

I Revues générales

Traitement par neuroleptiques : ce que le pédiatre doit surveiller

RÉSUMÉ : La prescription de neuroleptique chez l'enfant et l'adolescent s'est considérablement modifiée ces dernières années par l'arrivée sur le marché des antipsychotiques atypiques.

Toutefois, la prescription et la surveillance de ces traitements doit être régulière. Un bilan thérapeutique complet est nécessaire pour le repérage des diagnostics différentiels et le suivi de la tolérance du médicament prescrit. La surveillance à court et moyen terme nécessite une étroite collaboration entre pédiatre et pédopsychiatre.

Il est important de rappeler également que ces traitements s'inscrivent toujours dans une prise en charge globale de l'enfant et de l'adolescent incluant son environnement immédiat.



L.-J. FORGEOT
Fondation Vallée, GENTILLY.

L'histoire des neuroleptiques commence dans les années 1950 par la découverte de Jean Delay et Pierre Deniker des propriétés antipsychotiques d'une phénothiazine : la chlorpromazine, connue et étudiée alors pour ses propriétés antihistaminiques.

Par la suite, de nombreuses molécules ont été découvertes répartissant les neuroleptiques en plusieurs catégories :

- les *antipsychotiques de première génération* : phénothiazines, butyrophénonones, benzamides et thioxanthènes ;
- les *antipsychotiques de deuxième génération* ou antipsychotiques atypiques : clozapine, olanzapine, rispéridone, quétiapine, amisulpride, aripiprazole.

Le terme de neuroleptique, dont l'étymologie grecque signifie "saisir le nerf" est plus fréquemment utilisé en France que dans les pays anglo-saxons où le terme d'antipsychotique (AP) est consacré.

En milieu pédiatrique (0-25 ans), les dernières études [1, 2] montrent que la pré-

valence de prescription de ces molécules a évolué ces dernières années.

Pour une prévalence globale inchangée (4,9 pour 1 000) entre 2006 et 2013, le taux de prescription d'antipsychotique de première génération est passé de 3,1 à 2,6 pour 1 000 alors que la courbe s'inverse pour les antipsychotiques de deuxième génération dont la prévalence a augmenté de 2,7 à 3, 4 pour 1 000.

Ces variations sont probablement dues à la meilleure tolérance immédiate des antipsychotiques de deuxième génération (moins de syndrome extrapyramidal) mais leurs effets secondaires métaboliques sont pourtant préoccupants et commencent à être mieux documentés [3-5].

La question de la tolérance à long terme est effectivement cruciale dans un public pédiatrique amené à recevoir ces traitements pour une longue durée dans certaines indications.

Afin de guider le pédiatre dans la surveillance de ces traitements, cet article se pro-

pose de résumer les mesures préalables à la prescription d'antipsychotiques chez l'enfant ainsi que les principales indications actuelles et la surveillance à court et moyen terme. Toutefois, il nous faut rappeler en préambule que la collaboration étroite entre le pédiatre et le pédopsychiatre permet d'évaluer et d'ajuster ces prescriptions sur la durée tant pour leur indication que pour leur arrêt.

Prérequis à la mise en route d'un traitement neuroleptique

1. Une partie d'un dispositif de soins

Il nous semble indispensable avant toute mesure biologique ou clinique de rappeler que l'indication d'un traitement neuroleptique doit répondre à trois critères afin de réfléchir à l'impact de cette prescription dans l'environnement immédiat de l'enfant et dans son quotidien tout en respectant le secret médical :

- une évaluation globale de la clinique de l'enfant et de son environnement ;
 - un travail médico-légal consistant à recueillir le consentement de chacun des titulaires de l'autorité parentale ;
 - un travail de lien avec les différents partenaires :
- > du soin : pédopsychiatre, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, etc. ;
 - > du secteur social : Aide Sociale à l'Enfance, investigation judiciaire ;
 - > du secteur pédagogique : école, crèche, etc.

Ainsi, la prescription d'un traitement psychotrope se fait à partir d'une évaluation pluridimensionnelle de l'enfant permettant un diagnostic structuré. En aucun cas elle ne doit viser des symptômes pris séparément.

Il convient également d'envisager l'enfant et sa famille comme un complexe particulier dont les déterminants doivent tous être spécifiés ainsi que les liens interindividuels. Cette évaluation consiste à appréhender non seulement les symptômes (positifs

ou négatifs) mais aussi à percevoir les capacités de contenance et de soutien de l'environnement immédiat et quotidien de l'enfant :

- où vit-il ?
 - est-il scolarisé ?
 - les troubles allégués mettent-ils en péril son inscription scolaire ou sociale ?
 - est-il en danger du fait de ses troubles ?
- L'environnement est-il fiable ?

