

Psychopharmacologie

Enfant & Adolescent

Docteur Philippe Xavier KHALIL
Médecin des Hôpitaux
Centre Hospitalier du Pays d'Arles

Note introductive

Psychopharmacologie



Historicité

Psychopharmacologie

- L'histoire de la psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent a emprunté des chemins divers et variés
- L'introduction de nombreux médicaments en psychiatrie de l'enfant et l'adolescent résulte de l'observation clinique non préméditée de leurs effets thérapeutiques alors qu'ils étaient utilisés dans d'autres indications

Historicité

Psychopharmacologie

- L'exemple le plus célèbre est celui des amphétamines, maintenant couramment utilisées dans le traitement du trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention

Historicité

Psychopharmacologie

- Les anticonvulsivants dans le traitement des troubles du comportement chez l'enfant présentant des anomalies électroencéphalographiques non spécifiques
- Certains traitements médicamenteux ont été introduits chez l'enfant directement à partir de leur utilisation et leurs indications dans les troubles mentaux de l'adulte

Historicité

Psychopharmacologie

- Les neuroleptiques ont été utilisés – dès les années 1950 – dans le traitement des enfants « sévèrement perturbés »
- Les antidépresseurs ont été utilisés – dès les années 1970 – lors de la reconnaissance d'authentiques troubles dépressifs chez l'enfant et l'adolescent

Historicité

Psychopharmacologie

- La plupart des médicaments actuellement utilisés en psychiatrie de l'enfant ont vu leurs indications se préciser sur la base d'observations cliniques et non à partir de données de laboratoire

Historicité

Psychopharmacologie

- Les travaux de M. Campbell (1985) sont les premiers à préciser les indications des neuroleptiques dans les troubles mentaux de l'enfant (psychoses, autismes et conduites agressives)
- La prédominance des théories psychogénétiques en psychiatrie de l'enfant à conduit longtemps, à privilégier les traitements exclusivement psychologiques

Historicité

Pratique variable

- Existence de notables différences dans l'utilisation des médicaments psychotropes chez l'enfant suivant les différents pays
- L'Organisation Mondiale de la Santé (1980) a tenté de collecter des données et les résultats montrent des différences considérables suivant les pays

Historicité

Pratique variable

- Les prescriptions médicamenteuses étaient moins nombreuses dans les aires géographiques desservies par un programme coopératif de santé
- La grande majorité des prescriptions concernaient les hypnotiques et les tranquillisants mineurs

Historicité

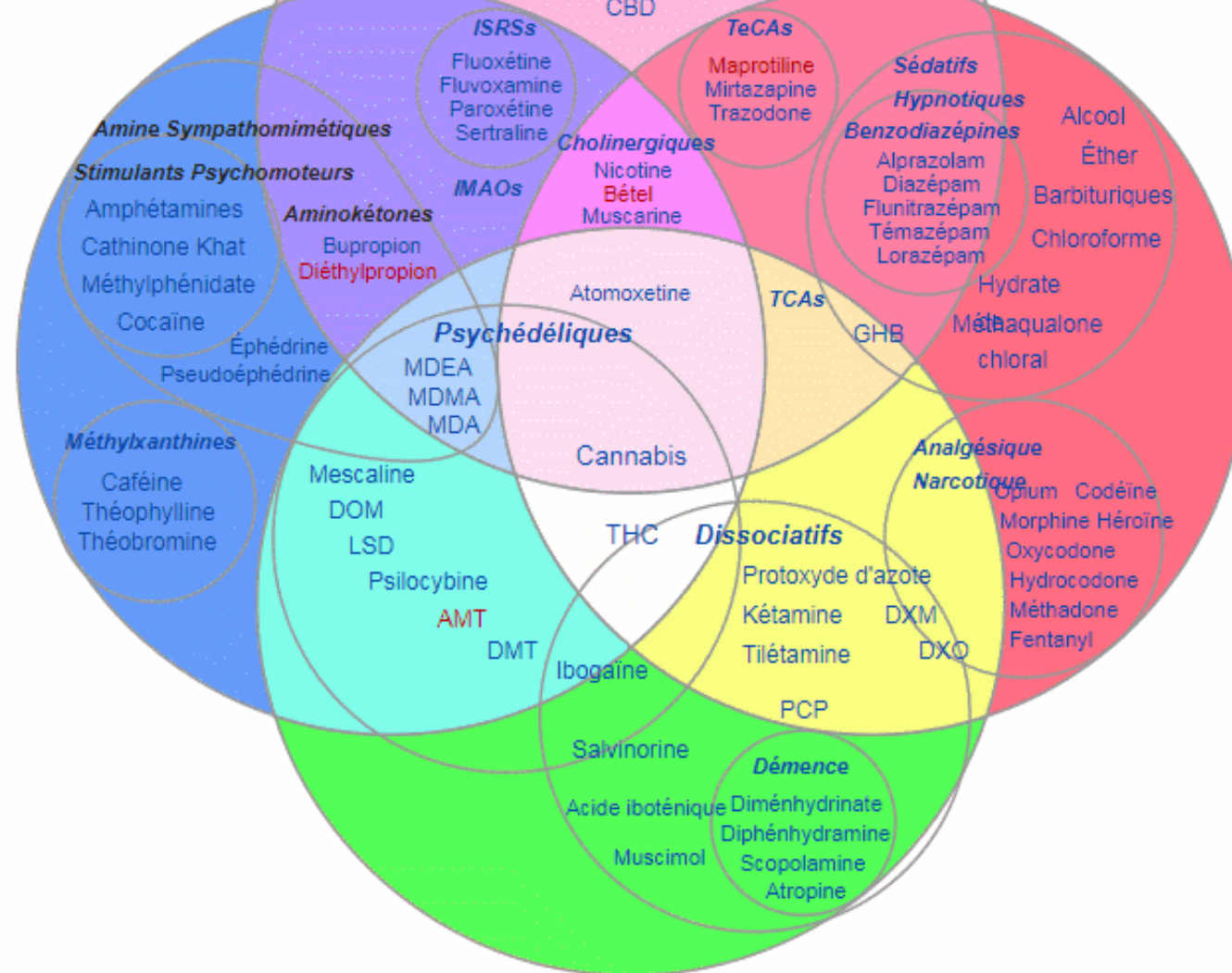
Indications officielles limitées

- La place des médicaments psychotropes dans le traitement des troubles mentaux de l'enfant et l'adolescent a profondément évolué au cours de ces vingt-cinq dernières années
- Elle s'intègre aujourd'hui au sein d'une approche thérapeutique diversifiée et les médicaments psychotropes disposant d'une indication officielle reste très limité

NEUROLEPTIQUES (ou ANTIPSYCHOTIQUES)

STIMULANTS

DÉPRESSEURS



Historicité

Indications officielles limitées

- En France, la situation est comparable avec la prescription de médicaments psychotropes « hors AMM » chez l'enfant et l'adolescent
- Toute utilisation de médicament « hors label » engage l'entière responsabilité du médecin prescripteur ; cette situation – généralisable à l'ensemble des disciplines pédiatriques – n'est pas sans poser de problème

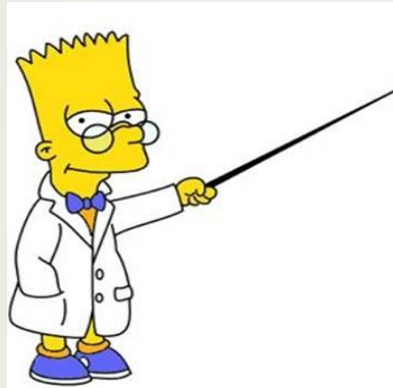
Historicité

Indications officielles limitées

- L'Agence européenne du médicament (EMA, 1995) et l'Agence nationale de sécu-rité du médicament et des produits de santé (ANSM, ancien AFSSAPS, 1999) ont installé des commissions spécifiques en vue d'évaluer les besoins en matière de médicaments pédiatriques

Pharmacologie pédiatrique

Épidémiologie



Pharmacologie

Éléments épidémiologiques

- Les essais cliniques en pédopsychiatrie rappellent que les taux de réponses des traitements même les plus efficaces n'excèdent pas 70%
- Les comorbidités sont fréquentes en pédopsychiatrie et contribuent souvent à la résistance aux traitements médicamenteux

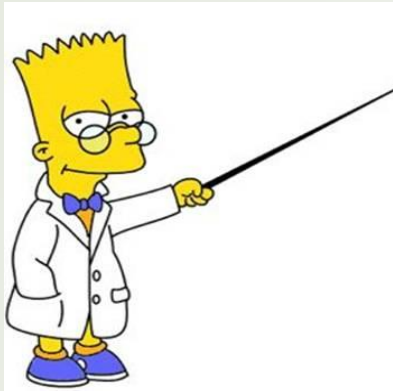
Pharmacologie

Éléments épidémiologiques

- Les études thérapeutiques devraient apporter des informations complémentaires aux essais thérapeutiques contrôlés randomisés, participant à une meilleure connaissance et à une meilleure évaluation du rapport bénéfices/risques des médicaments en pédopsychiatrie

Pharmacologie pédiatrique

Éléments de surveillance



Pharmacovigilance

Grossesse & troubles psychotiques

- Elle est la discipline qui consiste à – noter, enregistrer, évaluer de façon systématique – les réactions indésirables aux médicaments, survenant dans des conditions normales d'utilisation, à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques

Evolution normale de la grossesse



Pharmacovigilance

Éléments épidémiologiques

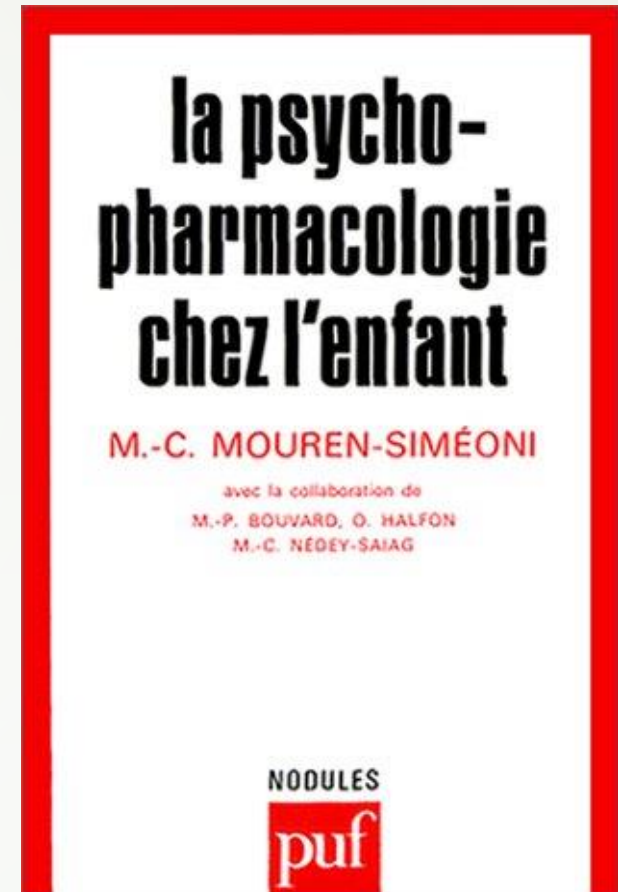
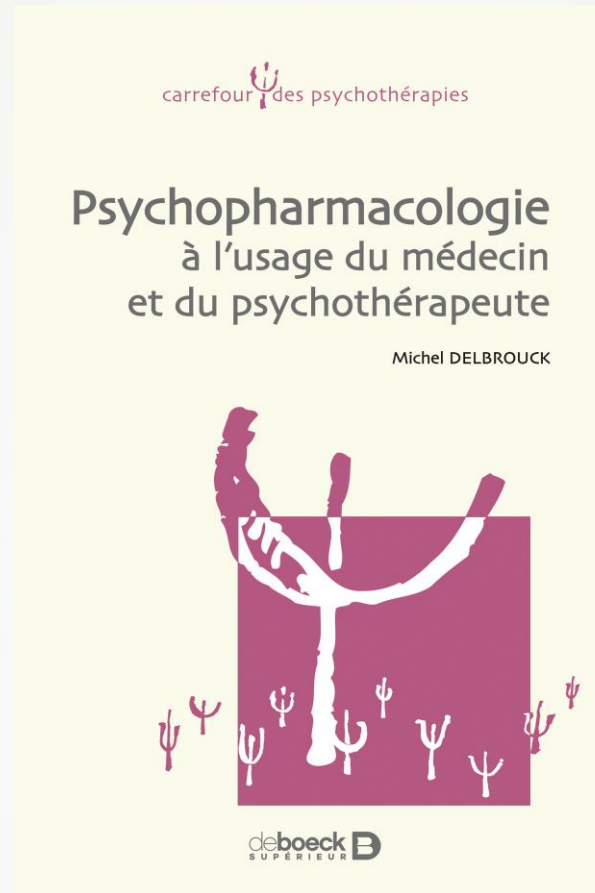
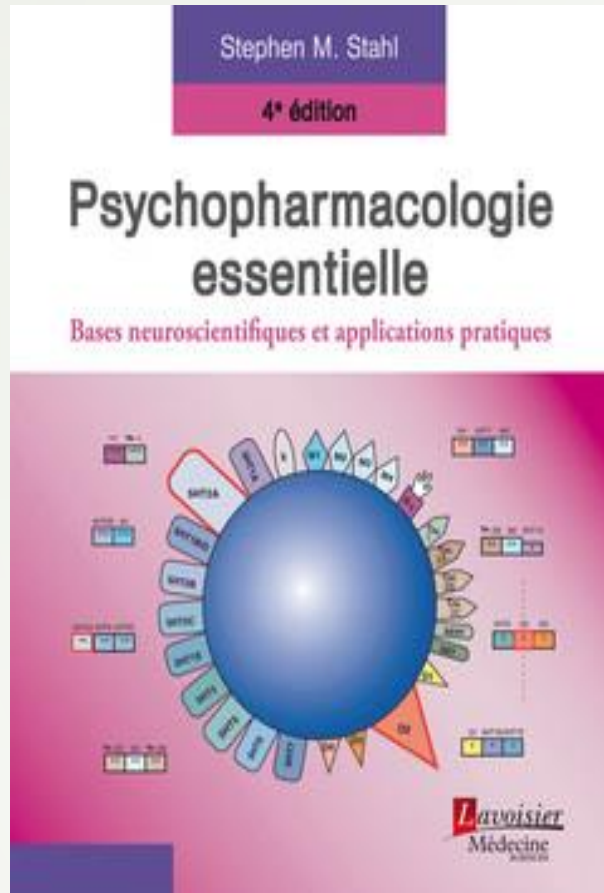
- Ce recueil peut se faire soit par le biais de déclarations spontanées, soit par la réalisation d'études *ad hoc*
- La pharmacoépidémiologie a mis en évidence les effets indésirables des nouveaux antipsychotiques, notamment la prise de poids et les effets métaboliques délétères

Pharmacovigilance

Données actuelles

- Augmentation des prescriptions multiples et concomitantes (co-prescriptions de plusieurs médicaments en même temps) de psychotropes chez l'enfant
- Utilisation de psychotropes non psychostimulants avec les différentes typologies de diagnostics associés

Eléments de littérature



Pharmacovigilance

Données actuelles

- Selon l'origine ethnique et raciale, il existe de notables différences de prescriptions (données américaines)
- La prévalence de l'utilisation des psychotropes chez l'enfant dépend beaucoup de la période étudiée

Pharmacovigilance

Données actuelles

- Augmentation de prescription de psychotropes non stimulants chez l'enfant (anti-psychotiques et antidépresseurs dont la prévalence dépasse celle des prescriptions psychotropes stimulants aux États-Unis)
- Il existe des différences de prévalence de la prescription de psychotropes selon le lieu géographique et/ou le type de protection sociale (situation sanitaire et socio-familiale des enfants)

Pharmacovigilance

Données actuelles

- Prévalence de prescription de psychotropes est élevée chez les enfants adoptés, ceux dont les parents recoivent un revenu complémentaire de l'État, et ceux appartenant au système de protection sociale publique
- Ce taux est également élevé chez les enfants autistes et ceux chez qui coexistent plusieurs diagnostics

