitements (200 à 450 mg/jour en prises fractionnées).	16 ans
Cyaméazine	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (1 à 4 mg/kg/jour).	3 ans
Halopéridol	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (0,02 à 0,2 mg/kg/jour). Chorées (mouvements anormaux) et maladie des tics de Gilles de la Tourette (0,02 à 0,2 mg/kg/jour).	3 ans
Lévomépromazine	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (0,5 à 2 mg/kg/jour).	3 ans
Loxapine	États psychotiques aigus et états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïques, psychoses hallucinatoires chroniques à la posologie de 75 à 200 mg/jour). États d'agitation, d'agressivité, et anxieux associés à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité : entre 50 et 300 mg/jour, répartis en 2 ou 3 injections. (solution injectable).	15 ans
Olanzapine	L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée.	
Pimozide	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (0,02 à 0,2 mg/kg/jour). Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette (0,02 à 0,2 mg/kg/jour).	6 ans 6 ans
Risperidone	Troubles des conduites avec un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental. <50kg : entre 0,25mg et 0,75mg une fois/jour. >50kg : entre 0,5mg et 1,5mg une fois/jour.	5 à 18 ans
Quétiapine	La quétiapine n'est pas recommandée < 18 ans.	
Sulpiride	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques (5 à 10 mg/kg).	6 ans
Tiapride	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (100 à 150mg/j). Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette (3 à 6 mg/kg/jour).	3 ans 3 ans

AMM DES PRINCIPAUX ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT EN FRANCE.
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php

	Début	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	9 mois	1 an
Taille, Poids et IMC	X	X	X	X	X	X	X
Tour de Taille (ombilic)	X	X	X	X	X	X	X
Tension Artérielle	X	X	X	X	X	X	X
Examen Neurologique	X	X	X	X	X	X	X
Glycémie à jeun (<=6.1 mmol/l)							
Insuline à jeun (<=100 µmol/l)							
Cholestérol total (<=5.2 mmol/l)							
HDL (<=1.05 mmol/l)							
LDL (<=3.35 mmol/l)							
Triglycérides (<=1.5 mmol/l)	X	X	X			X	
ASAT / ALAT	X	X	X	X		X	
Prolactine	X	X				X	
25OHD3	X						

Tableau de surveillance des effets indésirables des antipsychotiques adapté des recommandations canadiennes CAMESA [4]. Taille, Poids, IMC et Tension Artérielle sont en percentile et en rapport avec l'âge et le sexe (tableaux <http://u2pea.free.fr>).

Signes Neurologiques Induits	Description succincte	Traitement pharmacologique : toujours trouver la dose minimale efficace et envisager de remplacer le traitement AP par de la clozapine
Parkinsonisme	Tremblements, lenteur, symptômes unilatéraux	Anticholinergique, propranolol, clonazepam, amantadine ou mirtazapine
Dyskinésie	Mouvements anormaux, face et bouche répétitifs	Clonazepam ou tetrabénazine, voire lévétiracétam
Akathisie	Besoin de bouger sans arrêt	Tardive : peu de ttt efficace, tetrabénazine, réserpine ou lorazepam
Dystonie	Posture anormale du corps totale ou partielle	Tardive : Anticholinergique et si inefficace envisager toxine botulique voire stimulation cérébrale profonde. Aiguë : Diphéhydramine ou anticholinergique ou diazepam IV

Et aussi, dysarthrie, dysphonie, hypersalivée, crise oculogyre ou bradycinésie

Tableau de prise en charge des signes neurologiques induits adapté des recommandations canadiennes CAMESA [4]

Résumé des effets secondaires des APA rapportés dans des études contrôlées de courtes durées [5]	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Quétiapine	Risperidone	Ziprazidone*
Poids	+	++++	+++	+++	++	+/-
Glucose	+/-	?	+	+/-	++	0
Cholestérol	0	?	+++	+++	0	0
Triglycérides	0	+++	+++	+++	+/-	0
Prolactine	0	?	+++	+/-	+++	++
Sédation	++	++++	++	+	++	++
Syndrôme Extrapyramidal	+	0?	++	+/-	+	++++

* Ziprazidone n'est pas commercialisée en France

CONCLUSION

Les Antipsychotiques de seconde génération chez l'enfant et l'adolescent sont efficaces pour les troubles schizophréniques, les troubles bipolaires et le syndrome de Gilles de la Tourette; ils sont moins efficaces dans les comportements perturbateurs, à l'exception peut-être de la dimension d'agressivité. En population pédiatrique, les effets indésirables ont un profil différent de ce que l'on connaît chez l'adulte et sont à surveiller avec vigilance.

Références : [1] Loranger, A. W. (1990). Arch Gen Psychiatry 47(7): 672-675. [2] Merikangas KR et al. (2010). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 49(10):980-9. [3] Cohen D, et al. J Clinical Psychopharmacol. 32(3): 1309-1316. [4] Pringsheim, T. et al. (2012). Paediatr Child Health Suppl 8:218-218. [5] Bonnot O, et al. (2011). Neuropsychiatr. 50(1): 12-19. [6] Van Meter et al. (2012). Clinical Psychol Review. 32(4): 229-243.

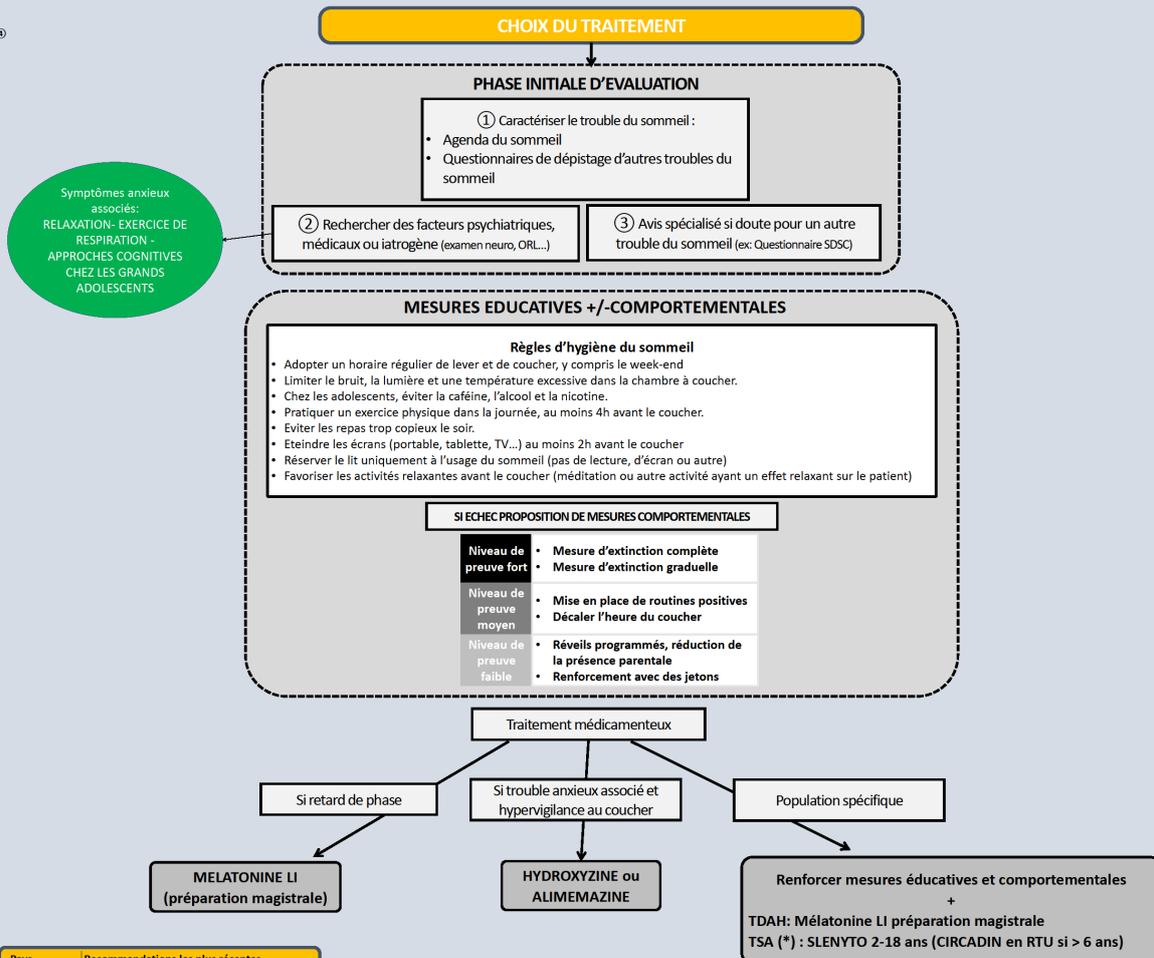


Pharmacologie du trouble du sommeil de l'enfant et de l'adolescent : Quelques idées claires