On ne saura jamais trop insister sur le fait que l'accompagnement psychothérapeutique est le fondement du soin en pédopsychiatrie [6]. Les traitements psychotropes doivent être pensés comme permettant un apaisement symptomatique des troubles de l'enfant, garantissant la possibilité de la poursuite des soins ainsi que le maintien de l'inscription sociale et scolaire de l'enfant.

Par ailleurs, il est inévitable de prendre en considération l'aspect médico-légal qui consiste à obtenir le consentement éclairé des tuteurs légaux. Il est trop souvent fait un amalgame entre les droits de garde d'un mineur et l'autorité parentale. Il est utile de rappeler que l'autorisation de chaque tuteur légal doit être obtenue pour l'instauration d'un traitement même si l'un d'entre eux est absent ou difficilement joignable. Il faut alors au moins essayer de les joindre et tracer par écrit les accords obtenus ou les tentatives infructueuses.

Par la suite, il convient d'informer au mieux les parents sur la nature du traitement, les objectifs recherchés et les effets secondaires potentiels des prescriptions réalisées afin d'obtenir leur adhésion et de soulever avec eux les représentations fantasmatiques ou culturelles que de tels traitements peuvent impliquer. Ce travail, parfois long, d'écoute et de soutien des parents ou des accompagnants, garantit une meilleure observance à moyen terme.

Il est évident que l'acceptation d'un trouble psychiatrique chez un enfant est particulièrement difficile, peut prendre plusieurs mois voire années et nécessite toujours un travail de soutien de l'entourage immédiat. La collaboration entre spécialistes est alors

une ressource importante afin de proposer différents espaces d'accueil pour l'enfant et sa famille [7].

Enfin, le travail de lien avec les différents partenaires des champs sanitaires, social et éducatif permet l'instauration et la surveillance du traitement à court et moyen terme. En effet, l'évaluation de l'efficacité mais aussi de la sécurité de tels traitements se fait souvent par des regards croisés qui permettent de se faire une idée de la tolérance et du retentissement du traitement sur l'enfant et sur son fonctionnement quotidien. L'objectif recherché est toujours une meilleure intégration de l'enfant dans sa famille mais aussi dans ses différents lieux d'accueil (école, centre de loisir, foyer, etc.).

2. Bilan préthérapeutique

Sur le plan clinique, il est indispensable d'éliminer une pathologie organique à l'origine des symptômes observés par un examen clinique complet et les examens complémentaires nécessaires.

On s'attardera particulièrement sur l'évaluation :

- du poids et de l'IMC ainsi que de la mesure du périmètre ombilical ;
- de symptômes neurologiques
- de l'examen cardiovasculaire : pouls, tension artérielle, facteurs de risques cardiovasculaires.

L'interrogatoire doit également recenser les antécédents personnels et familiaux de pathologies organiques (dyslipidémies, diabète, obésité, trouble du rythme cardiaque) et psychiatriques. Il est indispensable de recenser toute prise en charge préalable (pédopsychiatrique, psychologique, psychomotrice, orthophonique, etc.) et de faire préciser, lorsqu'un traitement psychotrope a préalablement été prescrit : les motifs du traitement, la dose prescrite, la surveillance et les motifs de l'arrêt éventuels, les effets indésirables survenus et le bénéfice constaté du traitement choisi.

Revue générale

POINTS FORTS

- La prise en charge pédopsychiatrique d'un enfant et d'un adolescent se fait toujours de façon globale.
- La prescription médicamenteuse doit s'inscrire dans un dispositif de soin complet pour l'enfant et sa famille.
- Un bilan préthérapeutique minimal (ECG, NFS, VS, bilan lipidique et glucidique, fonction rénale et hépatique, TSH) doit être réalisé avant l'instauration du traitement.
- Le suivi à court terme et moyen terme implique une surveillance cardio-vasculaire et métabolique régulière.
- Les liens institutionnels et interprofessionnels sont garants d'une meilleure prise en charge du patient.

Les contre-indications doivent être éliminées :

- pathologie cardiaque particulièrement trouble du rythme, antécédent de pathologie cardiaque congénitale ;
- existence d'une porphyrie ou autre pathologie métabolique ;
- antécédents de neutropénie ou d'agranulocytose iatrogène *a fortiori* liée à une prescription de psychotropes ;
- pathologie neurologique : myasthénie, lésions cérébrales congénitales ou acquises, épilepsie même si ces troubles ne représentent pas de contre-indications absolues mais nécessitent une évaluation spécialisée ;
- pathologie endocrinienne en particulier concernant l'axe thyroïdien et la prolactine, les dyslipidémies congénitales et les troubles de la régulation du glucose. De même, ces pathologies ne constituent qu'une contre-indication relative.