Pharmacovigilance

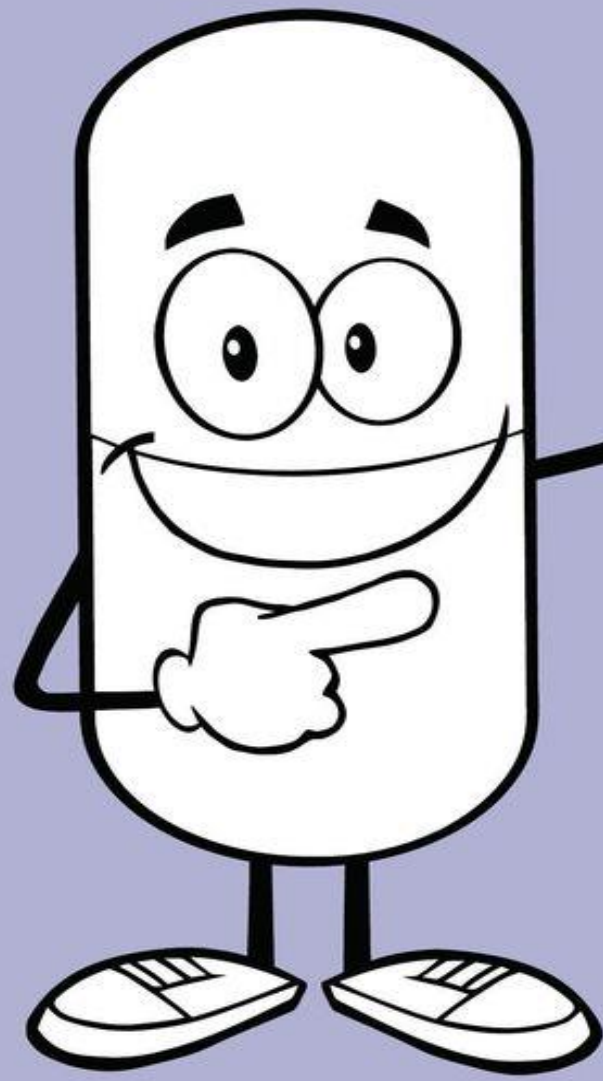
Données actuelles

- Les enfants dont les parents n'ont pas de protection sociale ont un taux faible de prescription de psychotropes
- Une enquête épidémiologique constate que près de 40% des enfants en classe de primaire ont arrêté leur traitement après un an de prescription

Pharmacovigilance

Prévalence des psychotropes

- Constat d'une augmentation de prescription de psychotropes pour des problèmes de comportement et/ou des désordres émotionnels sans que cela s'intègre dans le cadre de recommandations reconnues (AMM)
- Des études post-mise sur le marché devraient être développées (naturalistiques)



Les
PSYCHOTROPES
avec AMM
chez l'ENFANT



Pharmacovigilance

Prévalence des psychotropes

- En France, il existe une dispersion des bases de données et des méthodes utilisées en pharmaco épidémiologie
- La consommation de psychostimulants – selon la base de données Canam – reste inférieure à l'ensemble des pays européens (Allemagne, Grande Bretagne, Hollande) avec un pourcentage de 0,4% chez les garçons entre 8 et 10 ans

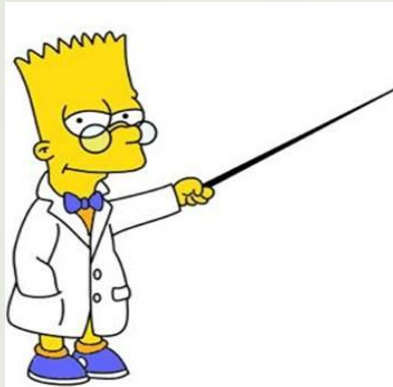
Pharmacovigilance

Prévalence des psychotropes

- En France, le taux de prescription des antidépresseurs est inférieur à 0,5% chez les moins 14 ans pour atteindre un pic de 2% chez les jeunes femmes entre 17-19 ans
- Le taux de prescription d'antipsychotiques augmente progressivement en France ; il est de l'ordre de 0,2 à 0,3% avant l'âge de 9 ans et de 0,5% entre 10 et 19 ans

Pharmacologie pédiatrique

Propriétés physicochimiques



Note introductive

Données primordiales

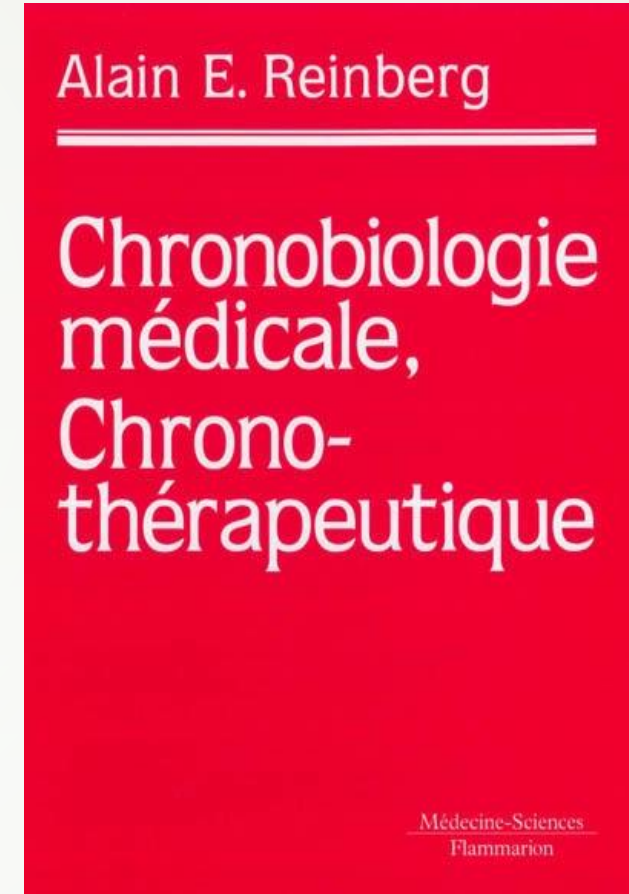
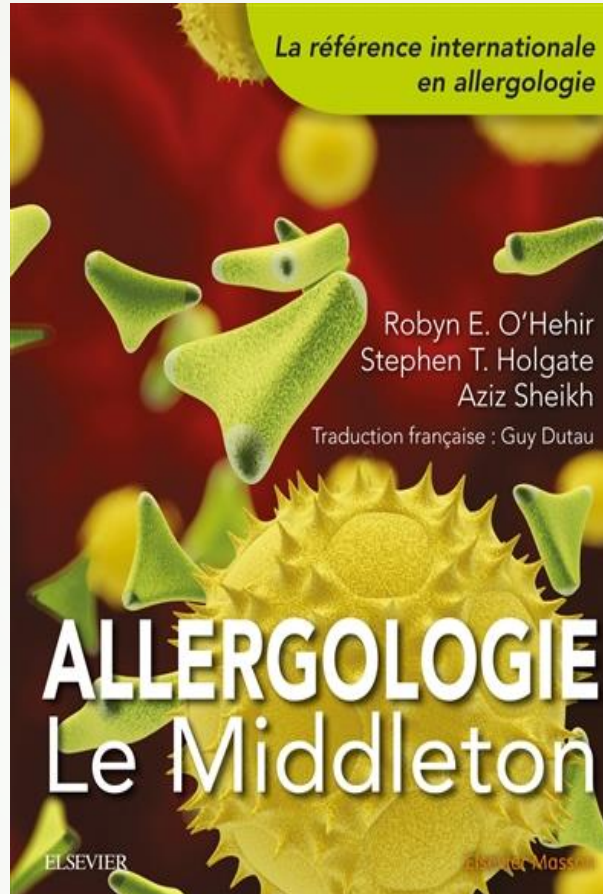
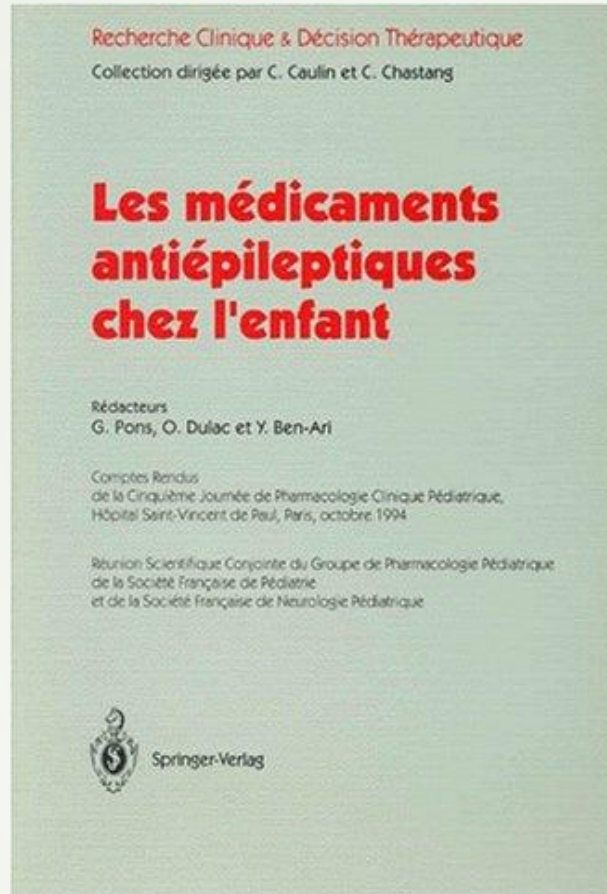
- La prescription d'un traitement médicamenteux doit tenir compte des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui permettent d'augmenter l'efficacité des traitements et de réduire les effets indésirables

Note introductive

Données empiriques

- Les données sont insuffisantes pour la plupart des médicaments administrés en pédiatrie et il est habituel d'extrapoler à l'enfant un schéma thérapeutique utilisé chez l'adulte, ou d'extrapoler des résultats d'une classe d'âge à une autre

Eléments de littérature



Note introductive

Propriétés physicochimiques

- La plupart des médicaments ont un poids moléculaire < 1000 et traversent les barrières endothéliales, tissulaires, etc.
- Le transfert transmembranaire de la plupart des médicaments s'effectue par diffusion passive simple, suivant le gradient des concentrations de part et d'autre des membranes

Note introductive

Propriétés physicochimiques

- Seule la fraction libre et non ionisée du médicament traverse les membranes
- Les liaisons protéiques et/ou tissulaires de part et d'autre d'une membrane sont un facteur limitant du transfert transmembranaire

Pharmacocinétique

Facteurs de l'absorption

- Les principaux facteurs qui influencent l'absorption gastro-intestinale des médicaments sont la motricité gastro-intestinale, pH gastrique et duodéal, présence et maturation du mucus intestinal, l'alimentation
- A la naissance, le pH gastrique est neutre pendant les quinze premiers jours ; l'acidité gastrique sera comparable à celle de l'adulte à partir de l'âge de 2 ans

Pharmacocinétique

Facteurs de l'absorption

- Le nouveau-né est caractérisé par une relative immaturité des fonctions de métabolisme et d'élimination rénale des médicaments, responsable de différences pharmacocinétiques majeures par rapport à l'enfant plus grand et à l'adulte
- Les diverses étapes pharmacocinétiques se modifient progressivement au cours du développement, de manière indépendante et continue

Pharmacocinétique

Facteurs de l'absorption

- La vitesse de vidange gastrique est très irrégulière et allongée ; elle est influencée à la naissance par l'âge gestationnel et le type de l'alimentation
- Ses caractéristiques correspondent à celles de l'adulte vers l'âge de 6-8 mois ; la composition et la vitesse de colonisation bactérienne du tube influencent la motricité intestinale ainsi que le métabolisme des sels biliaires et des médicaments de la lumière intestinale

Pharmacocinétique

Facteurs de l'absorption

- Habituellement, le tube digestif est colonisé par la flore anaérobie dès la première semaine de vie
- Chez le nourrisson, biodisponibilité et vitesse d'absorption des médicaments sont plus rapides, liées notamment à une augmentation de la motricité gastro-intestinale

Pharmacocinétique

Facteurs de l'absorption

- La voie d'administration rectale évite l'effet de premier passage hépatique, résulte en d'importantes variations individuelles de résorption, liées notamment aux particularités du drainage veineux
- Elle peut être très efficace chez le nouveau-né et chez l'enfant, utilisée pour les administrations d'urgence, c'est le cas du diazépam

Pharmacocinétique

Facteurs de l'absorption

- L'administration IM est influencée par le type de médicament (galénique) et le flux sanguin musculaire
- L'absorption par voie transcutanée dépend de l'état d'hydratation de la peau

Pharmacocinétique

La distribution

- Elle est principalement influencée par la composition corporelle, les capacités de liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires, les flux sanguins régionaux et le pH des différents milieux
- Les liaisons aux protéines plasmatiques et tissulaires réalisent un équilibre dynamique réversible

Pharmacocinétique

La distribution

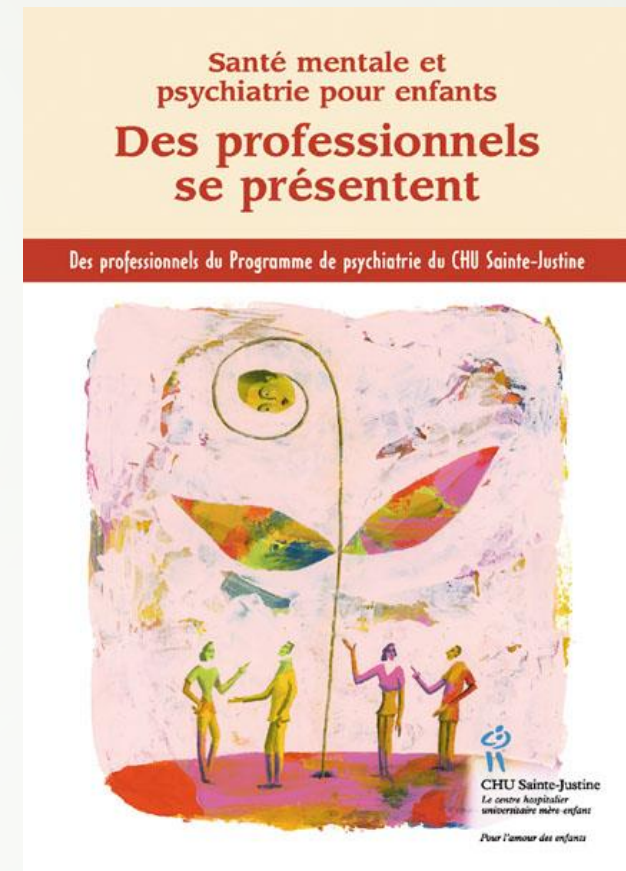
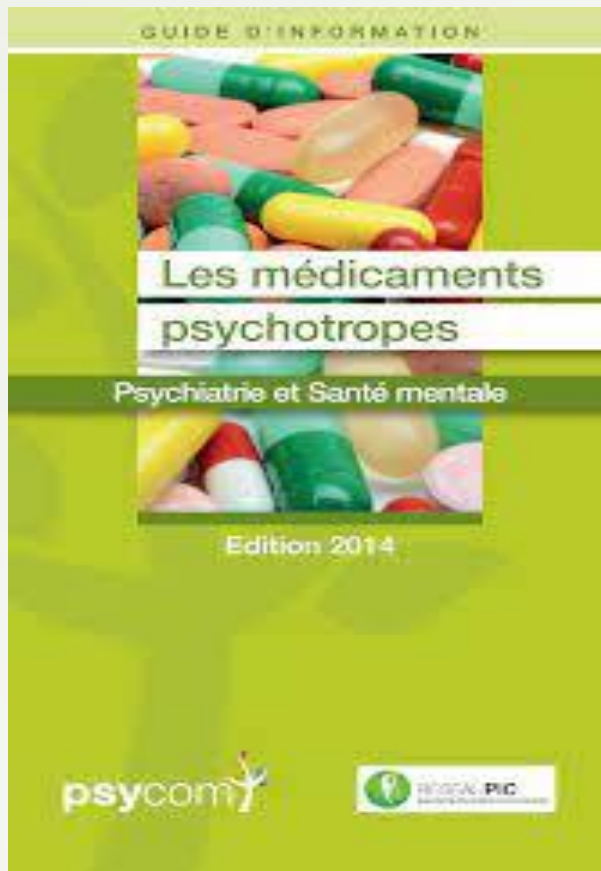
- Dans le plasma, les médicaments acides se lient préférentiellement à l'albumine, alors que les médicaments basiques se lient principalement aux globulines, aux lipoprotéines et à l' α -1-glycoprotéine acide
- En dehors de la période néonatale, la composition corporelle de l'enfant est proche de celle de l'adulte ; la taille du secteur extracellulaire atteint celle de l'adulte autour de l'âge de 2 ans

Pharmacocinétique

Métabolisme

- Le métabolisme est une étape essentielle de l'élimination des médicaments liposolubles – transformés en molécules plus hydrosolubles – favorisent leur élimination par voie rénale (filtration glomérulaire et sécrétion-réabsorption tubulaire)

Eléments de littérature



Pharmacocinétique

Métabolisme

- Les enzymes du métabolisme des médicaments sont principalement de localisation hépatique ; elles sont classées en réactions de phase I (cytochromes P450 des familles 1,2 et 3) et phase II (glucoroconjugaison)

Pharmacocinétique

Métabolisme

- La maturation des fonctions rénales d'élimination est rapide après la naissance et la clairance de médicaments principalement éliminés par filtration glomérulaire augmente vite
- La maturation des fonctions tubulaires est plus progressive : l'élimination rénale des médicaments est comparable à celle de l'adulte vers l'âge de 1 an