Nom	Classe	AMM	Dose d'introduction	Titration
Mélatonine LP forme pédiatrique (SLENYTO®)	Mélatonine LI	Pas d'AMM ≥ 2 ans	0,5-3 mg le soir	Pas d'effet démontré de la titration Dose maximale : incertaine (absence de validation)
Mélatonine LP	Mélatonine LP	AMM pour l'enfant avec TSA ou syndrome de Smith-Magenis 2 - 18 ans	2 mg le soir, à prendre 30 min à 1h avant le coucher	x 2 doses initiales tous les 7 jours Dose maximale: jusqu'à 10mg
Mélatonine LP (CIRCADIN®)	Mélatonine LP	RTU : Insomnie chez les enfants avec trouble du neurodéveloppement et maladies neurogénétiques 6 - 18 ans	2 mg le soir, à prendre 30 min à 1h avant le coucher	x 2 doses initiales tous les 7 jours Dose maximale: jusqu'à 10mg
Hydroxyzine (ATARAX®)	Anti-Histaminique	AMM : traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil ≥ 3 ans (sirop), ≥ 6 ans (comprimé)	1 comprimé de 25 mg = 12,5 ml sirop	Augmentation tous les 7 jours Dose maximale: 2 mg/kg/jour si < 40 kg et 100 mg/ jour si > 40 kg
Alimemazine (THERALENE®)	Anti-Histaminique	AMM : traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil ≥ 3 ans (sirop), ≥ 6 ans (comprimé)	1 comprimé de 5 mg = 10 ml sirop	Augmentation tous les 7 jours Dose maximale: 10 mg enfant - 20 mg adolescent

LI- Libération immédiate, LP- Libération prolongée

ⓐ



Pays	Recommandations les plus récentes
France	HAS 2014
Grande-Bretagne	NICE 2013 [1]
US	AAN 2020 [2]
Canada	CPS 2018 [3]
Australie	RACGP 2015 [4]

[] Autre trouble neurodéveloppemental : Syndrome de Rett, syndrome de Smith-Magenis, syndrome d'Angelman, sclérose tubéreuse*

AAP: American Academy of Neurology, CPS: Canadian Paediatric Society, HAS: Haute Autorité de Santé, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, RACP: The Royal Australian College of Physicians [1] National Institute for Health and Care Excellence. Sleep disorders in children and young people with attention deficit hyperactivity disorder: melatonin [2] Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder, Buckley et al., [3] Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. Cummings 2018 [4] RACGP. The Royal Australasian College of General Practitioners. Sleep Problems in Children. Hannan 2015.

Fiche rédigée par Caroline Tual et Xavier Benarous. Service de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent CHU Amiens-Picardie



Pharmacologie des troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent: Quelques idées claires

DCI	Classe	Autorisations en France	Dose d'introduction	Titration
Hydroxyzine (Atarax®)	Anti-H1	Insomnies d'endormissement liées à un état d'hypervigilance anxieuse (à partir de 3 ans pour sirop, à partir de 6 ans pour comprimés)	1 comprimé de 25 mg = 12,5 ml sirop	Augmentation tous les 7 jours Dose maximale: 2 mg/kg/jour si < 40 kg et 100 mg/jour si > 40 kg
Cyamemazine (Tercian®)	AP1G	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (à partir de 3 ans)	1 comprimé de 25 mg Dose efficace ≈ 1 à 4 mg/kg/j en 2-3 prises/j	Dose maximale: 4 mg/kg/j
Alprazolam (Xanax®)	BZD	Pas d'AMM chez l'enfant (chez l'adulte, dans les manifestations anxieuses sévères)	1 comprimé de 0,25 mg 2-3 prises/j	Incertain

AntiH1= antihistaminique, AP1G= antipsychotique de première génération, BZD= benzodiazépines

INDICATION D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

TYPES DE TROUBLES ANXIEUX PEDIATRQUES		
ANXIETE DE SEPARATION	3-6 ans	Peur intense d'être éloigné du parent
MUTISME SELECTIQUE	3-6 ans	Incapacité de parler en dehors de la famille
PHOBIE SPECIFIQUE	6-7 ans	Peur d'un objet ou d'une situation, par exemple, peur de l'école, peur de vomir
TROUBLE ANXIEUX GENERALISE	10-12 ans	Inquiétude excessive, impression de catastrophe imminente
PHOBIE SOCIALE	11-13 ans	Peur du jugement des autres, d'être humilié au point d'éviter les situations sociales
TROUBLE PANIQUE	22-24 ans	Crise d'angoisses à répétition

Evaluation clinique détaillée sur période suffisamment longue
 Histoire naturelle
 Comorbidité (trouble dépressif, abus de substance,...)
 Environnement familial et contexte social
 Facteur de maintien: conduites d'évitement et renforceurs
 Impact sur le développement

Psychothérapie toujours en 1^{er} intention

Indication d'un traitement médicamenteux

- Troubles anxieux pédiatrique sévères
- Trouble anxieux pédiatriques modérés quand les approches psychothérapeutiques ont échoué ou ne peuvent pas être mené
- Echec d'une approche psychothérapeutique bien menée

TRT ANXIOLYTIQUE COURTE DURE
Limité à 2-4 semaines
 Dans l'attente de l'efficacité d'une autre intervention psychothérapie/mdc

- 1) **HYDROXYZINE (ATARAX®)** + ECG en pré-thérapeutique
- 2) si échec **CYAMEMAZINE (TERCIAN®)**
- 3) si échec **BENZODIAZEPINE ½ VIE COURTE**

TRAITEMENT DE FOND PAR ISRS

- Sertraline (Zoloft®) est le traitements qui ont le plus montré leur efficacité chez l'enfant
- Autres ISRS évalué dans cette indication: Fluoxétine(Prozac®) et fluvoxamine (Floxyfral®)

FACTEUR ASSOCIES A UNE MEILLEURE REPONSES CLINIQUE

1. Garçon
2. Jeune âge
3. Niveau peu élevé des symptômes anxieux et du retentissement sur la vie familiale
4. Forme isolé sans comorbidités psychiatriques
5. Pas d'antécédent familiaux de trouble anxieux

TRT COMBINE >> PSYCHOTHERAPIE SEULE ou ISRS SEUL

- Le % réponse : 34-62% ISRS vs. 28% placebo
- Nombre de Sujet à Traiter 3 / 1 patient rémission complète
- Indiqué même dans les formes associés (ex: association avec TDAH)
- Si efficace maintenir pendant 1 an puis arrêt

Pas d'amélioration à 6-8 semaines?