Sur le plan biologique, il convient de prescrire avant toute prise du traitement :

- un électrocardiogramme ;
- une numération formule sanguine comme donnée de base pour le suivi du traitement ;
- une VS pour le *screening* des maladies inflammatoires et/ou de système et pour obtenir une valeur de base, celle-ci étant légèrement augmentée suite à la prescription de neuroleptiques ;

- un bilan hépatique ainsi qu'un ionogramme sanguin et une créatinine comme bilan initial afin d'en apprécier une perturbation liée à la prise de traitement ou d'envisager une adaptation de dose, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ;
- TSH, bilan lipidique (tryglycérides, cholestérol total, HDL, LDL), glycémie à jeun ;
- la prescription d'une imagerie cérébrale, d'un bilan toxique, d'un électroencéphalogramme et d'un fond d'œil se prévoit si des diagnostics différentiels sont à éliminer.

Le choix de la molécule ainsi que la dose prescrite doivent tenir compte des particularités pharmacocinétiques du public pédiatrique [8]. En effet, on observe chez l'enfant :

- une prédominance du secteur extracellulaire et une réduction de la masse grasseuse ;
- l'imaturité des systèmes enzymatiques (en particulier CYT P450 ou 2D6 impliqués dans le métabolisme des neuroleptiques) ;
- une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques augmentant la fraction libre du médicament ;
- une immaturité des systèmes hépatiques et rénaux augmentant l'élimination chez l'enfant (demi-vie

plasmatique diminuée) et ne rejoignant les courbes adultes qu'après 10 ans.

Il est donc important de commencer à petite dose en augmentant progressivement jusqu'à obtenir un effet thérapeutique et ne pas interrompre le traitement sans avoir pris le temps d'une adaptation posologique adéquate.

Concernant les interactions médicamenteuses, plusieurs mécanismes sont actuellement recensés [9,10] :

- Diminution de l'efficacité des neuroleptiques :
 - par diminution de la résorption gastrique des produits acides (thé, café, lait, pansements gastrique, jus de pamplemousse (action sur le CYTP450, 2D6) etc.) ;
 - par compétition enzymatique : méthylphénidate, L-Dopa, amphétamines, etc. ;
 - par majoration du catabolisme par induction enzymatique (CYT P450) : doxycycline, carbamazépine, lithium, rifampicine, phénytoïne, griséofulvine, lithium, barbituriques, tabac.
- Potentialisation des effets des neuroleptiques par inhibition des enzymes de dégradation (disulfirame, l'isoniazide, les IMAO, les contraceptifs oraux et la cimétidine).
- Potentialisation des effets indésirables :
 - syndromes extrapyramidaux : chloroquine et pipérazine ;
 - hypotension (antihypertenseur, vasodilatateurs périphériques, etc.) ;
 - syndrome métabolique : insuline, hypoglycémisants oraux, etc.

Surveillance d'un traitement neuroleptique chez l'enfant et l'adolescent

1. À court terme

Dans un premier temps, il convient d'évaluer l'efficacité du traitement. Cette évaluation se base sur la perception de

Revue générale

l'enfant et de son environnement de l'efficacité du traitement.

L'amélioration des symptômes même partielle est à prendre en considération ainsi que l'apaisement global de l'enfant et de sa famille. La régulation correcte des cycles nycthéméraux et la gestion de l'anxiété sont des facteurs appréciables pour affiner l'évaluation.

En fonction de la pathologie ayant motivé la prescription, la temporalité de l'apaisement est variable mais doit intervenir dans les quelques jours qui suivent la prescription sous peine d'une augmentation de dose ou de changement de molécule. Il convient actuellement de parvenir à la dose maximale de monothérapie neuroleptique avant d'envisager l'adjonction d'autres molécules.

L'évaluation de la tolérance est également indispensable :

- symptômes extrapyramidaux : roue dentée, dyskinésies précoces, akathisie, tachikynésie ;
- tolérance cardio-vasculaire : pouls, tension, ECG ;
- augmentation de l'appétit ;
- sédation ;
- retentissement cognitif ;
- température à la recherche d'un éventuel (rare) syndrome malin des neuroleptiques ;
- prolactinémie en cas de gynécomastie douloureuse ou accompagnée de galactorrhée.