Pharmacogénétique

Utilisation prudente

- La pharmacogénétique est l'étude de l'impact des facteurs génétiques sur la réponse aux médicaments
- Les facteurs génétiques peuvent avoir un impact sur les concentrations du médicament obtenues lors d'un traitement à doses standardisées, et par conséquent sur son efficacité et/ou toxicité

Pharmacogénétique

Utilisation prudente

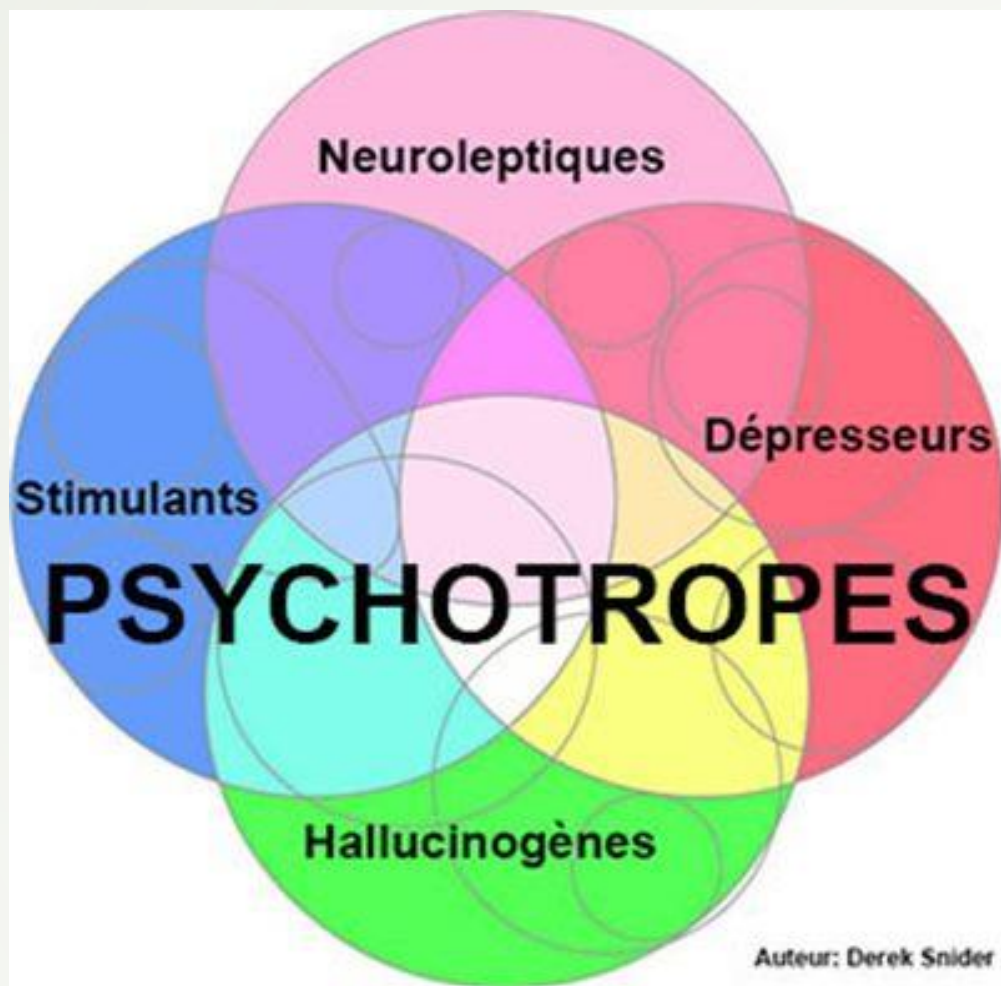
- L'utilisation des données pharmacogénétiques adultes chez l'enfant doit être prudente et tenir compte de la maturation enzymatique liée à l'âge de l'enfant, qui conditionne sa capacité individuelle de métabolisme

Essais thérapeutiques

Constat actuel

- « Que la place des médicaments psychotropes en psychiatrie de l'enfant soit limitée est plutôt satisfaisant, qu'elle soit très mal délimitée l'est beaucoup moins » (P. Simon, 1978)
- La recherche psychopharmacologique chez l'enfant et l'adolescent a longtemps utilisé les concepts et les outils hérités de la psychiatrie de l'adulte

Médications psychotropes



Les médicaments
sont là pour vous aider mais...



...ils ont parfois du mal à vivre ensemble.

Votre médecin et votre pharmacien peuvent adapter votre traitement pour renforcer son efficacité et préserver votre santé.

Et si on changeait
de comportement
avec les médicaments ?

www.leem.org

leem
LES ENTREPRISES
DU MÉDICAMENT

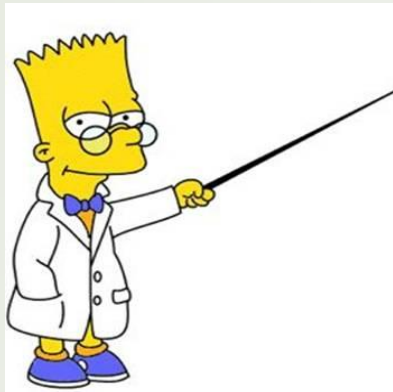
Essais thérapeutiques

Constat actuel

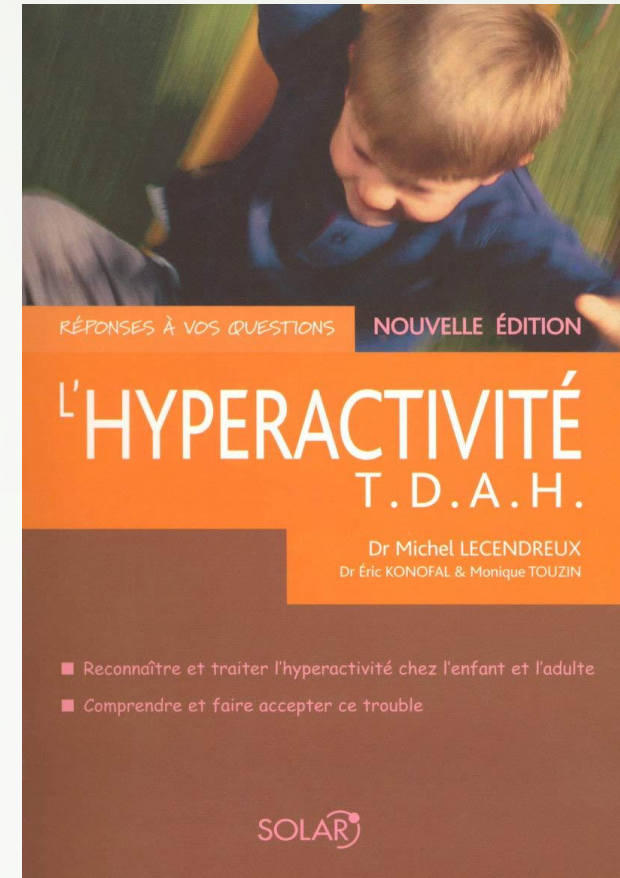
- Les problèmes méthodologiques, les limitations juridiques et les contraintes éthiques ne sont pas des raisons suffisantes pour s'abstenir de réaliser des études pharmacocliniques chez l'enfant et l'adolescent

Médications psychotropes

Psychostimulants



Eléments de littérature



Psychostimulants

Amphétamines

- Les médicaments psychostimulants, notamment les amphétamines, sont parmi les plus anciens psychotropes utilisés en psychiatrie
- En 1937, C. Bradley décrit pour la première fois, la diminution des comportements impulsifs et agressifs chez un groupe d'enfants hyperactifs sous amphétamines

Psychostimulants

Méthylphénidate

- Chez l'enfant et l'adolescent, la principale indication des psychostimulants est le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)
- En France, seule la molécule de méthylphénidate possède l'AMM (l'Autorisation de Mise sur le Marché) dans cette indication

AI-JE UN ÉLÈVE TDA/H EN CLASSE ?

Points de repère : traits caractéristiques mais non obligatoires

Les difficultés sociales dues à l'impulsivité et à l'hyperactivité peuvent déboucher sur un rejet de l'élève, voire de l'harcèlement !

PROFILS POSSIBLES	Trouble de l'attention = tda	
	Inattention et hyperactivité et/ou impulsivité = tda/h	
	Profil combinant les 3 aspects (inattention, hyperactivité et impulsivité) mais c'est très rare	
INATTENTION	Peu d'attention aux détails	
	Imprécision	
	Erreurs d'inattention	
	Forte distractibilité	
	Difficulté à terminer une tâche	➤ Impact sur le suivi et la réussite scolaire
	Mauvais respect des consignes	➤ Impact sur l'estime de soi et la motivation
	Mauvaise gestion du temps	
HYPERACTIVITÉ	Mauvaise organisation du travail	
	Perte/oubli du matériel	
	Agitation permanente	👉 « Être monté sur ressorts »
	Se lève sans raison	
	Facilement excitable	
	Parle beaucoup	👉 Hyper participation et bavardage excessif
	Difficulté à partager la parole	➤ Accentue les difficultés relationnelles avec les autres élèves et le professeur
IMPULSIVITÉ	Peut se mettre dans des situations de danger physique	
	Impatience face à l'attente	
	Faible tolérance à la frustration	
	Changements d'humeur	➤ Difficulté dans les relations sociales et nombreuses situations de conflits
	Maladresses et gestes brusques	
	Coupe la parole	
TROUBLES ASSOCIÉS	Très fréquents	
	Troubles d'apprentissage	👉 Profil HPI et constellation DYS
	Troubles de conduite	👉 Opposition et provocation
	Troubles de l'anxiété et de l'humeur	👉 Jusqu'à la dépression
	Trouble du sommeil	
	Tics	👉 Clignements des yeux, mouvements faciaux, tc.

Légende : ➤ Conséquence 🐞 Illustration

Informations complémentaires dans la fiche outil détaillée sur le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H). Si vous suspectez profil TDA/H chez un élève, veuillez consulter la page « Vers qui orienter les parents ? » de la fiche outil détaillée.

Éditeur responsable : Marie-Martine SCHYNS, Place Surlat de Chokier, 15-17 - 1000 Bruxelles

Téléchargez notre infographie

Le TDAH : Le Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

Trois formes cliniques :

- Une forme avec **inattention** prédominante,
- Une forme avec **agitation-impulsivité** prédominante,
- Une forme dite mixte qui associe les trois dimensions cliniques : **inattention, agitation et impulsivité.**

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental :

- Fréquent 4% : il touche en moyenne 1 enfant par classe,
- D'origine **polyfactorielle** (vulnérabilité développementale),
- Associant 3 dimensions cliniques : **Inattention, impulsivité, hyperactivité.**



Il se caractérise par :

- Des perturbations durables des fonctions cognitives (attention, mémoire, fonctions exécutives),
- La fréquence des troubles des apprentissages associés comme les troubles "Dys",
- Des difficultés psychomotrices,
- Un fort retentissement sur l'estime de soi (parfois source d'opposition, de provocation, d'anxiété, dépression...).

En France, comme en Europe, le TDAH concerne :
• entre 3 et 5% des enfants d'âge scolaire
• 3% des adultes

Une prise en charge pluridisciplinaire

L'enfant et ses parents peuvent se voir proposer différents prises en charge spécifiques à chacun qui devront être périodiquement évaluées. Cela implique également que l'enfant, les parents, les professionnels et l'école doivent travailler ensemble pour la mise en œuvre de stratégies d'apprentissage et de nouvelles méthodes d'éducation.

- thérapies comportementales et cognitives (TCC) ;
- guidance parentale, groupes d'habiletés parentales
- psycho-éducation ;
- un traitement médicamenteux prescrit par le professionnel de santé référent (pédopsychiatre...)

- remédiation cognitive
- rééducation en orthophonie ;
- rééducation en psychomotricité ;
- rééducation en ergothérapie ;



hoptoys.fr

hoptoys.fr

Trouble Déficit de
l'Attention/Hyperactivité

TDAH

Les troubles associés

La présence d'un trouble associé au TDAH est évaluée entre 65 et 89%

TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME

la fréquence du TDAH parmi la population TSA est évaluée à 42%



TOP ET TC

Le trouble de l'opposition avec provocation TOP, le trouble des conduites TC, concernerait de 30 à 50% des TDAH

TROUBLE DES APPRENTISSAGES

Leur fréquence varie, elle se situe le plus souvent entre 25 et 40 %



TROUBLES DE L'HUMEUR - ANXIÉTÉ

Dans la population des enfants TDAH, les troubles de l'humeur ont une prévalence de 20 à 37%. L'anxiété concerne 30% des TDAH



TROUBLES DU SOMMEIL

Les troubles du sommeil concernent 30% des TDAH.



ABUS DE SUBSTANCE

L'abus de substance concerne de 13 à 30 % des personnes TDAH.

Liste non exhaustive

Votre déficit d'attention, votre hyperactivité, méritent notre attention



Psychostimulants

Méthylphénidate

- Le méthylphénidate a été synthétisé en 1944 à Bâle – dans les laboratoires de recherche de Ciba – par le chimiste Léandro Panizzon
- La *Ritaline*® a été mise sur le marché en 1954 en Suisse, en Allemagne et introduite en 1956 aux États-Unis ; cette molécule a obtenu l'AMM (France) le 31 juillet 1995 et c'est actuellement, le seul psychostimulant pédiatrique disponible en officine

Psychostimulants

Propriétés chimiques

- Selon la classification de Delay et Denicker (1961), les psychostimulants forment avec les antidépresseurs le groupe des substances psychoanaleptiques et appartiennent à la classe thérapeutique des amphétamines et apparentés
- Chez l'enfant, les principales molécules utilisées en France pour le TDAH (*Ritaline*®, *Biphentin*®, *Concerta*®, *Quasym*®, *Medikinet*®), la narcolepsie et les hypersomnies idiopathiques (*Modiodal*®)

Psychostimulants

Propriétés chimiques

- Les psychostimulants amphotaminiques possèdent une activité agoniste directe des récepteurs adrénergiques et dopaminergiques, et certains une activité agoniste pour les récepteurs sérotoninergiques
- Ils provoquent le déplacement des cathécholamines, des vésicules de stockage vers les terminaisons synaptiques, augmentant ainsi leur libération

Psychostimulants

Propriétés chimiques

- Les amphétamines développent une action maximale dans les deux heures qui suivent la prise, période qui correspond à la phase de résorption, pendant laquelle se produit le pic de libération des monoamines

Psychostimulants

Indications

- Les psychostimulants ont démontré leur efficacité quant à l'amélioration du fonctionnement cognitif et des performances scolaires des sujets traités
- Le méthylphénidate peut être proposé dans le traitement de la narcolepsie, en particulier si elle s'accompagne de catalepsie, il améliore les processus cognitifs chez le traumatisé crânien (Siddall O-M., 2005)

Psychostimulants

Effets secondaires

- Le méthylphénidate est une molécule globalement bien tolérée aux effets secondaires transitoires ; il a été proposé pour potentialiser l'effet des antidépresseurs
- Les effets sur le système nerveux central et périphérique sont les plus fréquents à type d'irritabilité, nervosité et troubles de l'endormissement ; des effets passagers gastro-intestinaux, cardiovasculaires, cutanés et hématologiques sont rares

Psychostimulants

Interactions médicamenteuses

- Association déconseillée avec l'éphédrine, les agents vasopresseurs, les anesthésiques volatils halogénés et certains antiépileptiques et antidépresseurs tricycliques

Psychostimulants

Contre-indications

- L'hypersensibilité connue au méthylphénidate ou à l'un de ses constituants
- Manifestations d'angoisse, psychoses, hyperthyroïdie, arythmie cardiaque, angor sévère, glaucome, tics moteurs, maladie de Gilles de la Tourette
- La comorbidité avec la toxicomanie soulève des questions du fait du caractère « amphétaminique » des psychostimulants et du risque d'abus de substances

Psychostimulants

Prescription & surveillance réglementées

- La prescription initiale doit être hospitalière, réservée aux services spécialisés de neurologie, psychiatrie et pédiatrie
- Cette prescription est réalisée sur une ordonnance sécurisée avec une validité d'une année ; le renouvellement des ordonnances peut être réalisé par tout docteur en médecine pour une durée de 28 jours

Psychostimulants

Prescription & surveillance réglementées

- L'administration du méthylphénidate est établie de façon progressive, sans dépasser 60 mg par jour ; l'efficacité est rapide, dose-dépendante et le traitement semble rester efficace pendant longtemps sans échappement thérapeutique
- Il est conseillé d'interrompre le traitement au moins une fois par an – pendant au moins quatre semaines – lors des grandes vacances scolaires

Stratégies thérapeutiques

Autorisation temporaire d'utilisation

- Les ATU sont délivrées quand les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares et qu'il n'existe pas de traitement approprié, mais que leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques

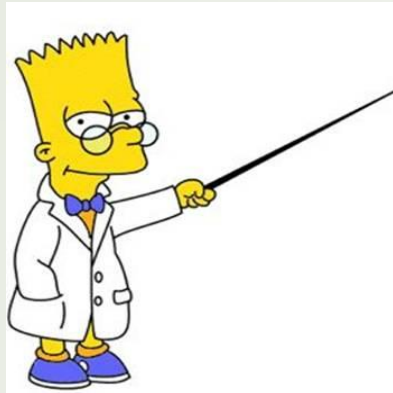
Stratégies thérapeutiques

Atomoxetine délivrance hospitalière

- La perte d'efficacité du méthylphénidate conjuguée à une anxiété très importante peut justifier une autorisation temporaire d'utilisation et la délivrance du *Strattera*®
- Atomoxetine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline indiqué dans le TDAH chez les enfants de 6 ans et plus et chez les adolescents en diminuant agitation et impulsivité, en augmentant l'attention

Médications psychotropes

Neuroleptiques



Neuroleptiques

Naissance & évolution

- Paul Charpentier (chimiste, 1951) met au point une nouvelle molécule qui sera commercialisée sous licence Rhône-Poulenc (1953) dans le monde germanophone
- Famille des phénothiazines, la chlorpromazine (*Largactil*®) signifie « large action », les premiers résultats thérapeutiques du produit expérimenté à Sainte-Anne sur les symptômes psychotiques seront publiés par J. Delay et P. Deniker

Neuroleptiques

Naissance & évolution





The chemist
Paul Charpentier



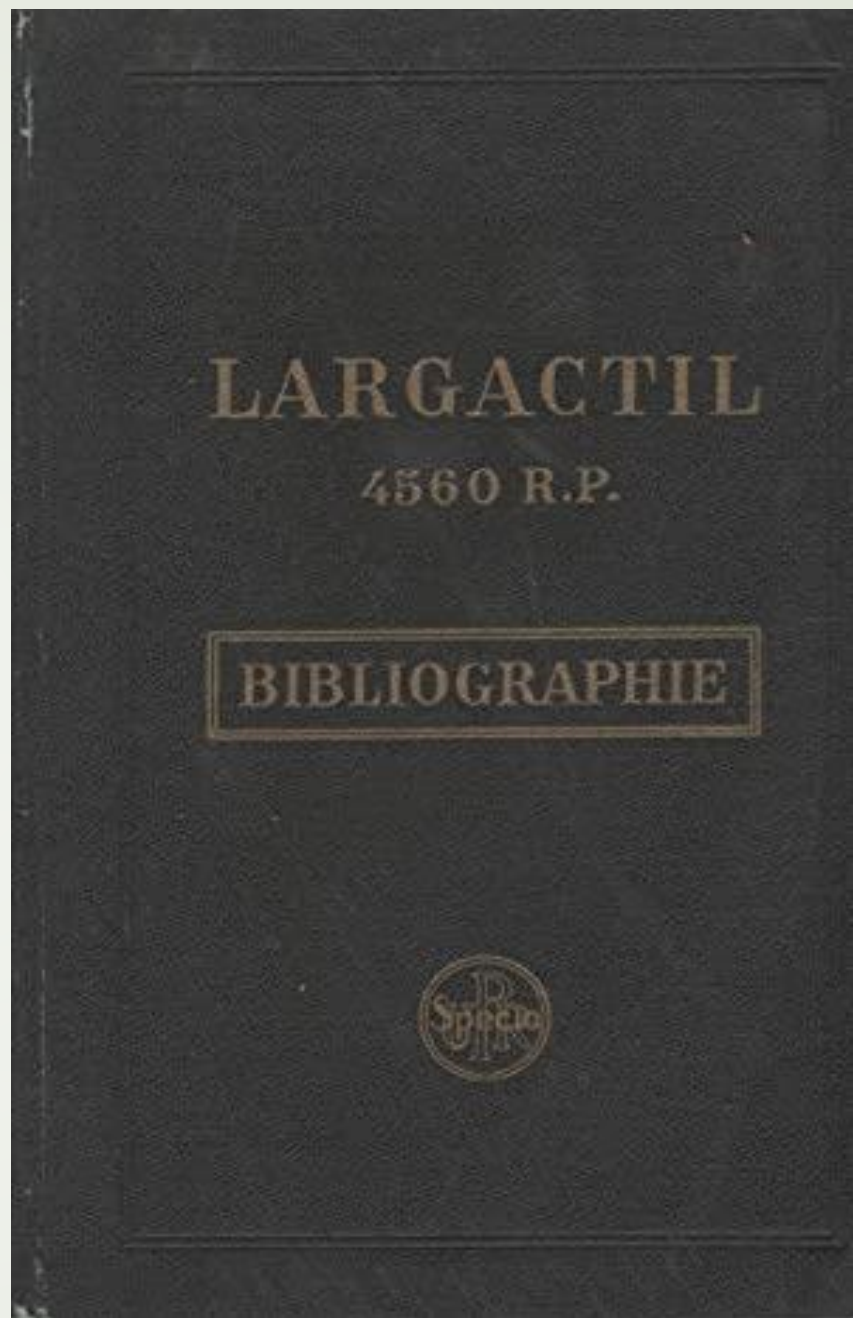
The surgeon/anaesthetist
Henri Laborit



The psychopharmacologist
Jean Delay



The clinician
Pierre Deniker



Neuroleptiques

Naissance & évolution

- Cette découverte de la chlorpromazine révolutionne le traitement des troubles mentaux et donne naissance à la psychopharmacologie
- Depuis, l'utilisation des neuroleptiques en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent n'a cessé de croître, pour des troubles multiples et variés

Neuroleptiques

Propriétés chimiques

- Les neuroleptiques conventionnels bloquent les récepteurs centraux de la dopamine (Costentin et *al.*, 1987)
- Certaines molécules ont une action différenciée, selon la posologie (désinhibitrice à faible dose et réductrice à forte dose), selon le système dopaminergique considéré

Neuroleptiques

Propriétés chimiques

- Les neuroleptiques atypiques ont une faible affinité pour les récepteurs dopaminergique et une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} et α -1
- Les neuroleptiques atypiques ont une action moins sédatrice et engendrent moins d'effets extrapyramidaux

Neuroleptiques

Propriétés chimiques

- Toutes les études s'accordent sur l'absence de corrélation entre les taux plasmatiques et l'efficacité clinique
- En revanche, il existe une corrélation nette entre les taux plasmatiques et la fréquence de survenue d'effets secondaires (intérêt dosage plasmatique chez l'enfant)

Neuroleptiques

Propriétés chimiques

- Les taux plasmatiques des neuroleptiques atypiques et de leurs métabolites vont dépendre de plusieurs paramètres tels que l'âge – le sexe – l'activité du système cytochrome P450 – la nature des médicaments associés – la consommation de tabac

Neuroleptiques

Indications

- Les neuroleptiques représentent le traitement médicamenteux de première intention dans les schizophrénies à début précoce ; la réponse au traitement apparaît variable d'un sujet à l'autre
- Seul consensus concerne la clozapine (*Leponex*®), dont l'utilisation doit être réservée aux sujets présentant une schizophrénie résistante (American Academy, 2001)

Neuroleptiques

Indications

- Plusieurs études suggèrent la rispéridone (*Risperdal*®) et l'olanzapine (*Zyprexa*®) pouvant avoir des effets antimaniaques et être utilisées seules et/ou en association avec un thymorégulateur, dans le traitement des troubles bipolaires chez l'enfant et l'adolescent (Ryan ND., 2003)
- Seule la quétiapine (*Xeroquel*®) a fait l'objet de deux études contrôlées chez des adolescents présentant un trouble bipolaire de type I (épisode maniaque ou mixte)

Neuroleptiques

Indications

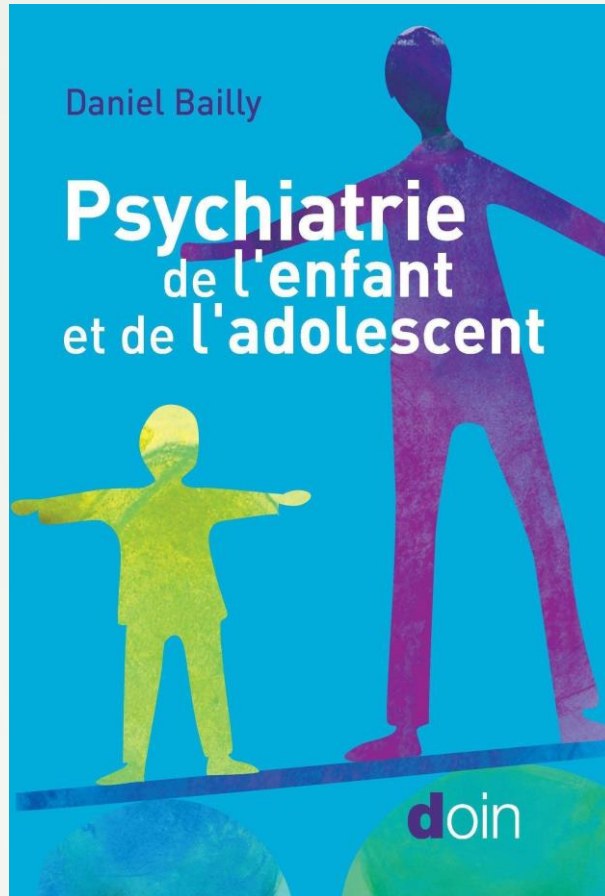
- L'association quétiapine-divalproate de sodium s'est révélée significativement plus efficace que le divalproate de sodium (*Depakote*®) utilisé seul
- La quétiapine seule s'est également révélée aussi efficace que le divalproate de sodium avec une amélioration plus rapide de la symptomatologie

Neuroleptiques

Indications

- Plusieurs études contrôlées (M. Campbell) montrent que l'halopéridol s'avère significativement efficace sur les manifestations comportementales et le retrait autistique
- La rispéridone améliore les troubles du comportement et la régulation des affects (labilité émotionnelle, colères), L'amisulpride améliore le retrait autistique, la bromocriptine améliore les troubles de l'attention et l'hyperactivité (Dollfus et *al.*, 1992)

Eléments de littérature



Neuroleptiques

Indications

- Toutes les études posent en fait la question de l'homogénéité de la catégorie diagnostique « troubles envahissants du développement »
- Peut-on prescrire à partir de ce seul diagnostic, ou doit-on prescrire en fonction des dimensions symptomatiques repérées chez l'enfant ?

Neuroleptiques

Indications

- En comparant l'amisulpride (*Solian*®) et la bromocriptine (*Parlodel*®), certains auteurs suggèrent que – suivant les dimensions symptomatiques considérées – les enfants autistes peuvent être soit améliorés, soit aggravés par les neuroleptiques (Dollfus et *al.*, 1992)

Neuroleptiques

Indications

- Les tics peuvent être individualisés en différentes catégories diagnostiques – seul le syndrome de Gilles de la Tourette – est officiellement reconnu comme une indication des neuroleptiques
- Plusieurs études contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité de l'halopéridol et du primozide (*Orap*®), plusieurs études en ouvert suggèrent l'intérêt potentiel de la rispéridone, de l'olanzapine et de la quétiapine

Neuroleptiques

Indications

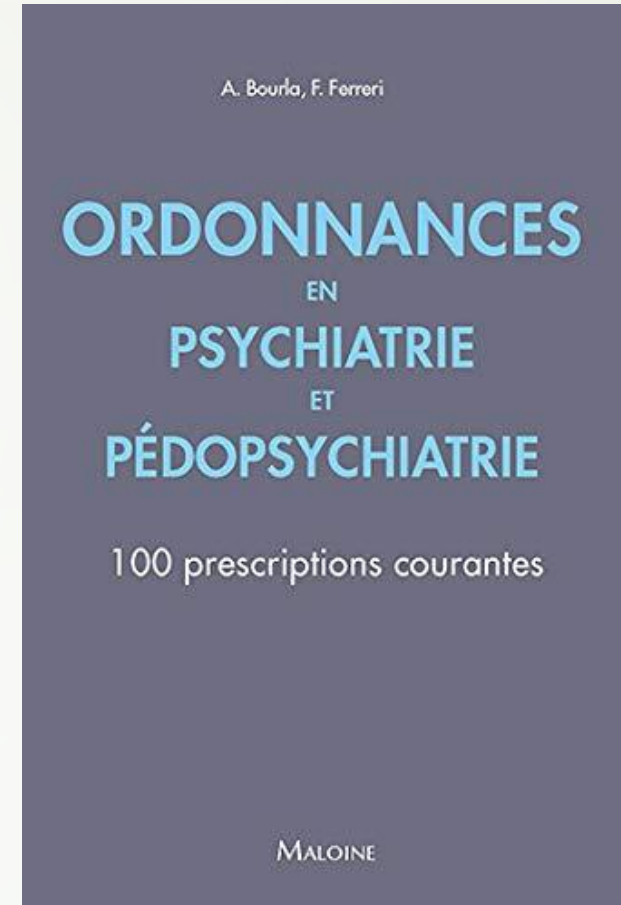
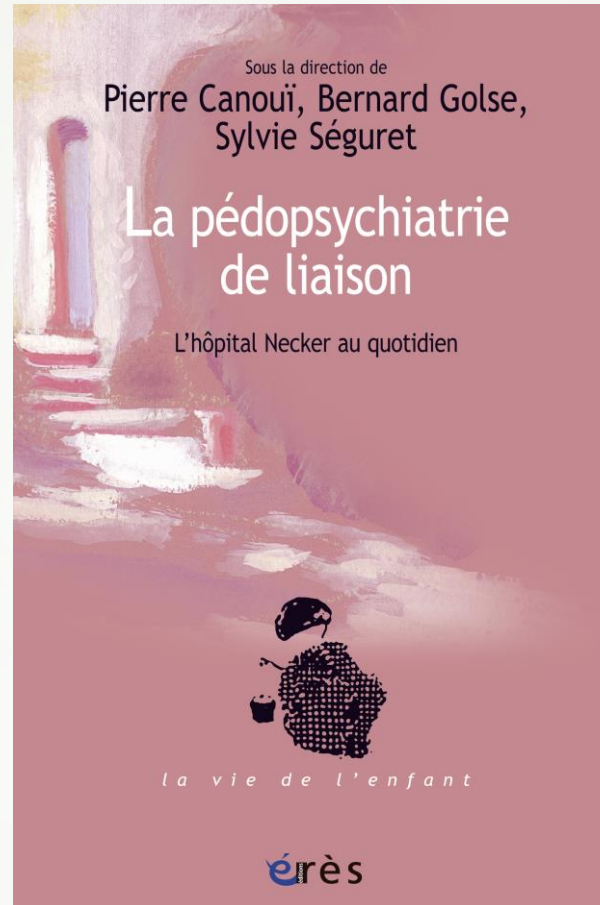
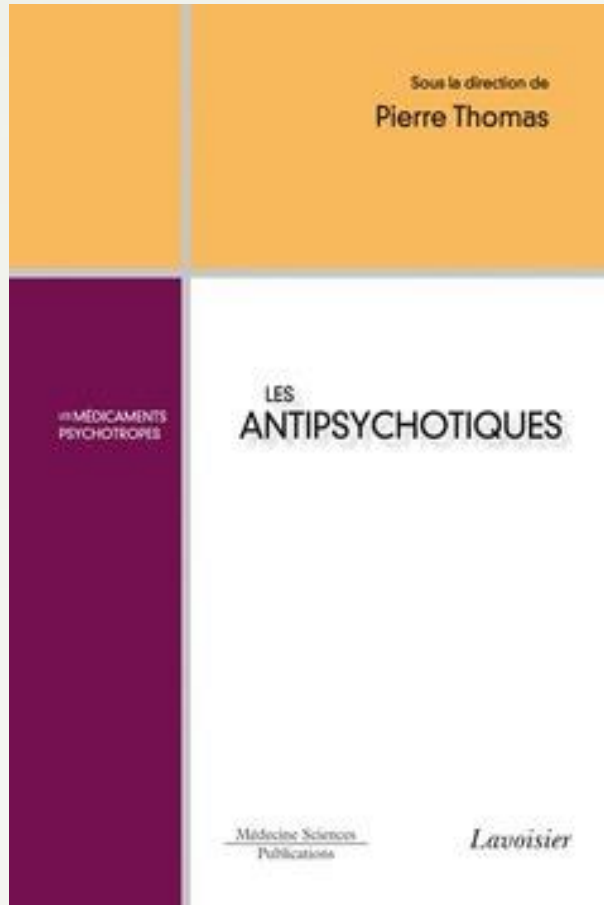
- Les comportements avec agressivité observés dans différents troubles ont constitué l'une des premières indications des neuroleptiques chez l'enfant
- Cette situation qui concerne une majorité des enfants placés en institution, est aujourd'hui considérée par de nombreux auteurs comme un véritable problème de santé publique

Neuroleptiques

Indications

- L'intérêt des neuroleptiques est aussi lié à leur rapidité d'action particulièrement utile dans les états d'agitation aiguë avec agressivité et violence (Bailly D., 2004)
- Les neuroleptiques dits conventionnels (dès 1960) ont été utilisés dans l'anorexie mentale, avec l'idée qu'il existerait dans cette pathologie une hyperactivité dopaminergique centrale