Observance
 Réexaminer et soutenir le travail psychothérapeutique
 Association d'un autre trouble psychiatriques
Enfant: penser aux trouble du neurodéveloppement associé;
Adolescent: penser aux trouble du sommeil et abus de substance
 Identifier les facteurs environnementaux de maintien des symptômes anxieux+++; ex: nécessiter d'aménagement scolaire, travail sur d'éventuelles contre-attitudes familiales
 Augmenter progressivement la dose de l'ISRS en respectant les paliers jusqu'à la dose maximum tolérée si nécessaire

REEVALUER L'ENVIRONNEMENT

Pas d'amélioration?

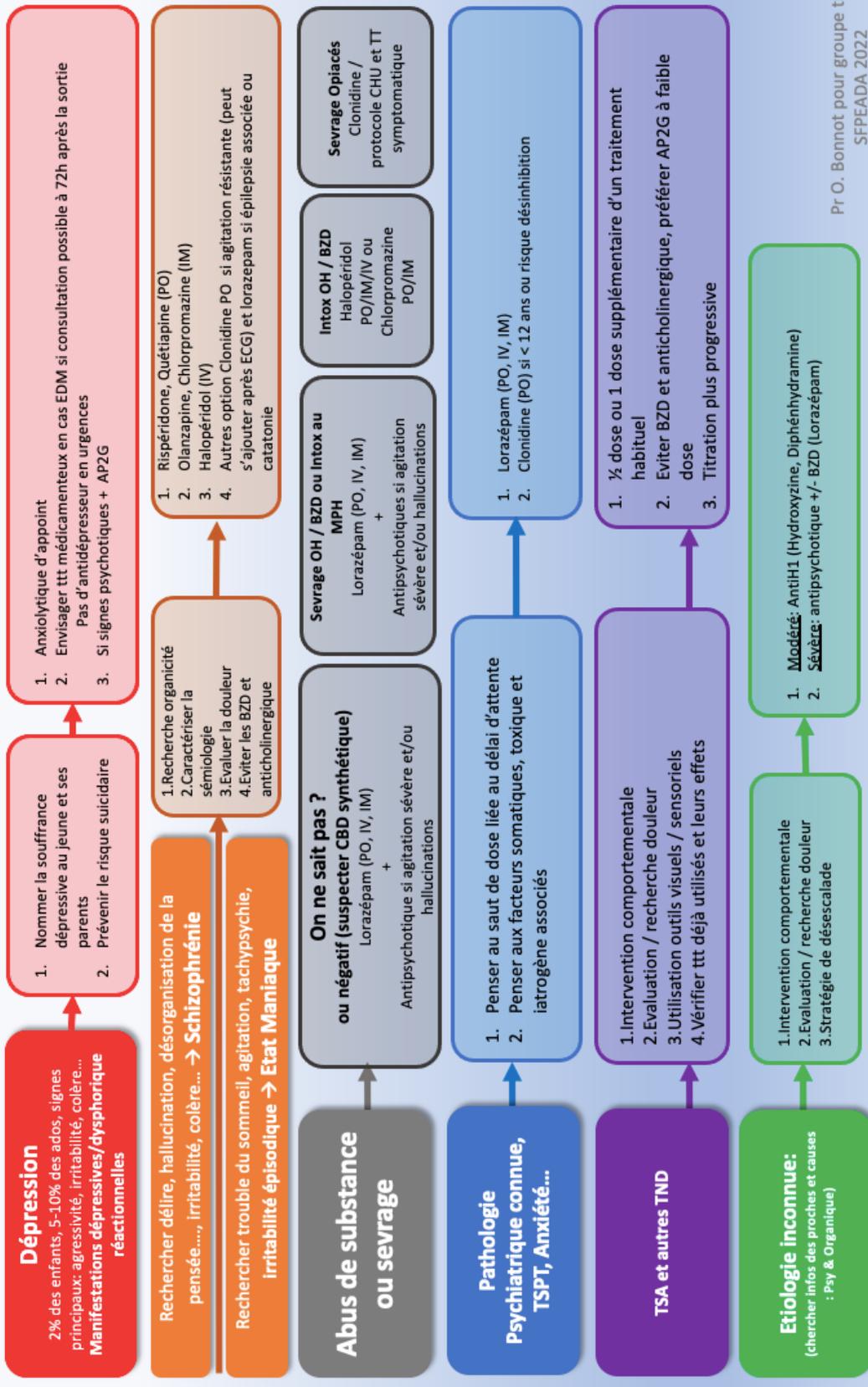
PRESCRIRE UN AUTRE ISRS.
 Pas d'ajout de 2 ISRS

PAS D'INDICATION A UN ANTIDEPRESSEUR TRICYCLIQUE, UN IRSNA, UN AGONISTE α2A ADRENERGIQUE, OU UN AGONISTE PARTIEL 5-HT1A

Recommandations	Année
ADAC [1]	2014
NICE (UK) [2]	2013
AACAP (US) troubles anxieux [3]	2007
AACAP (US) PTSD [3]	2009
CEH (Australia) [4]	2015

[1] ADAC Anxiety Disorders Association of Canada [2] NICE, National Institute for Health and Care Excellence; [3] AACAP, American Academy for Child and Adolescent Psychiatry [4] CEH Center for Emotional Health

Fiche rédigée par Xavier Benarous. Service de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent CHU Amiens-Picardie



Traitements médicamenteux dans l'état d'agitation de l'enfant et de l'adolescent

1. RECHERCHE DES FACTEURS DE RISQUES

FACTEURS ETIOLOGIQUES

- Maladie somatique (ex : douleur, syndrome confusionnel, intoxication)
- Symptômes psychiatriques (symptômes anxieux, maniaques, psychotiques, catatoniques)
- Traitements médicamenteux (arrêt, intoxication, sevrage brutal, effets indésirables)

FACTEURS DE VULNERABILITES

- Difficultés cognitives et développementales
- Troubles du comportement perturbateur
- Traumatismes psychologiques
- Handicap physique et des particularités sensorielles
- Difficultés de communication

2. MESURES COMPORTEMENTALES DE DESESCALADE (EN MEME TEMPS)

COMMUNICATION GENERALE



- Langage simple adapté au niveau de développement
- Voix tranquille, mouvements lents, contact oculaire et langage corporel adapté

CONDUITE DE L'ENTRETIEN



- Se présenter, garder une attitude ouverte, respectueuse
- Ecoute active
- Rappeler les objectifs de soins, leur déroulement et les mesures de prise en charge de l'agitation
- Clarifier les facteurs déclenchants et promouvoir les approches de résolution du problème

MESURES ENVIRONNEMENTALES



- Réduire les stimulations de l'environnement (lumières, bruits, limiter les accompagnements et passages devant la chambre)
- Mettre à distance les objets potentiellement dangereux
- Selon le contexte, séparer ou bien rapprocher les membres de la famille
- Traiter la douleur et répondre aux autres besoins (faim, soif, confort)
- Proposer des distractions selon l'âge (jouets, vidéo)

ANTICIPER LA PRISE EN CHARGE



- Penser d'emblée à la suite de la prise en charge en cas d'échec (traitement per os ou IM?) et en informer les professionnels
- Solliciter si besoin d'autres professionnels ou personnels supplémentaires
- Discuter l'indication d'une contention physique en cas d'aggravation

3. PLACE DU MEDICAMENT

- Limitée
- Traitement d'un facteur favorisant si possible (ex: antalgique, laxatifs)
- Privilégier un traitement per os
- Préférer une ½ ou 1 dose entière supplémentaire d'un traitement habituellement pris
- Si pas efficace, préférer une 2nd dose plutôt qu'une nouvelle molécule
- Ne pas dépasser la dose maximale tolérée par jour