L'évaluation de l'humeur du patient est également une donnée importante. Il faut retenir que certains antipsychotiques comme l'halopéridol ont souvent été incriminés pour leur effet "dépressogène". Toutefois, il est fréquent de découvrir des éléments thymiques parfois sévères lorsque des symptômes psychotiques sont apaisés. En effet, ceux-ci peuvent être compris comme des équivalents défensifs face à une dépression inélaborable par le patient. Ainsi, la levée des symptômes produc-

tifs ou négatifs vient mettre en évidence la dépression sous-jacente.

Il convient aussi d'être vigilant aux levées d'inhibition observable avec l'aripiprazole ou l'amisulpride à faible dose.

2. À moyen terme

À moyen terme, il convient avant tout de requestionner la pertinence du traitement, les avancées psychothérapeutiques, l'adhésion du patient et de son entourage et l'observance thérapeutique.

L'éducation thérapeutique doit être proposée comme pour toute maladie chronique et comporte un volet d'accompagnement à l'observance médicamenteuse.

Il convient également d'accompagner le patient et sa famille autour des règles hygiéno-diététiques de base tant on sait encore aujourd'hui que les personnes atteintes de maladie mentale sévère ont une espérance de vie réduite de 20 % par rapport à la population générale et sont particulièrement exposées aux facteurs de risque cardiovasculaires tel que : sédentarité, diabète, tabagisme, hyperlipidémie/hypercholestérolémie, hypertension artérielle.

Les effets secondaires à évaluer dépendent par ailleurs du type de molécule prescrit :

– les antipsychotiques de première génération impliquent une surveillance métabolique mais aussi une surveillance régulière de l'électrocardiogramme et de l'apparition possible de dyskinésies tardives (torticollis, torsion de l'hémicorps, etc....) dont la prise en charge requiert un regard spécialisé ;

– les antipsychotiques de deuxième génération nécessitent une évaluation régulière de l'électrocardiogramme et surtout du bilan métabolique.

Les recommandations de l'AFFSAPS [11] sont précises sur la surveillance des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent et sur leur temporalité. Les recommandations sont résumées dans le **tableau I** ci-dessous.

Liens institutionnels

Enfin, il faut rappeler comme un élément non seulement indispensable mais thérapeutique en soi que les liens interprofessionnels autour d'un enfant présentant des troubles mentaux précoces font partie de la surveillance et de l'accompagnement de la prise en charge.

Le soutien à la famille ou à l'entourage proche est également un facteur d'amélioration des troubles et de l'adhésion

	T0	M1	M2	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre Omphalique	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	
T0 : avant le traitement/ M1 : 1 mois après le début du traitement M3 : 3 mois après le début du traitement.						

Tableau I.

I Revues générales

au traitement. Enfin, le recours à une consultation spécialisée de pédopsychiatrie peut soutenir le travail pédiatrique mais celle-ci doit pouvoir s'inscrire dans la continuité des liens établis avec le pédiatre référent.

BIBLIOGRAPHIE

1. H VERDOUX, E PAMBRUN, S CORTAREDONA *et al.* Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013 »(2015) 24:1181-1191 DOI 10.1007/s00787-014-0668-y
2. H. VERDOUX, M. TOURNIER *et al.* Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2010;121:4-10.
3. B GALLING *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2016.
4. SEIDA JC *et al.* First- and Second-Generation Antipsychotics for Children and Young Adults » Comparative Effectiveness Review No. 39. (Prepared by the University of Alberta Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10021.) AHRQ Publication No. 11(12)-EHC077-EF. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. February 2012.
5. BAK M, FRANSEN A, JANSSEN J *et al.* Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 2014;9.
6. J MCCLELLAN, S Stock, and the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013;52:976-990.
7. LUIS ALVAREZ. Mise en place et suivi d'un traitement neuroleptique en pédopsychiatrie. *La psychiatrie de l'enfant*, 2003;46:209-255.
8. P MATALOVÁ, K URBÁNEK, P ANZENBACHER. Specific features of pharmacokinetics in children. *Drug Metabolism Review*, 2016;48:1,70-79.
9. N FRANCK, F THIBAUT. Pharmacology and mechanisms of action of neuroleptic agents. *EMC-Psychiatrie*, 2005;2:282-299.
10. WK KENNEDY, MW JANN, EC KUTSCHER. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics, *CNS Drugs*, 2013;27:1021-1048.
11. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques, recommandations 2010, AFFSAPS.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.