Eléments de littérature



Neuroleptiques

Indications

- Plusieurs études en ouvert montrent que l'olanzapine notamment s'avère efficace sur la plupart des symptômes de l'anorexie mentale : prise de poids – réduction de l'anxiété et des ruminations vis-à-vis de l'alimentation – diminution des préoccupations de l'image corporelle et de l'hyperactivité (Bosanac et *al.*, 2005)

Neuroleptiques

Effets secondaires

- Les enfants sont plus vulnérables que les adultes aux effets secondaires des neuroleptiques ; la plupart des effets secondaires observés sont discrets ou modérés, disparaissent avec le temps, la diminution des posologies ou l'arrêt du traitement

Neuroleptiques

Effets secondaires

- Les neuroleptiques atypiques, ont un rapport bénéfices-risques très favorable, à condition que les indications soient bien posées et que les règles élémentaires de prudence soient respectées (McConville et *al.*, 2004)

Adolescents sous antipsychotiques

Surveillance médicale

[illegible]

Neuroleptiques

Effets secondaires

- Les dystonies aiguës sont plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte (garçons > filles), le syndrome parkinsonien semble augmenter avec l'âge
- L'akathisie se rencontre essentiellement chez l'adolescent, les dyskinésies tardives représentent un problème important chez l'enfant et l'adolescent (Bailly D., 2004)

Neuroleptiques

Effets secondaires

- Quelques cas de tics moteurs et vovaux ont été rapportés avec les neuroleptiques atypiques et conventionnels, la plupart d'entre-eux abaissent le seuil épileptogène (Bailly D., 2004)
- La clozapine (neuroleptique atypique) a une action réputée proconvulsivante, les crises convulsives survenant toutefois le plus souvent de façon isolée et lors de l'utilisation de fortes posologies

Neuroleptiques

Effets secondaires

- Quelques effets paradoxaux à type d'irritabilité, crise d'angoisse, accès de colère et de pleurs, l'émergence soudaine de symptômes obsessionnels-compulsifs
- A doses élevées, les neuroleptiques conventionnels semblent entraîner une altération des performances cognitives alors qu'à faibles doses, ils pourraient avoir une action stimulante et facilitatrice sur lesdites fonctions

Neuroleptiques

Effets secondaires

- Les effets neurovégétatifs et cardiovasculaires sont les mêmes que ceux décrits chez l'adulte (Petit et *al.*, 1995)
- Hypotension orthostatique et vertiges sont possibles mais relativement assez peu fréquents (dose-dépendant)

Neuroleptiques

Effets secondaires

- **Hyperprolactinémie dose-dépendant** est fréquemment observée avec les neuroleptiques conventionnels et certains atypiques (diminution ou arrêt du traitement)
- **Une prise de poids est fréquemment observée** (atypiques) et parfois élévation des enzymes hépatiques

Neuroleptiques

Effets secondaires

- Leucopénie et thrombocytopénie sont habituellement discrètes, heureusement plus rare mais plus grave est l'agranulocytose !
- Le syndrome malin des neuroleptiques repose sur les mêmes principes thérapeutiques que chez l'adulte : arrêt des neuroleptiques, hospitalisation de l'enfant, dantrolène sodique (*Dantrium*®)

Neuroleptiques

Effets secondaires

- Énurésie et incontinence urinaire (retardés mentaux)
- Quelques manifestations digestives sont fréquemment rapportées et parfois oculaires (photosensibilisation et dépôts pigmentaires), céphalées et rhinites

Neuroleptiques

Règles de prescription

- Le traitement neuroleptique a pour objet de suspendre des symptômes cibles et de permettre une meilleure adaptation comportementale (Green WH., 1991)
- Associé à des mesures psychothérapique et sociothérapique, il doit permettre à terme, d'améliorer le fonctionnement psychosocial de l'enfant et de l'adolescent

Neuroleptiques

Règles de prescription

- La mise en route d'un traitement neuroleptique doit reposer sur un consensus entre enfant, parents, médecin prescripteur (Remschmidt et *al.*, 2000)
- Enfant et parents doivent être informés des effets thérapeutiques attendus et des effets secondaires possibles, mais aussi des risques liés à une éventuelle abstention thérapeutique (Rosenberg et *al.*, 1994)

Neuroleptiques

Règles de prescription

- La prescription repose sur des règles simples : débuter par de faibles doses, fractionner les prises, augmenter progressivement les doses par palier de sept jours
- Atteindre une posologie optimale en fonction d'un équilibre entre efficacité thérapeutique et effets délétères

Neuroleptiques

Règles de prescription

- Toute prescription de neuroleptiques impose une surveillance clinique (pouls, TA, poids, taille, mouvements anormaux, gynécomastie, aménorrhée, galactorrhée) et biologique régulière

Neuroleptiques

Règles de prescription

- De nombreux enfants sont traités par neuroleptiques sur des périodes parfois de plusieurs années ; aucune donnée ne permet à ce jour de proposer des règles générales concernant la durée du traitement

Neuroleptiques

Règles de prescription

- De nombreuses incertitudes persistent sur l'efficacité et le retentissement à long terme des neuroleptiques chez l'enfant et l'adolescent (Campbell et *al.*, 1999)
- Il est recommandé de réaliser régulièrement des fenêtres thérapeutiques afin de réévaluer l'état du patient et réduire les risques de survenue de dyskinésies

Neuroleptiques

Conclusion

- Les neuroleptiques atypiques ont indéniablement enrichi les possibilités thérapeutiques en ouvrant de nouvelles perspectives dans les soins allopathiques des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent
- Ils sont souvent aussi efficaces et mieux tolérés que les neuroleptiques conventionnels (première génération)

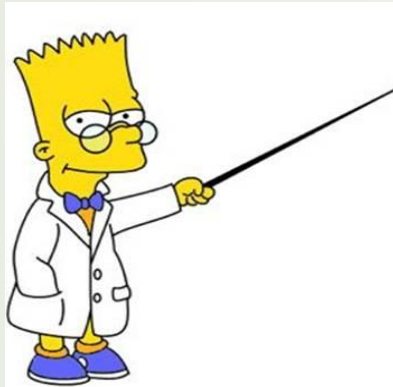
Neuroleptiques

Conclusion

- Des études complémentaires s'avèrent indispensables, afin de mieux préciser leurs indications respectives, leurs règles de prescription, et surtout leurs effets à long terme, à la fois sur la pathologie présentée et sur le développement de l'enfant
- Des études précliniques suggèrent que les neuroleptiques atypiques pourraient avoir des effets neuroprotecteurs sur le SNC (Findling et *al.*, 2004)

Médications psychotropes

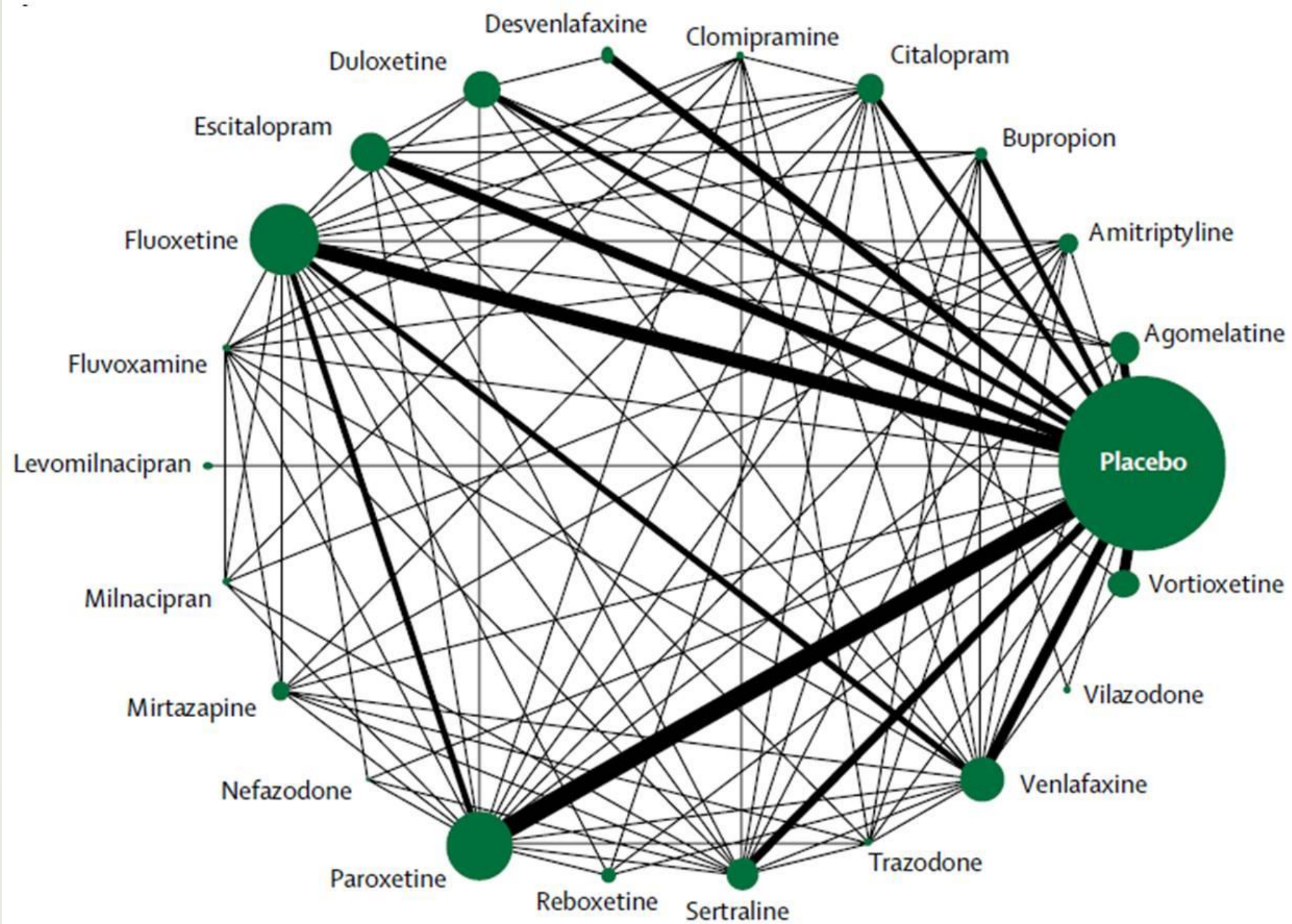
Antidépresseurs



Antidépresseurs

Propriétés cliniques

- Les antidépresseurs ont prouvé leur utilité dans le traitement des troubles psychiatriques de l'adulte
- Au-delà des troubles dépressifs, leur champ d'application comprend le TOC, le trouble panique, anxiété généralisée, stress post-traumatique, énurésie mais aussi certaines douleurs chroniques



Antidépresseurs

Propriétés cliniques

- Les dernières années ont vu une diffusion de l'usage des antidépresseurs avec notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) prescrits chez l'enfant et l'adolescent
- Les molécules de seconde et de troisième génération ont apporté des avantages en terme de tolérance pour une efficacité au moins similaire à celle des antidépresseurs tricycliques

Antidépresseurs

Propriétés cliniques

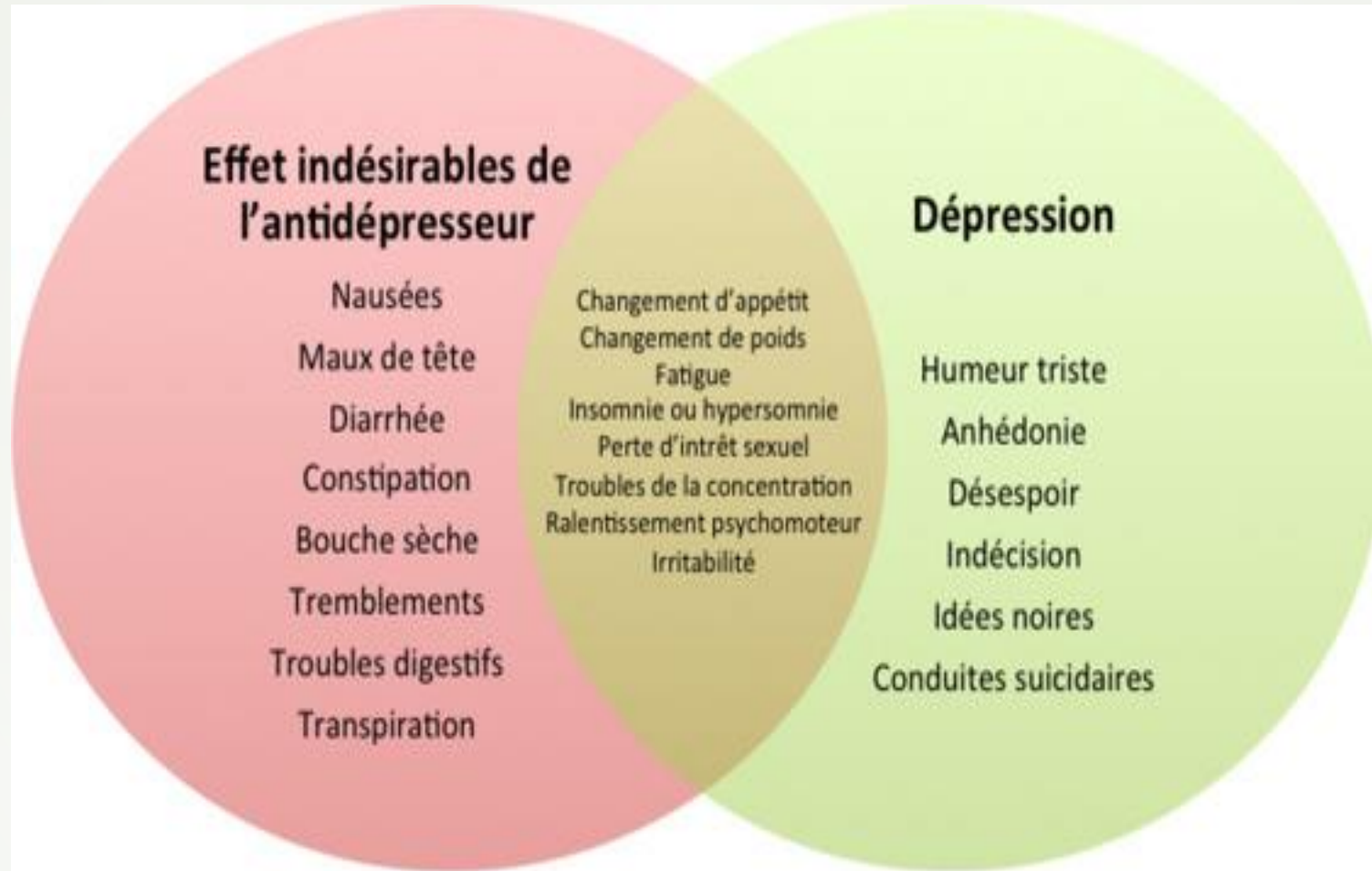
- Cependant, les particularités cliniques, neurobiologiques et physiologiques du sujet en voie de développement rendent aléatoire une analogie trop rapide entre l'enfant et l'adulte, justifiant des études spécifiques
- Certains rapports de la Grande-Bretagne et des États-Unis remettent en question l'efficacité et la tolérance de certaines classes thérapeutiques d'antidépresseurs

Antidépresseurs

Propriétés cliniques

- La survenue d'effets adverses potentiellement graves comme les événements sui-cidaires (idées suicidaires, tentatives de suicide, automutilations), apparition d'une hostilité ou d'une irritabilité ont inquiété usagers et prescripteurs
- Une mise au point sur l'efficacité et la tolérance des antidépresseurs chez le sujet jeune est donc nécessaire pour guider les indications, la prescription et permettre aux professionnels une meilleure évaluation du rapport bénéfices-risques

Antidépresseurs & tolérance



Antidépresseurs Tricycliques

- Antidépresseurs les plus anciens avec les IMAO, leur mécanisme d'action consiste en une inhibition de la recapture synaptique de la noradrénaline et de la sérotonine (*Tofranil*® – *Anafranil*® – *Laroxyl*® – *Pertofran*®)
- Les tricycliques sont métabolisés plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte : pic plasmatique plus précoce et demi-vie plus courte nécessitent des prises fractionnées dans la journée

Antidépresseurs Tricycliques

- Les effets secondaires sont le plus souvent bénins, mais ils peuvent être gênants et conduisent alors à l'arrêt prématuré du traitement
- Effets anticholinergiques (atropiniques) comme troubles visuels (accommodation, coordination oculaire), sécheresse de la bouche, constipation, dysurie, tachycardie, hypotension orthostatique

Antidépresseurs Tricycliques

- Effets secondaires sévères comme tremblement et dysarthrie, crises comitiales par diminution du seuil épileptogène, confusion mentale, cardiotoxicité avec l'apparition du syndrome QT long
- Les contre-indications sont liées aux effets secondaires : glaucome – adénome prostatique – insuffisance cardiaque