Objectifs: apaiser et réduire le risque de survenue ou de complications



Traitements médicamenteux dans l'état d'agitation de l'enfant et de l'adolescent

TRAITEMENTS PER OS HABITUELLEMENT PRESCRIT DANS L'AGITATION CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Traitement	Classe	Posologie	Dose habituelle (DH)	Délai avant effet maximal	Dose maximale cumulée sur journée	Remarques
Hydroxyzine (ATARAX®)	ANTIH1	Cp de 12,5 ou 25 mg Sirop 2 mg/ml ¹	1 mg/kg/dose	2h	2 mg/kg (≤40 kg) 100 mg (>40 kg)	* Eviter en cas de syndrome confusionnel (risque de confusion/ désinhibition chez les plus jeunes ou patients avec troubles du développement) * Peut-être associé à l'halopéridol et la chlorpromazine en cas de crainte d'effets indésirables neurologiques
Diphénylramine (BUTIX®, NAUTAMINE®)	ANTIH1	Cp de 90 mg	Enfant: 50-100 mg Ado: 100-200 mg	2h	-	* Eviter en cas de syndrome confusionnel (risque de confusion/ désinhibition chez les plus jeunes ou patients avec troubles du développement) * Peut-être associé à l'halopéridol et la chlorpromazine en cas de crainte d'effets indésirables neurologiques
Risperidone (RISPERDAL®)	AP2G	Cp de 0,5, 1 ou 2 mg	0,005-0,01 mg/kg/dose (soit 0,25-2 mg)	1h	1-2 mg (enfant) 3 mg (ado) ²	* A forte dose effet indésirable neurologique, en particulier akathisie
Olanzapine (ZYPREXA®)	AP2G	Cp de 2,5, 5, 7,5 ou 10 mg	2,5-10 mg	5 h	10-20 mg ²	* Pas de prescription concomitante ou dans l'heure de benzodiazépine, risque de dépression respiratoire * Possible effet anticholinergique
Quetiapine (XEROQUEL®)	AP2G	Cp de 25 ou 50 mg	25-50 mg 1-1,5 mg/kg/dose	30 min - 2h	600mg (>10 ans) ²	* Surveiller le risque d'hypotension * Risque de sédation à faible dose
Chlorpromazine (LARGACTIL®)	AP1G	Cp de 25 mg Sol. Buvable 4% (1 goutte= 1mg)	12,5-60 mg 0,5 mg/kg/dose	30 min - 1h	40 mg (<5 ans) ³ 75 mg (≥5 ans) ³	* Surveiller le risque d'hypotension et d'allongement du QTc
Cyaméazine (TERCIAN®)	AP1G	Cp de 25 mg Sol. Buvable 40 mg/ml (1 goutte = 1mg)	0,5 mg/kg/dose	-	40 mg (<5 ans) ³ 75 mg (≥5 ans) ³	* Surveiller le risque d'hypotension et d'allongement du QTc
Lévomépromazine (NOZINAN®)	AP1G	Cp de 25 mg Sol. Buvable 4% (1 goutte = 1mg)	0,5 mg/kg/dose	1-3h	40 mg (<5 ans) ³ 75 mg (≥5 ans) ³	* Surveiller le risque d'hypotension et d'allongement du QTc
Loxapine (LOXPAC®)	AP1G	Cp de 25 mg Sol. Buvable 25 mg/ml (1 goutte = 1mg)	0,5 mg/kg/dose	1h½	40 mg (<5 ans) ³ 75 mg (≥5 ans) ³	* Surveiller le risque d'hypotension * Pas d'effet sur le QTc
Halopéridol (HALDOL®)	AP1G	Cp de 1 ou 5 mg Sol. Buvable 2 mg/ml (10 gouttes = 1mg)	0,025 à 0,075 mg/kg/dose (soit 2 à 5 mg)	2-6 h	6 mg (15-40 kg) 15 mg (>40 kg) ²	* Surveiller le risque d'hypotension et d'allongement du QTc * Effets indésirables extrapyramidaux très fréquent si dose >3 mg/l
Lorazépam (TEMESTA®)	BZD	Cp de 1 ou 2,5 mg	0,5-2 mg	1-2h	4 mg (enfant) ² 6-8 mg (ado) ²	* Eviter en cas de syndrome confusionnel (risque de confusion/ désinhibition chez les plus jeunes ou patients avec troubles du développement) * Peut-être associé à l'halopéridol et chlorpromazine en cas de crainte d'effets indésirables neurologiques * Risque de dépression respiratoire en cas d'association avec l'olanzapine
Clonidine (CATAPRESSAN®, GUANFACINE®)	α2agon.	Cp de 0,1 ou 0,2 mg	<40 kg : 0,2 mg 40-45 kg : 0,3 mg > 45 kg : 0,4 mg	30-60 min	0,4 mg	* Surveiller le risque d'hypotension et bradycardie * Eviter d'associer BZD car risque hypotension

TRAITEMENTS IM OU IV HABITUELLEMENT PRESCRIT DANS L'AGITATION CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Traitement	Classe	Voie IM	Biodisponibilité/Délai	Délai avant effet maximal	Voie IV
Olanzapine (ZYPREXA®)	AP2G	Ampoule de 10 mg (Dose IM = ½ - X dose per os)	-	15 - 45 min ²	oui
Chlorpromazine (LARGACTIL®)	AP1G	Ampoule de 50 mg (Dose IM = ½ dose per os)	10 à 69%	15 -30 min	non
Cyaméazine (TERCIAN®)	AP1G	Ampoule de 50 mg (Dose IM = ½ dose per os)	-	-	non
Lévomépromazine (NOZINAN®)	AP1G	Ampoule de 50 mg (Dose IM = ½ dose per os)	50%	15 -30 min	non
Loxapine (LOXPAC®)	AP1G	Ampoule de 50 mg (Dose IM = ½ dose per os)	-	-	non
Halopéridol (HALDOL)	AP1G	Ampoule de 5 mg (Dose IM = ½ dose per os)	60 à 70%	20 min	Si pas d'urgence : 0,01-0,05 mg/kg en 2 fois par jour Si urgence : 0,025-0,1 mg/kg/injection toutes les 15-20 min jusqu'à que l'agitation soit contrôlée sous surveillance scopé (TA et ECG) ¹
Diazépam (VALIUM®)	BZD	Ampoule de 10 mg (Dose IM =dose per os)	Biodisponibilité médiocre	-	0,1 - 0,2 mg/kg/inj
Lorazépam (TEMESTA®)	BZD	Ampoule de 4 mg (ATU) (Dose IM =dose per os)	Biodisponibilité identique à la voie per os	60 - 120 min	non
Clorazépate dipotassique (TRANXENE®)	BZD	Ampoule de 20-50 mg (Dose IM =dose per os)	-	30 - 60 min	non

Fiche rédigée pour le groupe de travail pharmacologie de la SFPEADA – dernière mise à jour 26/04/2022

Prise en charge de l'agitation chez l'enfant et l'adolescent avec un TSA ou TDI

PREVENIR

MESURES DE DES-ESCALADE



- Dès le début de la prise en charge faire participer les parents aux discussions concernant les besoins du patient et les stratégies à mettre en place pour favoriser l'apaisement - limiter le nombre de personnes impliquées dans la prise en charge
- Transmettre à l'ensemble de l'équipe
Proposer aux parents de ramener du domicile des objets familiers pour réduire le stress (vidéo, jouet favori) - promouvoir des routines au maximum
- Examen physique
Tenir compte du stress lié à l'examen physique - permettre à l'enfant d'examiner les instruments - expliquer chaque étape à l'avance

IDENTIFIER

Fonctionnement antérieur?

- Niveau cognitif
- Communication habituelle
- Particularités sensorielles
- Autonomie/fonctionnement global

Facteurs étiologiques?

