

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) [2]. 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 [5].

## SCHIZOPHRÉNIE À DÉBUT PRÉCOCE (<18 ANS) = 0.2 % DE LA POPULATION GÉNÉRALE [1]

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 [6]

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. Rispéridone et Ziprazidone\* ont été trouvées efficaces vs placebo dans deux études.

| DCI             | Indication thérapeutique et posologies en France :<br>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).<br>Troubles bipolaires : épisodes maniaques modérés à sévères des TB I jusqu'à 12 semaines (10 mg une fois/jour).   | 15 ans<br>13 ans |
| Asénapine       | La sécurité et l'efficacité de l'asénapine 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           |
| Cyamémazine     | 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).<br>Chorées (mouvements anormaux) et maladie des tics de Gilles de la Tourette (0,02 à 0,2 mg/kg/jour).   | 3 ans<br>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 paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques à la posologie de 75 à 200 mg/jour).<br>États d'agitation, d'agressivité, et anxiété 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<br>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).<br>Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette (0,02 à 0,2 mg/kg/jour).   | 6 ans<br>6 ans   |
| Rispéridone     | Troubles des conduites avec un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental.<br><50kg : entre 0,25mg et 0,75mg une fois/jour.<br>≥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).<br>Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette (3 à 6 mg/kg/jour).   | 3 ans<br>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)<br>Insuline à jeun (≤100 µmol/l)<br>Cholestérol total (≤5.2 mmol/l)<br>HDL (≥1.05 mmol/l)<br>LDL (≤3.35 mmol/l)<br>Triglycérides (≤1.5 mmol/l) | X     | X      | X      |        |        | X      |      |
| ASAT / ALAT  | X     | X      | X      | X      |        | X      |      |
| Prolactine   | X     | X      |        |        |        | X      |      |
| 250HD3   | X     |        |        |        |        |        | 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 :<br>toujours trouver la dose minimale efficace et envisager de remplacer le traitement AP par de la clozapine  |
|------------------------------|--|--|
| Parkinsonisme                | Tremblements, lenteur, symptômes unilatéraux   | Anticholinergique, propanolol, clonazepam, amantadine ou mirtazapine   |
| Dyskinésie                   | Mouvements anormaux, face et bouche répétitifs | Clonazepam ou tetrabénazine, voire lévétiracétam   |
| Akathisie                    | Besoin de bouger sans arrêt                    | <b>Tardive</b> : peu de ttt efficace, tetrabénazine, réserpine ou lorazépam  |
| Dystonie                     | Posture anormale du corps totale ou partielle  | <b>Tardive</b> : Anticholinergique et si inefficace envisager toxine botulique voire stimulation cérébrale profonde<br><b>Aiguë</b> : Diphényhydramine ou anticholinergique ou diazépam IV |

Et aussi, dysarthrie, dysphonie, hypersialorrhée, 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 [3] |              |           |            |            |             |              |
|--|--------------|-----------|------------|------------|-------------|--------------|
|  | Aripiprazole | Clozapine | Olanzapine | Quétiapine | Rispéridone | Ziprasidone* |
| ↗ Poids  | +            | ++++      | ++++       | +++        | ++          | +/-          |
| ↗ Glucose  | +/-          | ?         | +          | +/-        | ++          | 0            |
| ↗ Cholestérol  | 0            | ?         | +++        | ++++       | 0           | 0            |
| ↗ Triglycérides  | 0            | +++       | ++++       | ++++       | +/-         | 0            |
| ↗ Prolactine   | 0            | ?         | +++        | +/-        | ++++        | ++           |
| Sédation   | ++           | ++++      | ++         | +          | ++          | ++           |
| Syndrome Extrapiramidal  | +            | 0 ?       | ++         | +/-        | +           | ++++         |

\* Ziprazidone n'est pas commercialisée en France

## CONCLUSION

Les Antipsychotiques de seconde génération chez l'enfant et chez 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.