Antidépresseurs Tricycliques

- Un bilan pré thérapeutique comprend un examen clinique : mesures de la taille, du poids, pouls, tension artérielle, recherche d'atteintes cardiaques (famille), ECG, bilan hépatique et éventuel test de grossesse
- Posologie adaptée progressivement, la surveillance est clinique et biologique ; la diminution du traitement sera progressive sur plusieurs semaines afin d'éviter les signes de sevrage : anxiété, agitation et troubles du sommeil

Antidépresseurs

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

- Les ISRS se différencient par leur spécificité et leur potentiel inhibiteur mais ces caractéristiques n'ont pas de traduction clinique connue
- La demi-vie est variable et peut orienter le choix de la molécule : en cas de défaut d'observance, une molécule à demi-vie longue est à privilégier

Antidépresseurs

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

- Les taux plasmatiques sont variables et non corrélés à l'effet thérapeutique, ce qui rend inutile leur usage en pratique courante
- Les ISRS comprennent - fluoxétine (*Prozac*®) - fluvoxamine (*Floxyfral*®) - paroxétine (*Deroxat*®) - sertraline (*Zoloft*®) - citalopram (*Seropram*®) - l'escitalopram (*Seroplex*®)

Antidépresseurs

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

- Les ISRS sont mieux tolérés que les antidépresseurs de première génération (Tri-cycliques et IMAO) et moins dangereux en cas de surdosage
- Les effets délétères principaux (surtout en début de traitement) sont de nature gastro-intestinale, variations pondérales, irritabilité, insomnie, sédation, impatience motrice, bouche sèche

Antidépresseurs

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

- Des effets délétères occasionnels sont possibles tels que virage de l'humeur, crises comitiales, réactions allergiques, troubles sexuels, un syndrome *amotivationnel* a également été décrit
- Les traitements par ISRS sont augmentés mais aussi diminués de façon progressive chez l'enfant et l'adolescent

Antidépresseurs

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

- Le bilan pré thérapeutique comprend un examen clinique avec mesure du poids, taille, pouls et tension artérielle
- La surveillance est clinique et l'efficacité doit être évaluée entre 8 et 12 semaines de traitement en raison de la possibilité de réponses thérapeutiques tardives

Antidépresseurs

Antidépresseurs non tricycliques non ISRS

- Les IMAO de première génération sont des inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (isoenzymes A et B) dont l'usage n'est pas recommandé du fait d'effets indésirables potentiellement sévères et de nombreuses interactions médicamenteuses

Antidépresseurs

Antidépresseurs non tricycliques non ISRS

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNa) ont des propriétés similaires à celles des tricycliques sans partager leurs effets anticholinergiques, histaminiques et α -adrénergiques

Antidépresseurs

Antidépresseurs non tricycliques non ISRS

- La miansérine (*Athymil*[®]) est un antidépresseur tétracyclique dépourvu d'effets anticholinergiques et de toxicité cardiaque
- La mirtazapine (*Norset*[®]) est un analogue structurel de la miansérine bloquant les récepteurs $\alpha 2$ et augmentant la libération de sérotonine et noradrénaline
- Elles ont un profil sédatif et sont susceptibles de provoquer un gain de poids

Antidépresseurs

Effets adverses psycho-comportementaux

- Les agences européenne et américaine ont procédé à l'analyse des essais publiés et non publiés sur les molécules de nouvelle génération chez l'enfant et l'adolescent
- Les mécanismes sous-tendant ces effets adverses psychocomportementaux restent spéculatifs : décompensation de troubles bipolaires non reconnus, syndrome d'activation comportementale, effet retardé de l'action antidépressive, manifestations de sevrage en cas d'oubli du traitement (Khan et *al.*, 2000)

Antidépresseurs

Trouble obsessionnel-compulsif

- Les essais contrôlés contre placebo réalisés avec la plupart des ISRS chez l'enfant et l'adolescent montrent tous un effet significativement supérieur au placebo
- Une méta-analyse de 12 études dans le TOC de l'enfant et l'adolescent confirme l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques par rapport au placebo

Antidépresseurs

Trouble obsessionnel-compulsif

- Certains paramètres pourraient influencer la réponse au traitement : le jeune âge et l'existence d'antécédents familiaux ont été associés à une meilleure réponse au traitement par ISRS
- L'existence d'une comorbidité (tics, syndrome de Gilles de la Tourette, trouble déficit de l'attention avec hyper-activité), induit une mauvaise réponse au traitement

Antidépresseurs

Trouble obsessionnel-compulsif

- Les ISRS sont actuellement le traitement pharmacologique de première intention du TOC chez l'adulte comme chez l'enfant et l'adolescent
- Le traitement combiné TCC-médicaments serait la modalité de choix, plus efficace que la chimiothérapie isolée

Antidépresseurs

Trouble obsessionnel-compulsif

- La dose cible est atteinte par paliers successifs, d'autant plus progressivement qu'il existe une atteinte cérébrale organique associée
- L'effet thérapeutique se manifeste au bout de 3 à 10 semaines, un maintien du traitement pendant 12 à 18 mois minimum est conseillé, un traitement prophylactique à plus long terme peut être discuté si 2 rechutes consécutives se produisent à l'arrêt des médicaments

Antidépresseurs

Trouble obsessionnel-compulsif

- Lorsque deux tentatives de traitements médicamenteux bien conduites et associées à une TCC échouent, une association médicamenteuse peut être discutée avec des neuroleptiques classiques, antipsychotiques atypiques ou un traitement combiné ISRS et clomipramine (*Anafranil*®)

Antidépresseurs

Trouble obsessionnel-compulsif

- Les ISRS pourraient avoir un intérêt dans le traitement des troubles du spectre obsessionnel-compulsif : amélioration de la symptomatologie dans le trouble autistique, le syndrome de Prader-Willi et la trichotillomanie

Antidépresseurs

Troubles dépressifs

- Les essais contrôlés n'ont pas permis de mettre en évidence un effet thérapeutique des tricycliques dans les troubles dépressifs majeurs de l'enfant et l'adolescent
- Les essais cliniques randomisés, en double insu, contrôlés contre placebo, montrent une différence aléatoire en faveur du produit actif

Antidépresseurs

Troubles dépressifs

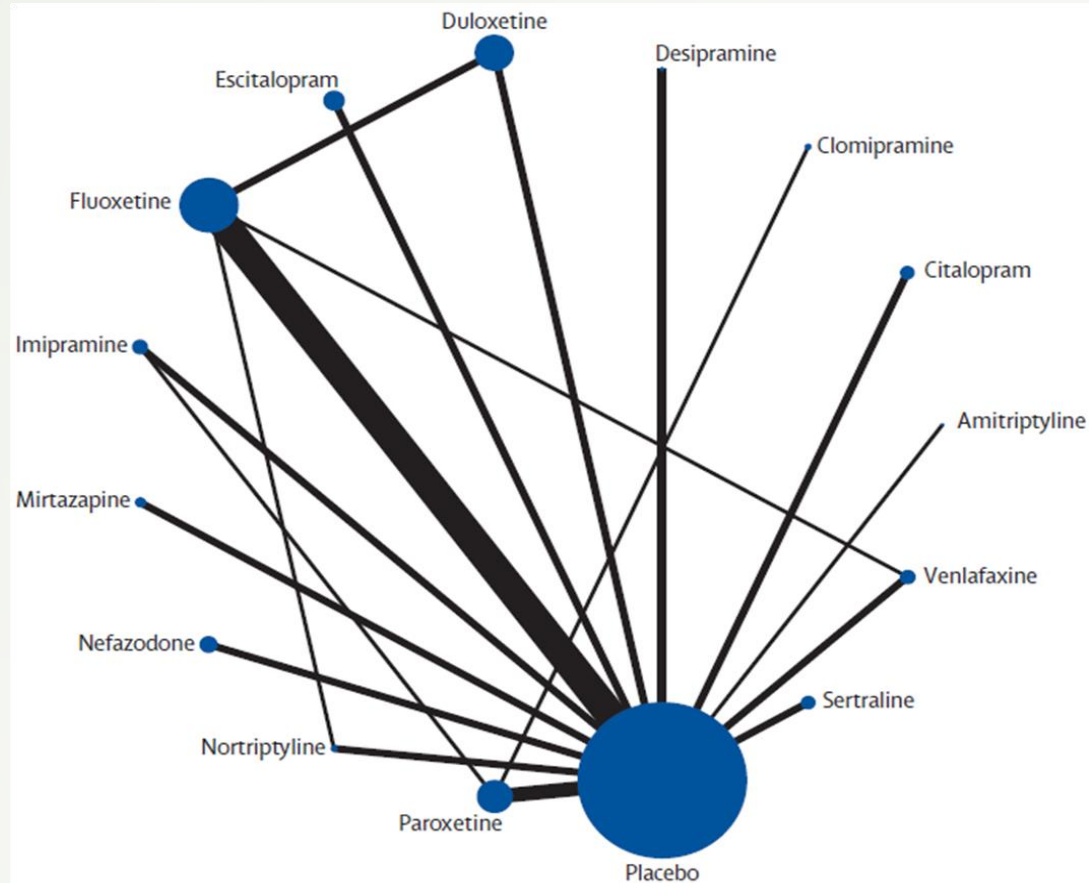
- Aucun des essais cliniques conduits avec des antidépresseurs non tricycliques et non ISRS ne montrent de différence significative par rapport au placebo
- Il faut souligner que le traitement de choix des troubles dépressifs d'intensité légère ou modérée reste la psychothérapie

Antidépresseurs

Troubles dépressifs

- L'association antidépresseurs-psychothérapie est à discuter dans les dépressions sévères ou ne répondant pas à la psychothérapie seule
- Analogie à l'adulte, le traitement antidépresseur doit être maintenu 6 mois minimum pour un épisode dépressif majeur, 6 à 12 mois si tentative de suicide

Eléments de littérature



Sous la direction de
Marika Bergès-Bounes et Jean Marie Forget
avec Sandrine Calmettes, Catherine Ferron
et Christian Rey

Le bonheur des enfants sur ordonnance ?

Le recours aux médicaments du psychisme



érès

Antidépresseurs

Troubles dépressifs

- Peu de données disponibles sur le trouble dysthymique, les dépressions à caractéristiques psychotiques ou celles associées à des antécédents de bipolarité
- Les antécédents de bipolarité dans la famille font préférer les thymorégulateurs aux antidépresseurs en première intention pour traiter les épisodes dépressifs
- L'adjonction d'un antidépresseur se discute dans un second temps, en cas de réponse incomplète, lorsque le patient est protégé d'un éventuel virage maniaque

Antidépresseurs

Énurésie fonctionnelle

- L'amitryptiline (*Laroxyl*®), la clomipramine (*Anafranil*®) et l'imipramine (*Tofranil*®) ont l'AMM dans l'énurésie fonctionnelle à partir de six ans, en France
- Leur efficacité est étayée par de nombreuses études mais les effets secondaires expliquent qu'ils ne sont plus prescrits en première intention
- L'effet thérapeutique est généralement précoce, mais les rechutes à l'arrêt sont fréquentes

Antidépresseurs

Mutisme sélectif

- La fluoxétine (*Prozac*®) pourrait avoir un intérêt dans le traitement du mutisme sélectif de l'enfant
- Une étude en ouvert montre un taux de réponse de 76% concernant à la fois le langage et l'anxiété
- Une étude contrôlée sur un petit échantillon montre une efficacité significative sur les évaluations parentales après douze semaines de traitement par fluoxétine

Antidépresseurs

Trouble déficit attentionnel / Hyperactivité

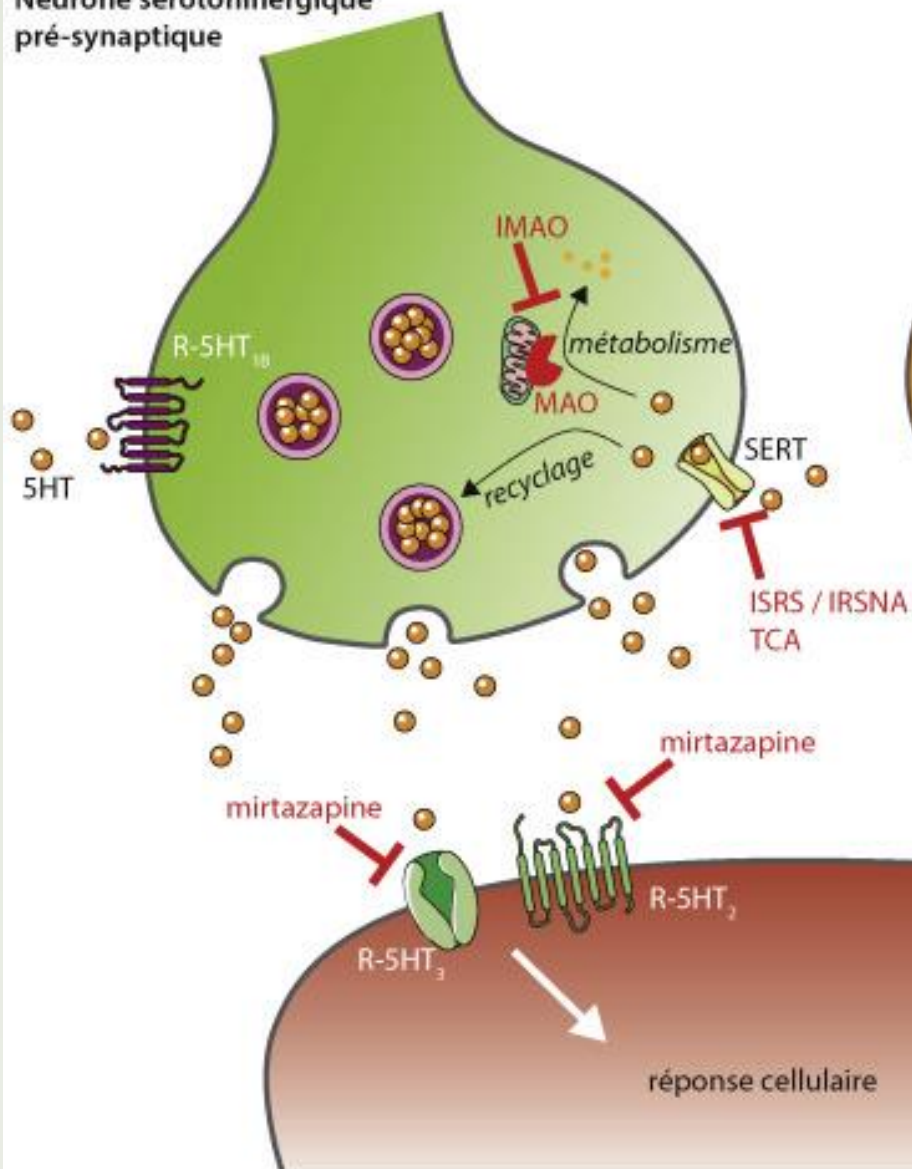
- Les tricycliques ont montré une efficacité dans des études contrôlées contre placebo (Emslie et *al.*, 1999), mais leur action thérapeutique est toutefois moindre que celle des psychostimulants dans cette indication
- Leurs effets secondaires ne permettent pas d'envisager ce type de traitement en première intention
- L'intérêt des ISRS dans le TDAH n'est pas établi avec certitude

Antidépresseurs

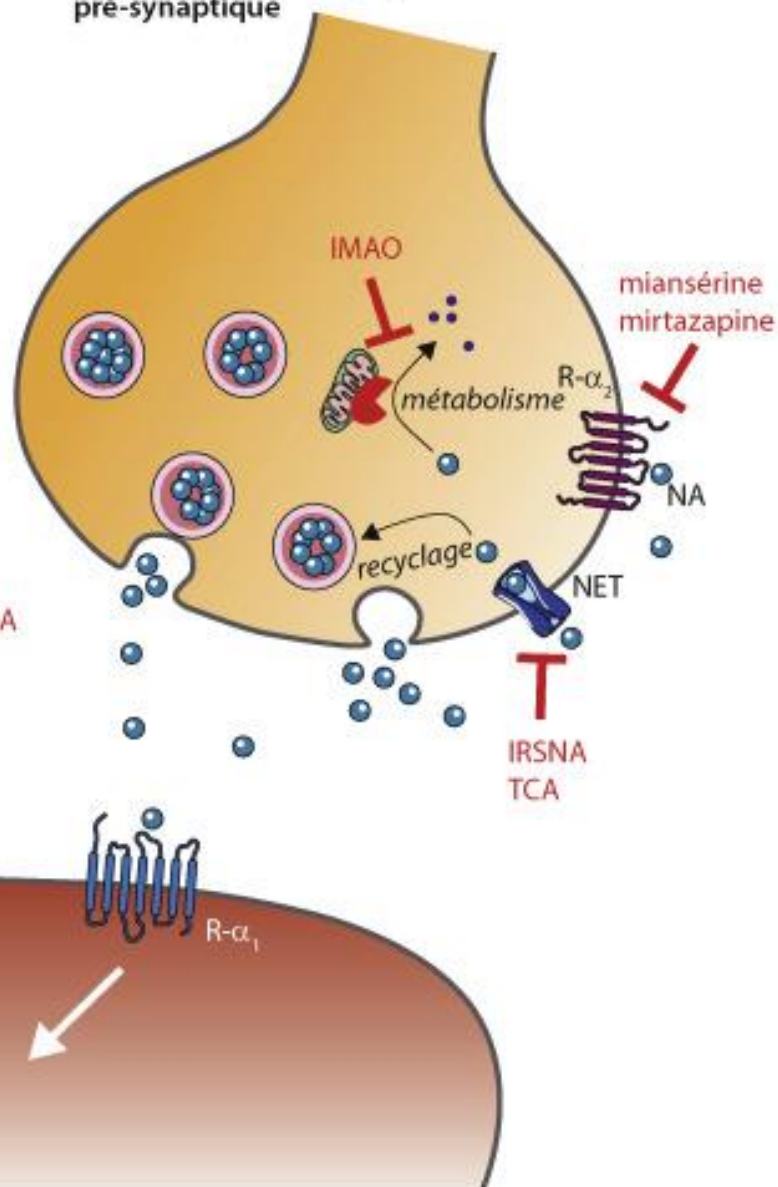
Contre-indications

- Les contre-indications concernant les tricycliques et les ISRS sont l'hypersensibilité connue à la famille chimique et l'association aux IMAO non sélectifs
- La grossesse est citée dans les contre-indications des ISRS malgré l'absence de tératogénicité documentée

Neurone sérotoninergique
pré-synaptique



Neurone noradrénergique
pré-synaptique



Neurone post-synaptique

IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ;
 IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; NET : transporteur de la norépinéphrine ;
 SERT : transporteur de la sérotonine ; TCA : antidépresseurs tricycliques.