- Symptômes psychiatriques
 - Pathologiques somatiques associées
 - Iatrogénie
- <https://somaticiek.cce.nl/somatic-conditions>

Analyse fonctionnelle des comportements défis: le rôle des facteurs de maintien

- Contexte des crises: (fréquence, sévérité, durée, facteur précipitants...)
- Stratégies d'apaisement efficaces
- Efficacité et tolérance des traitements médicamenteux déjà reçus

PRENDRE EN CHARGE

Promouvoir communication adaptée

- S'appuyer sur la famille
- Outils alternatif à la communication (pictogramme...)
- Proposer aux parents de ramener les outils du domicile
- Si besoin, avis orthophonique, éducateur, psycho pour guider prise en charge

Limiter stimulations sensorielles aversives

- Adapter l'environnement (bracelet identification...)
- Outils dédiés (casque antibruit, balle antistress, toupie, couverture lestée...)
- Si besoin, bilan sensorimoteur pour guider prise en charge

Prise en charge d'une pathologie associée

- liée à la maladie étiologique (forme syndromique d'un TND)
- liée à une pathologie intercurrente (épilepsie, RGO, dentaire...)
- liée à la iatrogénie
- liée à un trouble psychiatrique associé (anxiété, dépression...)

Place limitée des traitements médicamenteux

- Psychotropes moins bien tolérés
- Idéalement: ½ dose d'un traitement habituel
- Sinon: Eviter BZD et anticholinergique, préférer AP2G à faible dose
- Titration plus progressive

Mesures physiques graduelles

- Equipement de protection pour le patient voir pour le personnel (gants, ...)
- Mesures alternatives à la contention mécanique (p. ex. papous-board®)
- Contention physique mécanique doit être évitée

Recommandations et articles de références

- Best practices for evaluation and treatment of agitated children and adolescents (BETA)
- Guinchat et al. 2020. Multidisciplinary treatment plan for challenging behaviors in neurodevelopmental disorders

Forme SUBAIGUE/ CHRONIQUE

Proposer un planning des soins et activités dans le lieu de soin (planning...)

Elaborer un plan de crise personnalisé

Interventions spécifiques

- Thérapie comportementale (ABA, PBS) pour identifier renforcements positifs et négatifs et permettre l'extinction du comportement
- Approches à médiation corporelle
- Autres (interventions centrées sur les interactions parent-enfants, centrées sur la résolution de problème...)

Applied Behavior Analysis (ABA) and Positive Behavioral Support (PBS)

Fiche rédigée pour le groupe de travail pharmacologie de la SFPEADA – dernière mise à jour 26/04/2022

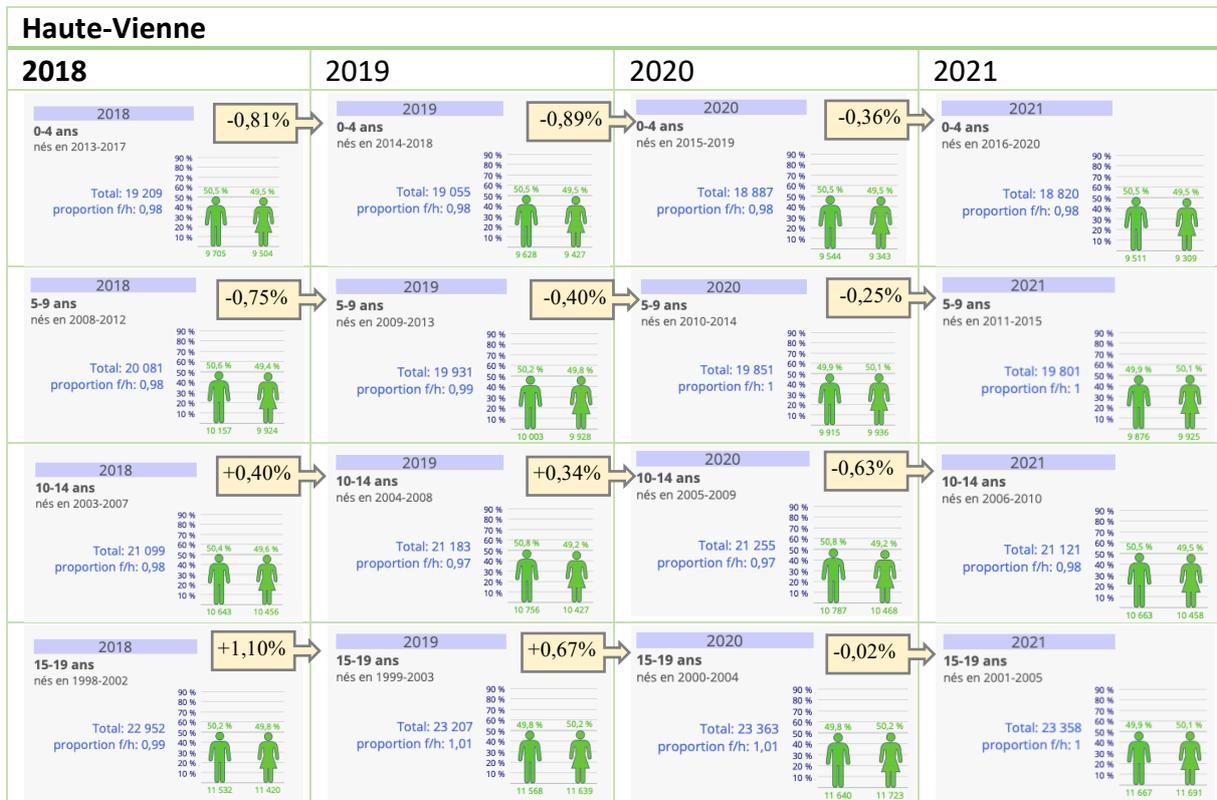
Annexe 3. Codification et définition des critères de la base de données

N°	Code d'identification du critère	Critère
1	- ident	Numéro anonyme du bénéficiaire, pour toutes les années de recueil (2018 à 2021), chaque assuré est identifié par un numéro unique allant de 1 à 8 433 (8 433 étant le nombre maximal de patients pour les quatre années), numéro créé à partir du numéro anonyme de personne physique présent dans les tables du DCIR (variable ben_nir_ano de la table IR_BEN_R). Le chainage entre les données de deux années différentes est donc possible puisque le numéro de bénéficiaires ainsi créés sont identiques quelle que soit l'année considérée. Soit patient 1 en 2018, 2019, 2020 et 2021 correspond au même patient.
2	- ben_nai_ann	Année de naissance du bénéficiaire → permet le calcul de l'âge du mineur sur l'année du remboursement.
3	- ben_nai_moi	Mois de naissance du bénéficiaire
4	- ben_sex_cod	Sexe du bénéficiaire (1= garçon, 2 = fille)
5	- sexe	Recodage du sexe à partir de la variable ben_sex_cod de la table IR_BEN_R selon deux modalités (Garçons / Filles)
6	- ben_res_dpt	Département de résidence administrative du bénéficiaire (19, 23 ou 87)
7	- dpt_patient	Libellé de département de résidence administrative du bénéficiaire. Recodage à partir de la variable ben_res_dpt de la table IR_BEN_R
8	- ben_cmu_top	Sélection du statut CMU (0= pas de CMU, 1= CMU)
9	- top_cmu	Qualification au regard de la CMU. Recodage de la variable ben_cmu_top de la table ER_PRS_F selon deux modalités (CMU / Pas de CMU)
10	- etb_pre_fin	Numéro FINESS d'établissement de santé sur 8 caractères
11	- ide_eta_nom	Raison sociale de l'établissement de santé
12	- prescripteur	Qualification du prescripteur selon deux modalités (Prescripteur hospitalier / Prescripteur libéral)
13	- dpt_presc	Département d'exercice du prescripteur. Pour les prescripteurs hospitaliers, c'est le département du siège de l'établissement de santé qui a été retenu.
14	- psp_spe_cod	Spécialité du prescripteur
15	- specialite	Libellé du code de spécialité
16	- sept_specialites	Regroupement de spécialités aboutissant aux modalités suivantes → Médecine générale, Psychiatrie générale, Psychiatrie enfants et adolescents, Neuropsychiatrie, Pédiatrie, Autres spécialités, Inconnue
17	- exe_so_i_dtd_annee	Année de délivrance du médicament facturé → permet de diviser le tableau principal en 4 tableaux secondaires correspondant chacun à une année de l'étude
18	- exe_so_i_dtd_mois	Mois de délivrance du médicament facturé