Antidépresseurs

Contre-indications

- Les contre-indications relatives des tricycliques sont les anomalies de la conduction cardiaque – la comitialité mal équilibrée – le terrain sensible aux effets anticholi-nergiques (glaucome à angle fermé)

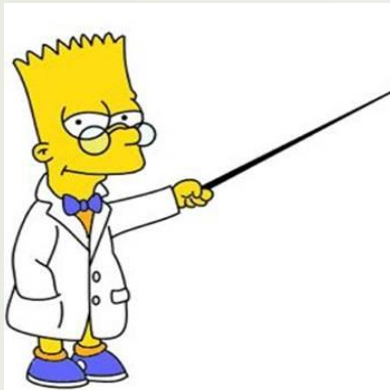
Antidépresseurs

Conclusion

- Les troubles dépressifs s'expriment par des différences notables entre l'adulte et le sujet jeune ; les ISRS soulèvent le problème des effets adverses psychocomportementaux (suicide, hostilité) qui posent un problème de surveillance
- Les récentes controverses soulevées par le risque suicidaire survenant sous traitement antidépresseur rendent la décision thérapeutique et l'évaluation du rapport bénéfices-risques particulièrement délicate

Médications psychotropes

Thymorégulateurs





Thymorégulateurs

Lithium

- Pendant de nombreuses années, le Lithium est resté le seul représentant de la classe des thymorégulateurs
- Carl Lange (1894) le recommande pour ses effets antidépresseurs, puis Cade (1949) décrit ses effets antimaniaques, Hertigan et Baastrup (1960) rapportent son effet préventif dans la psychose maniaco-dépressive
- Schou (1987) définit les fourchettes thérapeutiques des taux sériques

Thymorégulateurs

Évolution thérapeutique

- Les indications élargies de la carbamazépine (*Tegretol*®) réservée aux cas résistants de troubles de l'humeur et l'arrivée du valproate coïncident avec l'apparition de nouveaux antiépileptiques (Attar-Levy et *al.*, 1997)
- Depuis quelques années, la notion de régulation de l'humeur est également évoquée pour la classe des antipsychotiques (Hirschfeld R., 2005)
- Enfin, les sismothérapies sont utilisées pour leurs propriétés thymorégulatrices

Thymorégulateurs

Classification des substances

- Les deux classes principales de thymorégulateurs sont représentées par les *sels de lithium* et les *anticonvulsivants*
- Le lithium est utilisé sous forme de carbonate de lithium (*Teralithe*®) ou de gluconate de lithium (*Neurolithium*®)
- Le lithium appartient au groupe I des métaux alcalins et ses effets seraient liés à ses propriétés chimiques d'ion + notamment à la modification de la distribution du sodium, magnésium et calcium qu'il pourrait mimer

Thymorégulateurs

Classification des substances

- Les anticonvulsivants comprennent la carbamazépine, l'oxcarbazépine (*Trileptal*®), l'acide valproïque (*Depakine*®) et ses apparentés, les nouveaux anticonvulsivants
- La carbamazépine (*Tegretol*®) a une structure tricyclique qui lui permet un large champ d'action biochimique
- L'acide valproïque est un acide gras qui agit en bloquant les canaux sodiques et en modulant le système GABAergique

Thymorégulateurs

Classification des substances

- La lamotrigine (*Lamictal*[®]) a une structure phényltriazinique qui bloque les canaux sodiques et les récepteurs 5HT3
- Le topiramate (*Epitomax*[®]) est un sulfamate fructuopyranosique qui bloque les canaux sodiques et AMP/Kaïnate

Thymorégulateurs

Pharmacodynamie

- Ces substances agissent à plusieurs niveaux de la transmission nerveuse : libération neurotransmetteurs, métabolisme, dépolarisation membranaire, phénomène de transduction (Rogawski et *al.*, 2004)
- Chacun des mécanismes repose sur une action directe (cible moléculaire) ou indirecte mais tous les mécanismes ne sont pas encore clairement élucidés et leurs rôles respectifs dans les différents effets cliniques restent controversés

Thymorégulateurs

Pharmacodynamie

- Action directe sur les neuromédiateurs centraux : les systèmes sérotoninergique et noradrénergique seraient les cibles principales des régulateurs de l'humeur
- Effet stabilisateur de membrane : probablement l'un des principaux mécanismes à visée antiépileptique

Thymorégulateurs

Pharmacodynamie

- **Modulation des systèmes de transduction** : les régulateurs de l'humeur ont également un effet sur les systèmes de second messenger (Phiel et *al.*, 2001)
- **Effet antikindling** : développement progressif de proche en proche de crises électriques, modèle de genèse de crises convulsives dans l'épilepsie

Thymorégulateurs

Pharmacodynamie

- L'induction par stimulation électrique répétées, de crises au niveau de l'amygdale, semble paradoxalement être anticonvulsivantes, par un effet « antikindling »
- ER-M. Post fait l'hypothèse que l'effet antikindling dans les noyaux amygdaliens serait à la base de la régulation émotionnelle, par évitement de l'embrassement du système limbique

Thymorégulateurs

Indications

- Les thymorégulateurs n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le trouble bipolaire avant l'âge de quinze ans
- Ces molécules ont uniquement une autorisation chez l'enfant pour l'indication antiépileptique ; la prescription de lithium n'est autorisée qu'à partir de seize ans en France, treize ans aux États-Unis

Thymorégulateurs

Indications

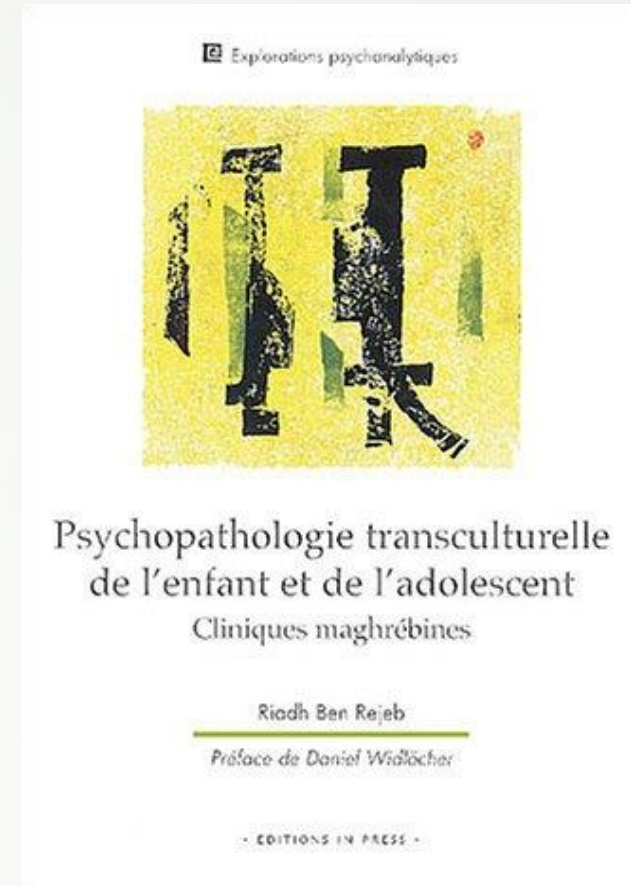
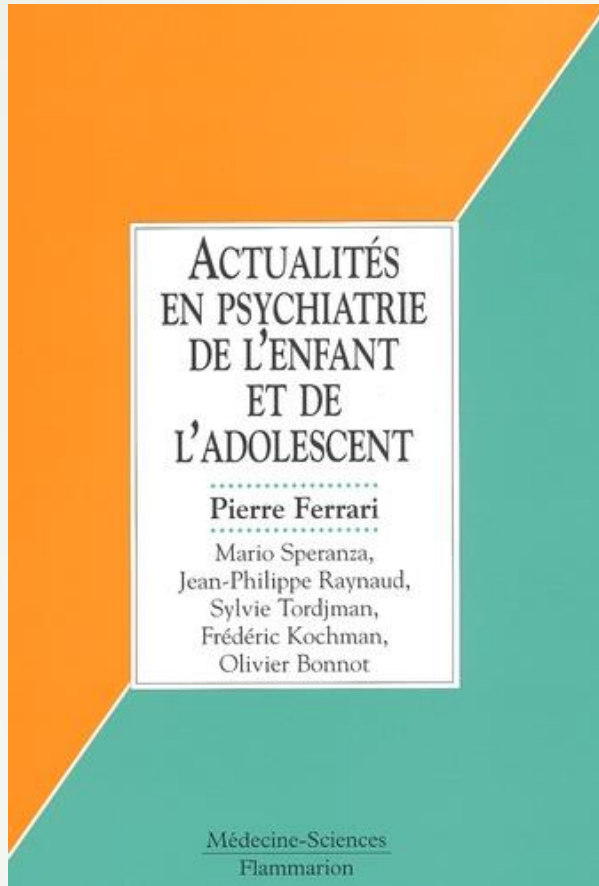
- Le diagnostic de trouble bipolaire précoce se heurte souvent à la dimension affective développementale qui existe chez l'enfant et l'adolescent
- Les particularités cliniques du trouble à cet âge participent à la complexité de son diagnostic ; plusieurs publications montrent l'intérêt de leur prescription dans cette indication dès l'enfance, à la fois dans le traitement des épisodes thymiques et dans la prévention des récurrences (Bouvard et *al.*, 1993)

Thymorégulateurs

Indications

- Chez l'enfant et l'adolescent, les thymorégulateurs sont utilisés dans d'autres troubles que ceux de l'humeur ; le lithium reste le traitement de référence pour le syndrome rare de Kleine-Levin (Arnulf et *al.*, 2005)
- Les thymorégulateurs sont souvent utilisés à visée anti-agressive ou anti-impulsive mais l'efficacité sur ces dimensions, évaluée dans plusieurs études, reste contro-versée puisqu'elle pourrait être directement rattachée à la régulation thymique

Eléments de littérature



Thymorégulateurs

Indications

- La dimension d'agressivité est la cible principale des traitements allopathiques prescrits dans les troubles des conduites (Swann AC., 2003 ; INSERM, 2005)
- Plusieurs études concluent à l'efficacité de l'acide valproïque sur les symptômes affectifs associés (TED) mais aussi sur des dimensions telles que l'agressivité et/ou l'impulsivité (Hollander et *al.*, 2001)

Thymorégulateurs

Effets secondaires

- La recherche d'effets indésirables doit être systématique non seulement parce qu'ils peuvent être graves mais parce qu'ils sont responsable de l'inobservance
- Les effets secondaires peuvent apparaître en début ou en cours de traitement ; ils sont graves ou bénins, transitoires ou chroniques mais ils disparaissent la plupart du temps à l'arrêt du traitement, ils peuvent être irréversibles dans certains cas

Thymorégulateurs

Effets secondaires du lithium

- Le lithium peut entraîner des effets secondaires à cours et long terme ; la plupart de ces symptômes doivent faire évoquer une intoxication aiguë qui peut être grave
- T. digestifs, sécheresses buccale sensation soif, nausées, diarrhée (Schou M., 2001)
- T. neurologiques, tremblements fins, vertiges, somnolence (Goodwin et *al.*, 2003)

Thymorégulateurs

Effets secondaires du lithium

- T. cardiologiques, troubles de la repolarisation
- T. rénaux, polyuropolydipsie réversible
- T. hématologiques, hyperleucocytose à polynucléaires (Goodwin et *al.*, 2003)

Thymorégulateurs

Effets secondaires du lithium

- Les conséquences potentielles de la prise de lithium au long cours nécessitent une surveillance de sa tolérance cardiaque, rénale, thyroïdienne et cutanée
- Le lithium peut également être à l'origine d'une prise de poids parfois importante et de troubles cognitifs ou d'un ralentissement

Thymorégulateurs

Intoxication aiguë au lithium

- Lithiémie > 1,2 mEq/l – asthénie, tremblements fins
- Lithiémie > 1,6 mEq/l – troubles de la concentration, myoclonies, somnolence et apathie, faiblesse musculaire, dysarthrie, ataxie, nystagmus, vertiges, troubles de la vision, nausées, diarrhée, confusion mentale

Thymorégulateurs

Intoxication aiguë au lithium

■ Lithiémie $> 2 \text{ mEq/l}$ – hypotonie musculaire, perturbations de l'EEG, oligoanurie, perturbations de l'ECG, hypotension, coma hyperréflexique, décès possible par collapsus cardiovasculaire

Thymorégulateurs

Effets secondaires des anticonvulsivants

- La plupart des effets indésirables de la carbamazépine sont fréquents mais transitoires : nausées, anorexie, sécheresse buccale, chute de cheveux, tremblements, vertiges, somnolence, diplopie, trouble de l'équilibre, confusion, agitation, céphalées, etc. (Rogvi-Hansen et *al.*, 1995)

Thymorégulateurs

Effets secondaires des anticonvulsivants

- Les signes neuromusculaires de l'intoxication à la carbamazépine (troubles de la conscience, convulsions, vertiges, ataxie, pupilles en mydriase, nystagmus) sont associés à des troubles respiratoires et cardiovasculaires (tachycardie, hypotension, perturbations de l'ECG et état de choc)

Thymorégulateurs

Effets secondaires des anticonvulsivants

- Les effets secondaires de l'acide valproïque sont principalement d'ordre neurologique (asthénie, somnolence, tremblements), digestif (nausées, gastralgies, pancréatite, hépatopathie), hématologique (thrombopénies) et possiblement troubles menstruels, prise de poids et alopécie réversible
- L'intoxication à l'acide valproïque entraîne un coma calme avec un myosis, une hypotonie musculaire et une hyporéflexie ; un lavage gastrique est efficace

Thymorégulateurs

Effets secondaires des anticonvulsivants

- L'effet secondaire de la lamotrigine est cutané, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson ; le traitement doit être suspendu dès les premiers signes de rash cutané
- Des signes surtout neurologiques (tremblements, nystagmus, flou visuel, diplopie, céphalées, ataxie, etc.) mais aussi hématologiques (leuconeutropénie) peuvent être induits par la lamotrigine

Thymorégulateurs

Effets secondaires des anticonvulsivants

- Le topiramate peut entraîner une baisse de l'appétit, des troubles cognitifs et du sommeil, des vertiges, une ataxie, des paresthésies ; cette molécule serait plutôt un dépresseur de l'humeur
- Il est conseillé de prévenir les lithiases rénales et de surveiller la survenue d'une myopie, un suivi neuropsychologique et de la courbe de poids chez l'enfant

Thymorégulateurs

Initiation du traitement thymorégulateur

- Un bilan pré thérapeutique doit être réalisé avant l'initiation du traitement : inter-rogatoire, examen clinique, prise des constantes et mesure de la masse corporelle, bilan biologique, test de grossesse chez les femmes en âge de procréer
- Instauration et ajustement progressif de la posologie permet souvent une meilleure tolérance, jusqu'à une posologie adaptée en fonction de la clinique et des dosages biologiques

Thymorégulateurs

Entretien du traitement thymorégulateur

- Évaluation clinique de l'état thymique (échelles d'évaluation de l'humeur), critères biologiques de l'efficacité du traitement (fourchette thérapeutique)
- Surveiller la tolérance avec recherche des effets secondaires et signes d'intoxication
- Prévenir les effets secondaires et favoriser la compliance : psychoéducation, étape fondamentale de la prise en charge médicamenteuse ; informer sujet et famille peut permettre une meilleure observance