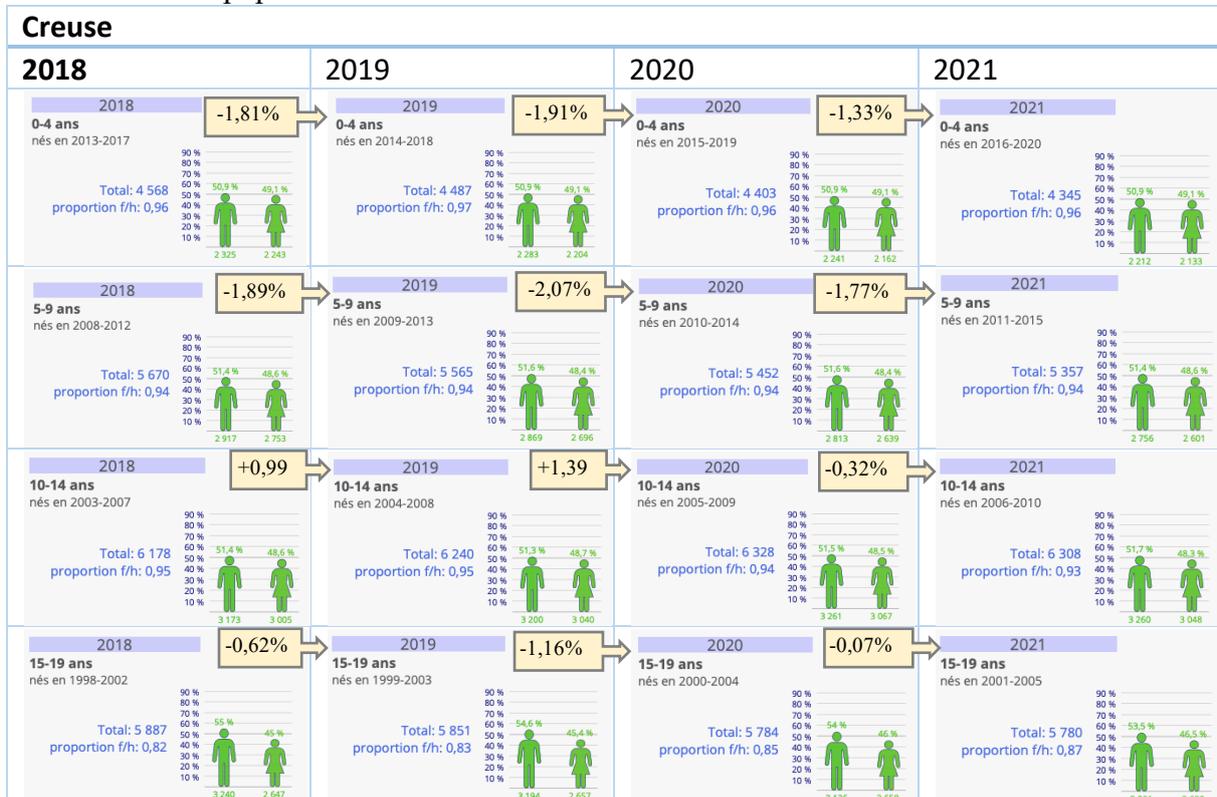
19	- exe_soi_dtd_semaine	Semaine de délivrance du médicament facturé. Pour cette variable, le choix a été fait de considérer le lundi comme étant le 1er jour de la semaine.
20	- bse_rem_bse	Base de remboursement
21	- pha_act_qsn	Nombre de boîtes facturées
22	- pha_atc_c03	Code ATC sur 3 caractères
23	- pha_atc_l03	Libellé du code ATC sur 3 caractères
24	- pha_atc_c07	Code ATC sur 7 caractères
25	- pha_atc_l07	Libellé du code ATC sur 7 caractères
26	- pha_cip_c13	Code CIP sur 13 caractères
27	- pha_frm_lib	Libellé de forme du médicament facturé
28	- pha_nom_pa	Liste des principes actifs du médicament facturé
29	- pha_med_com	Libellé du nom commercial du médicament facturé
30	- pha_dos_pra_dses	Dosage du médicament facturé
31	- pha_dos_unt_dses	Unité de dosage du médicament facturé
32	- pha_unt_nbr_dses	Nombre d'unités par conditionnement

Annexe 4. Estimation de la population par département avec l'outil de l'INSEE

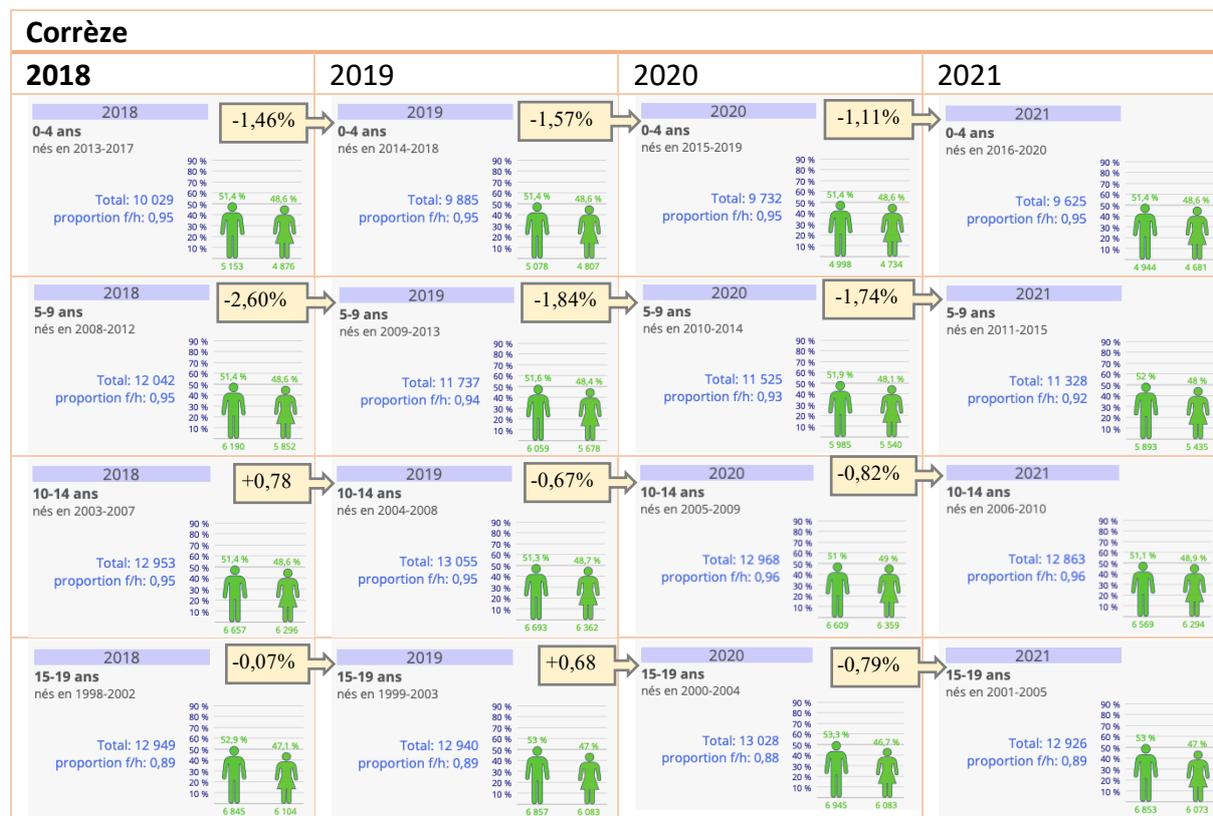
Estimation de la population de 0 à 19 ans de la Haute-Vienne de 2018 à 2021



Estimation de la population de 0 à 19 ans de la Creuse de 2018 à 2021

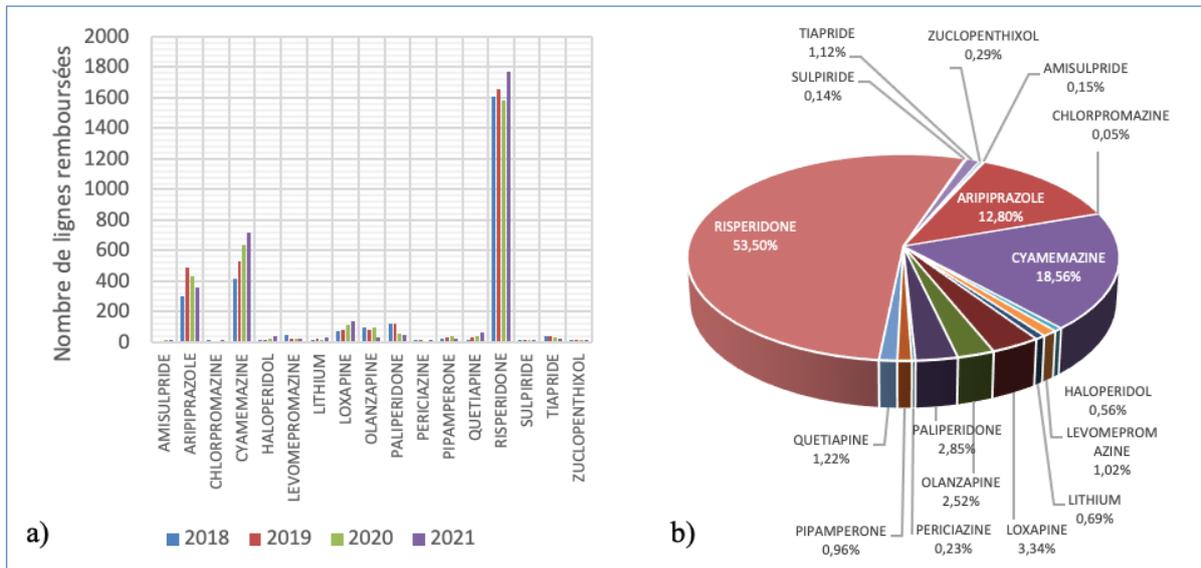


Estimation de la population de 0 à 19 ans de la Corrèze de 2018 à 2021

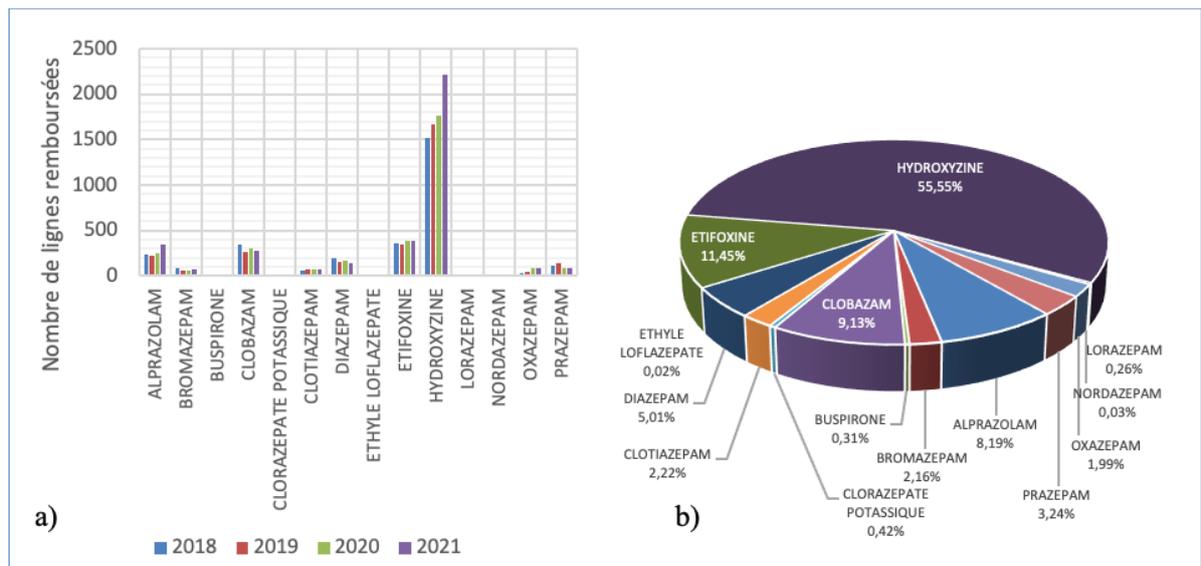


Annexe 5. Nature des psychotropes en nombre de lignes remboursées, par années (a) et de 2018 à 2021 (b)

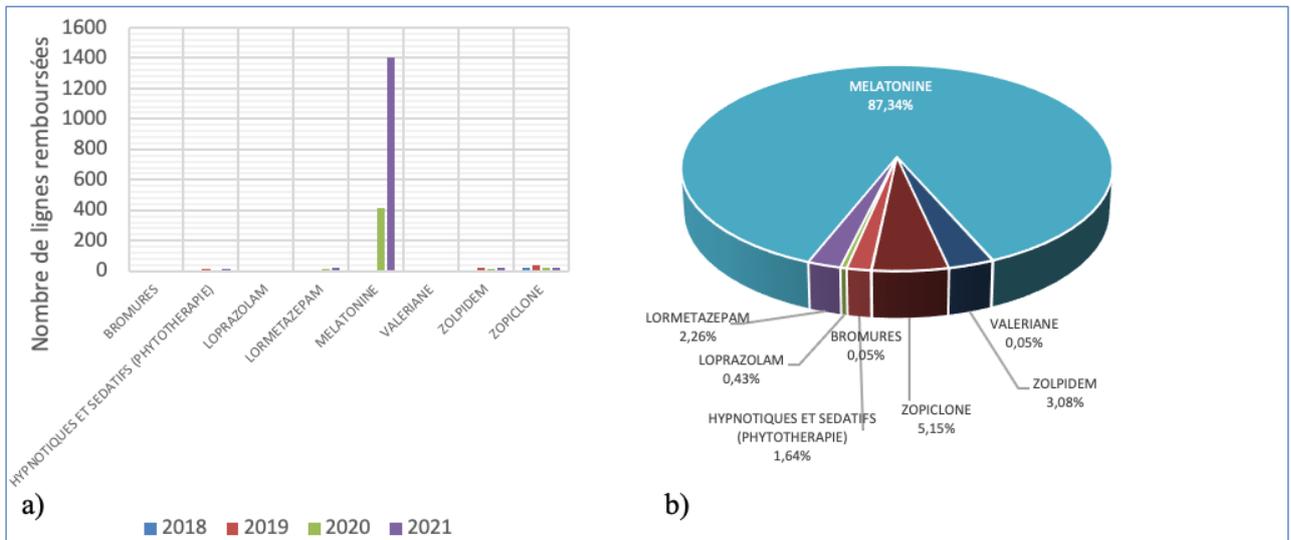
Les antipsychotiques :



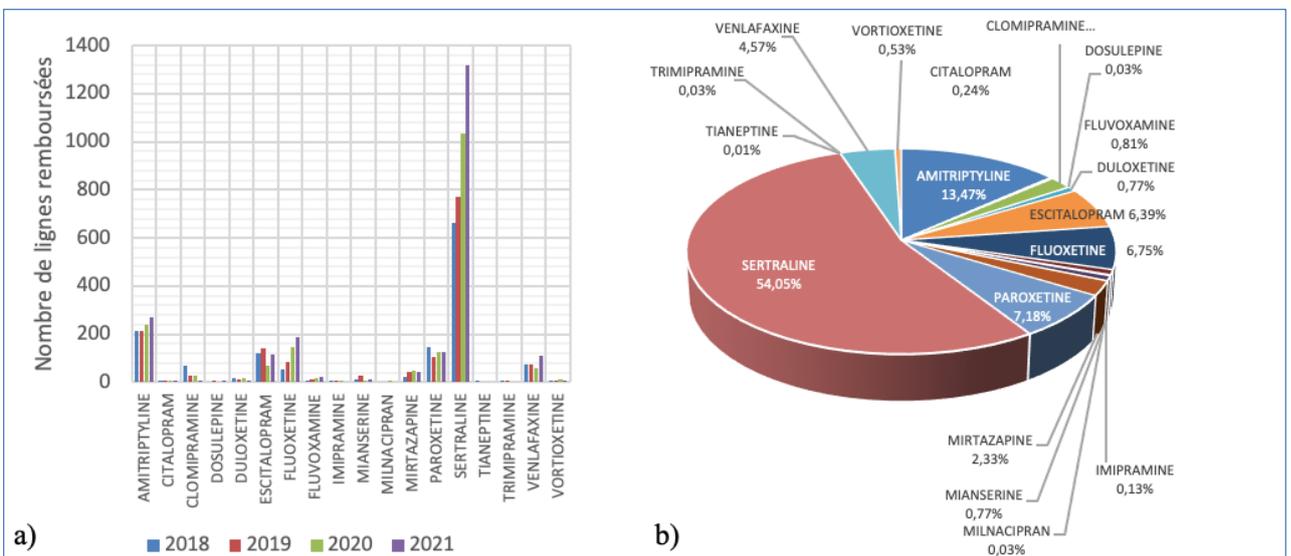
Les anxiolytiques :



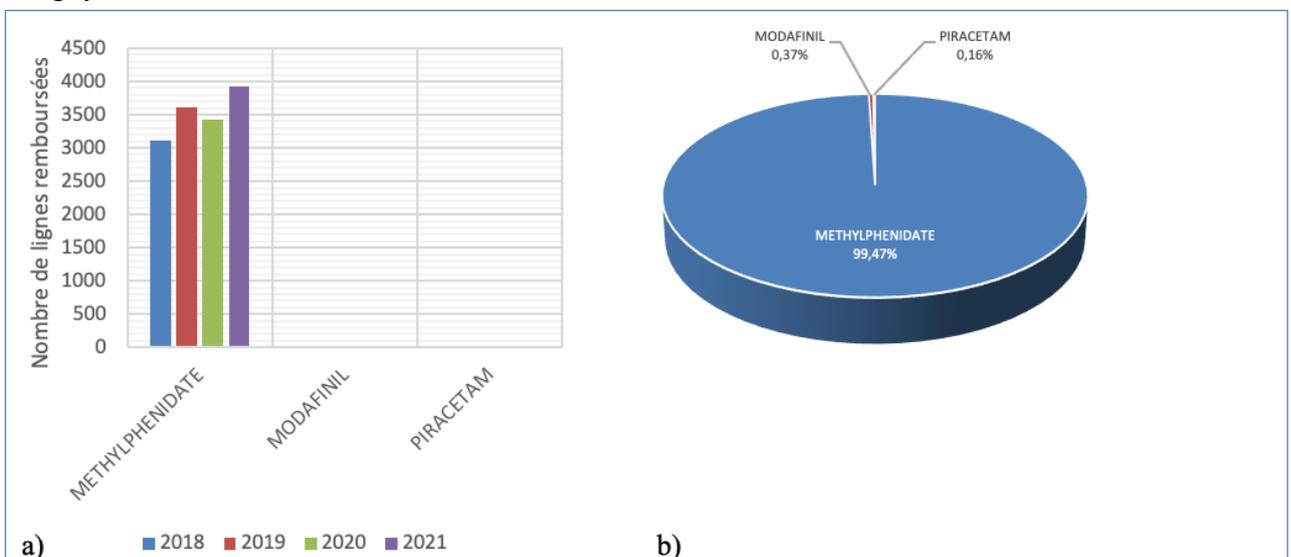
Les sédatifs et hypnotiques :



Les antidépresseurs



Les psychostimulants



Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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.

Impact de la crise sanitaire de la COVID-19 sur les prescriptions de psychotropes chez les enfants et les adolescents de la région ex-Limousin

Ce travail présente l'étude des prescriptions des psychotropes chez les mineurs de la région ex-Limousin de 2018 à 2021 à partir des données de remboursement issues de l'Assurance Maladie. L'objectif a été de décrire l'impact à court terme de la pandémie sur la santé mentale des mineurs. Les prescriptions de 7949 patients ont été analysées. L'âge moyen est de 12,1 ans et 70% des remboursements concernent les 10-17 ans. Le sex-ratio (H/F) est de 0,97. Le nombre de mineurs suivis est de 2595 en 2018 à 3274 en 2021. La COVID-19 a entraîné une augmentation significative ($p < 0.0001$) des remboursements des psychotropes chez les mineurs témoignant d'une dégradation de leur santé mentale. L'augmentation du recours aux psychotropes a été continue et progressive tout au long de la pandémie. Tous les psychotropes sont concernés mais plus particulièrement les anxiolytiques et les antidépresseurs. L'analyse descriptive des prescriptions a révélé un recours important aux psychotropes hors AMM dans toutes les tranches d'âge en lien avec le faible nombre d'indications en pédiatrie. Les médecins prescripteurs sont hospitaliers pour 43% des prescriptions et libéraux pour 57% dont 80% de médecins généralistes. Enfin le lien entre la prescription des psychotropes et la catégorie socio-économique du patient a été étudié. Les résultats montrent un risque d'un facteur de 1,5 de recours aux antipsychotiques et une diminution d'un facteur de 0,72 pour les psychostimulants chez les bénéficiaires de la Complémentaire Santé Solidaire (CSS) révélant une iniquité de prise en charge. Nous notons que la pandémie n'a pas aggravé ce constat.

Mots-clés : Santé mentale, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, psychotropes, données d'assurance maladie, COVID-19

Impact of the COVID-19 health crisis on psychotropic drug prescriptions among children and adolescents in the ex-Limousin region

This work presents a study of psychotropic drug prescriptions among juveniles in the ex-Limousin region from 2018 to 2021 based on reimbursement data from the health insurance system. The objective was to describe the short-term impact of the pandemic on the mental health of juveniles. The prescriptions of 7949 patients were analyzed. The average age was 12.1 years and 70% of the reimbursements concerned 10–17-year-olds. The sex ratio (M/F) is 0.97. The number of juveniles followed up is from 2595 in 2018 to 3274 in 2021. COVID-19 led to a significant increase ($p < 0.0001$) in reimbursements for psychotropic drugs among juveniles, indicating a deterioration in their mental health. The increase in the use of psychotropic drugs was continuous and progressive throughout the pandemic. All psychotropic drugs are concerned, but more particularly anxiolytics and antidepressants. The descriptive analysis of prescriptions revealed a significant use of psychotropic drugs outside the AMM in all age groups, in connection with the low number of indications in pediatrics. The prescribing physicians were hospital doctors for 43% of the prescriptions and private practitioners for 57%, 80% of whom were general practitioners. Finally, the link between the prescription of psychotropic drugs and the patient's socio-economic category was studied. The results show a risk factor of 1.5 for the use of antipsychotics and 0.72 for psychostimulants among beneficiaries of the Complémentaire Santé Solidaire (CSS), revealing an inequity of care. We note that the pandemic has not worsened this situation.

Keywords: Mental health, child and adolescent psychiatry, psychotropic drugs, health insurance data, COVID-19