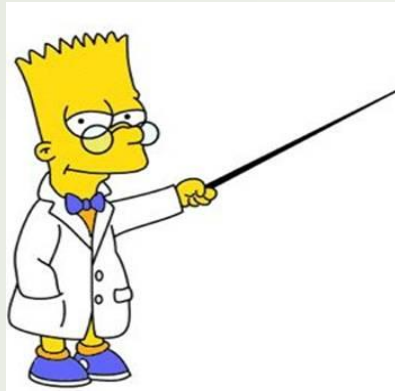
Thymorégulateurs

Conclusion

- La place des anticonvulsivants – chez l'enfant et l'adolescent – devient plus importante dans le traitement des troubles bipolaires précoces, mieux reconnus mais dont le diagnostic reste souvent difficile à cet âge
- Les anticonvulsivants sont souvent mieux tolérés et plus faciles à manier que les sels de lithium ; la comorbidité fréquente avec une histoire développementale de trouble déficit de l'attention complique la prise en charge médicamenteuse

Médications psychotropes

Anxiolytiques



Eléments de littérature

Dr DOMINIQUE SERVANT

L'ENFANT ET L'ADOLESCENT ANXIEUX

LES AIDER À S'ÉPANOUIR



LES ATELIERS
DU PRATICIEN



HÉLÈNE DENIS

Préface de Martine Bouvard

TRAITER LES TROUBLES ANXIEUX CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Du diagnostic à la prise en charge

2^e édition

Description des troubles anxieux de l'enfant

Guide pour le thérapeute

Cas cliniques et exemples d'utilisation

DUNOD

Crise d'angoisse Que faire pour la stopper rapidement ?



guerir-anxiete.com

Anxiolytiques

Introduction

- La plupart des AMM attribuées à la grande famille des anxiolytiques – concernant l'enfant et l'adolescent – sont anciennes, et en partie basées sur l'usage
- L'utilisation d'anxiolytiques chez l'enfant et l'adolescent est assez répandue mais stable, contrairement à celle des autres classes thérapeutiques dont les prescriptions sont en augmentation (Olfson et *al.*, 2002)

Anxiolytiques

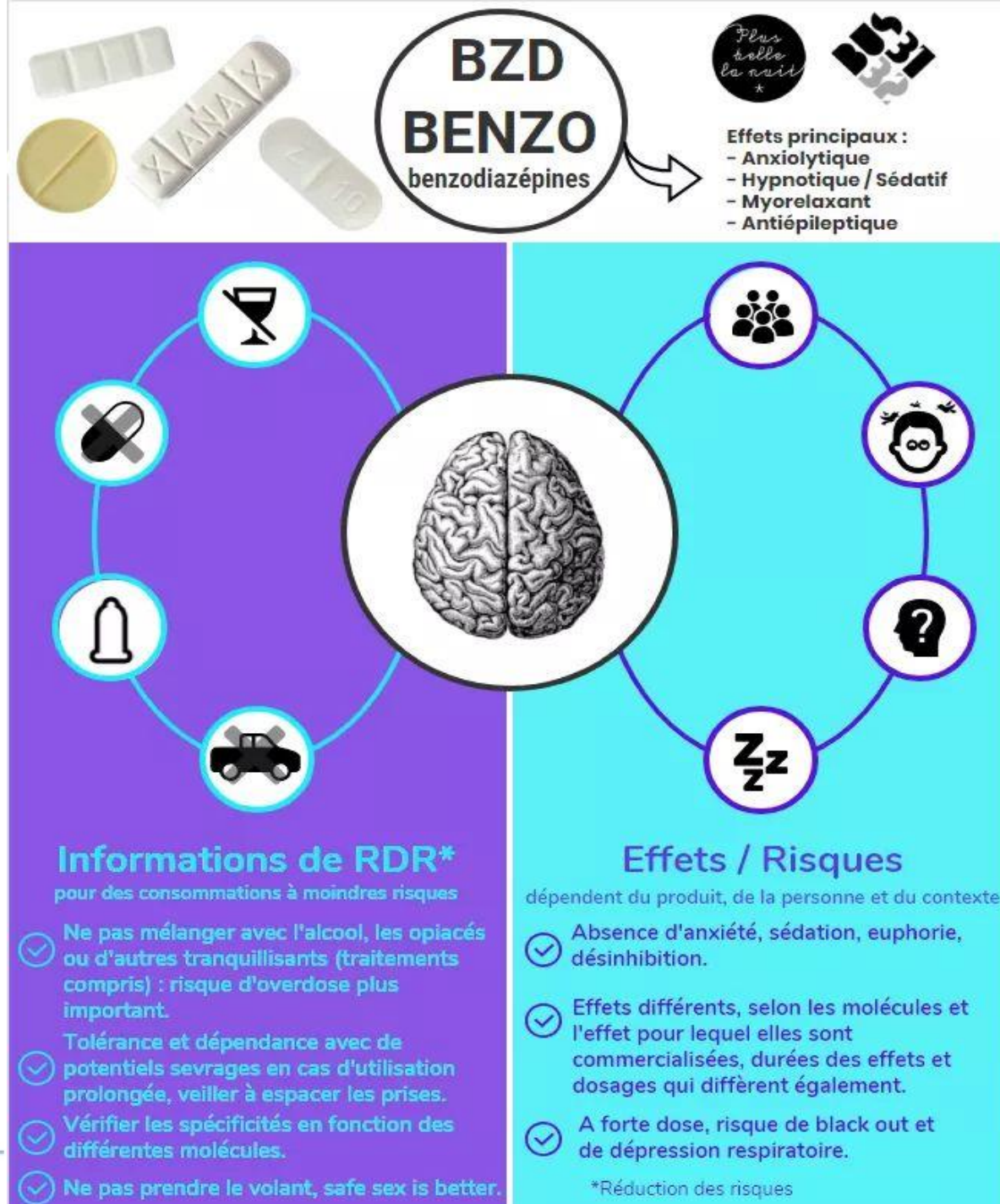
Introduction

- Les études pharmacologiques sont anciennes et imparfaite sur le plan méthodologique, ne permettant pas de recommander cette classe thérapeutique
- Les substances anxiolytiques sont traditionnellement réparties en deux groupes : les benzodiazépines et les anxiolytiques non benzodiazépiniques (antihistaminiques carbamates, buspirone, azapirones, imidazopiridines et cyclopyrrolones)

Tableau I : benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Éthyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Flunitrazépam	Rohypnol, Narcozep	1984 1973	Hypnotique	9-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
Apparentées aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Myorelaxant				
Tétrazépam	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	10-25
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

demi-vie courte < 10 h : midazolam, témazépam, clotiazépam
 demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam
 demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate



Anxiolytiques

Propriétés chimiques et classification

- Les benzodiazépines présentent des demi-vies variables : celles à demi-vie longue, intermédiaire, courte et ultracourte (Senon et *al.*, 1995)
- Les benzodiazépines ont une action sur la médiation GABAergique avec des effets anxiolytiques, sédatifs, amnésiants, anticonvulsivants, hypnotiques et orexigènes

TABLEAU DE CORRESPONDANCES DES BENZODIAZÉPINES

Dénomination Comune Intertionale (DCI)	Nom commercial	Demie-vie du médicament [demie-vie du métabolite actif]	Indications de l'AMM ^(a)	Equivalence approximative ^(b)
Alprazolam	XANAX®	6 à 12h	Anxiolytique	0,5 mg
Bromazépam	LEXOMIL®	10 à 20h	«	5-6 mg
Chlordiazépoxide	LIBRIUM®	5 à 30 h [36 à 200h]	«	25 mg
Chlobazam	URBANYL®	12 à 60 h	Anxiolytique et anticonvulsivant	20 mg
Clonazépam	RIVOTRIL®	18 à 50 h	«	0,5 mg
Clorazépate	TRANXENE®	[36 à 200h]	Anxiolytique	15 mg
Diazépam	VALIUM®	20 à 100h [36 à 200 h]	Anxiolytique	10 mg
Estazolam	NUCTALON®	10 à 24 h	Hypnotique	1-2 mg
Flunitrazépam	ROHYPNOL®	18 à 26h [36 à 200 h]	«	1 mg
Loprazolam	HAVLANE®	6 à 12 h	«	1-2 mg
Lorazépam	TERESTA®	10 à 20 h	Anxiolytique	1 mg
Lormétazepam	NOCTAMIDE®	10 à 12 h	Hypnotique	1-2 mg
Nitrazépam	MOGADON®	15 à 38 h	«	10 mg
Nordazépam	NORDAZ®	36 à 200 h	Anxiolytique	10 mg
Oxazépam	SERESTA®	4 à 15 h	«	20 mg
Prazépam	LYSANXIA®	[36 à 200 h]	«	10-20 mg
Témazépam	NORMISON®	8 à 22 h	Hypnotique	20 mg
Triazolam	HALCION®	2 h	«	0,5 mg
Zolpidem	STILNOX®	2 h	«	20 mg
Zopiclone	IMOVANE®	5 à 6 h	«	15 mg

Anxiolytiques

Propriétés chimiques et classification

- Les benzodiazépines agiraient également de façon indirecte sur le système séroto-ninergique et expliquerait l'intérêt de certaines d'entre-elles dans le trouble panique
- Administrées *per os*, la résorption des BZD dans les zones hautes du tractus gastro-intestinal est presque totale, mais sa rapidité varie en fonction des produits

Anxiolytiques

Propriétés chimiques et classification

- Les benzodiazépines administrées par voie intramusculaire n'apporte pas davantage en termes de cinétique en regard de la voie orale ; chez l'enfant, la vitesse de résorption après injection IM est vraisemblablement augmentée
- L'administration intraveineuse – d'action très rapide – est réservée à l'anesthésio-logie ; les BZD sont lipophiles, leur catabolisme est hépatique et complexe

Anxiolytiques

Propriétés chimiques et classification

- La résorption orale des BZD est inchangée quel que soit l'âge ; l'immaturité des systèmes enzymatiques chez le nourrisson retarde le catabolisme et peut entraîner des phénomènes d'accumulation des produits

Anxiolytiques

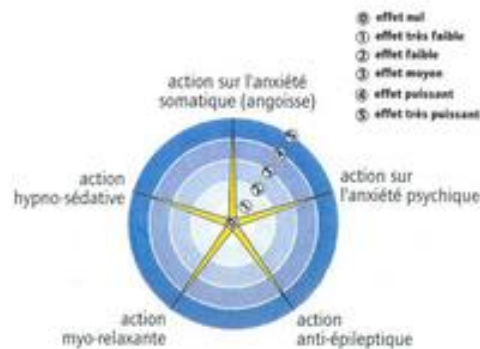
Propriétés chimiques et classification

- A mesure du développement de l'enfant, on observe un rapide développement des capacités de transformation conduisant à une diminution des demi-vies par rapport à celles de l'adulte

Anxiolytiques

Propriétés chimiques et classification

- L'activité enzymatique est maximale vers l'âge de dix ans et il est alors important de fractionner les prises ; cette activité enzymatique régresse progressivement avec l'avancée en âge



Les benzodiazépines et leurs étoiles



prazepam 20
Lysanxia®



alprazolam 0,5
Xanax®, Alpraz®



cloxazolam 2
Akton®



clotiazepam 10
Clozan®



clobazam 20
Frisium®



temazepam 10
Levanxol®



lorazepam 2,5
Temesta®, Serenase®, Loridem®, Lorazepam®, Vigiten®



bromazepam 12
Lexotan®, Bromidem®, Bromazepam®



clorazepate 15
Tranxène®, Uni-Tranxène®, Belseren®



oxazepam 50
Seresta®, Oxazepam®



diazepam 10
Valium®, Diazepam®



temazepam 20
Euhypnos®, Normison®



loprazolam 2
Dormonox®



lormetazepam 2
Loramet®, Noctamid®, Lormetazepam®



loflazepate 2
Victan®



flurazepam 30
Staudorm®



ketazolam 45
Unakalm®, Solatran®



nordazepam 10
Calmday®



nitrazepam 5
Mogadon®



zopiclone 7,5
Imovane®



clonazepam 2
Rivotril®



flunitrazepam 4
Rohypnol®, Flunitrazepam®



brotizolam 0,25
Lendormin®



zolpidem 10
Stilnoct®



triazolam 0,5
Halcion®

Anxiolytiques

Indication dans les troubles anxieux

- La prescription des BDZ dans les troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent est déconseillée, les risques liés à leur prescription, en particulier de développer une dépendance paraissent trop élevés en regard du bénéfice apporté
- Les BZD peuvent s'avérer intéressantes dans le traitement ponctuel de symptômes anxieux, en particulier ceux liés à des soins ou des actes médicaux plus ou moins invasifs (Erlandsson et *al.*, 2001)

Anxiolytiques

Indication dans les troubles anxieux

- Plusieurs études suggèrent une efficacité de la buspirone (*Buspar*®) dans le trouble anxiété généralisée et l'hyper-anxiété chez les adolescents (Simeon et *al.*, 1992)
- Les antihistaminiques donneraient des résultats très controversés concernant les troubles anxieux
- Les carbamates sont peu employées chez l'enfant et l'adolescent car mal tolérées

Anxiolytiques

Indication dans les troubles du sommeil

- En France, aucune BZD n'a d'indication officielle pour les troubles du sommeil ; somnambulisme et terreurs nocturnes répondraient favorablement au diazépam administré au moment du coucher (Cameron et *al.*, 1985 ; Glick et *al.*, 1971)
- L'hydroxyzine (Atarax®) a récemment obtenu l'AMM pour les troubles du sommeil chez l'enfant et l'adolescent ; il n'est pas retrouvé dans la littérature d'étude permettant l'évaluation de la zopiclone et du zolpidem chez l'enfant



Sommeil de Bébé

Le sommeil de bébé

Les bonnes pratiques

L'environnement du sommeil de
bébé

Pathologies / Syndromes

Questions fréquentes



Sommeil de l'Enfant

Le sommeil de l'enfant

Les bonnes pratiques

L'environnement du sommeil de
l'enfant

Pathologies / Syndromes

Questions fréquentes



Sommeil de l'Adolescent

Le sommeil de l'adolescent

Les bonnes pratiques

L'environnement du sommeil de
l'adolescent

Pathologies / Syndromes

Anxiolytiques

Indication dans l'énurésie

- Le diazépam (*Valium*®) pourrait constituer une alternative intéressante aux anti-dépresseurs tricycliques dans les cas d'énurésie où un traitement médicamenteux est indiqué (Kline AH., 1968)

Anxiolytiques

Effets secondaires et interactions médicamenteuses

- Les contre-indications absolues à l'utilisation des BZD sont les mêmes pour tous les âges de la vie : hypersensibilité connue au produit, insuffisance respiratoire sévère, myasthénie, syndrome d'apnée du sommeil
- Le passage transplacentaire des BZD est important, notamment en fin de grossesse
- Les contre-indications relatives sont l'insuffisance hépatique et insuffisance rénale (Simeon et *al.*, 1985)

Anxiolytiques

Effets secondaires et interactions médicamenteuses

- La sédation est l'effet secondaire le plus fréquent, il est dépendant de la dose administrée et de la demi-vie du produit ; les performances psychomotrices et cognitives des enfants et adolescents peuvent être altérées
- L'utilisation des BZD peut provoquer des réactions paradoxales : désinhibition, agressivité, actes impulsifs, plus rarement syndrome confusionnel et manifestations hallucinatoires

Anxiolytiques

Effets secondaires et interactions médicamenteuses

- Phénomènes de rebond peuvent exister lors de l'arrêt des traitements tranquillisants ou hypnotiques ; quelques effets secondaires somatiques possibles : réactions allergiques, photosensibilisation ou des thrombophlébites (après IV)
- Phénomènes de tolérance et pharmacodépendance sont des problèmes majeurs de l'usage des BZD : effets potentialisateurs d'autres substances psychotropes

Eléments de littérature



Anxiolytiques

Syndrome de sevrage

- **Syndrome de sevrage survient rapidement** après l'arrêt du traitement (produits à demi-vie brève)
- **Forme mineure** avec anxiété, appréhension, vertige, trouble du sommeil, anorexie, etc. – **Forme moyenne** avec agitation, tremblements, courbatures, douleurs, sueurs profuses, hypersensibilité sensorielle et saveur métallique dans la bouche – **Forme majeure** avec crises convulsives, épisodes psychotiques voire hyperthermie

Anxiolytiques

Surdosage en benzodiazépines

- Les surdosages en BZD associent état ébrieux, somnolence marquée, confusion, coma avec bradycardie et plus rarement dépression respiratoire
- Il existe un antagoniste des récepteurs aux BZD utilisable en cas d'intoxication au produit, le flumazénil (*Anexate*®) est rapidement efficace pour contrer les effets déprimeurs du système nerveux central, sans effet secondaire significatif

Anxiolytiques

Effets secondaires de la buspirone

- L'hypersensibilité à la buspirone (*Buspar*[®]) est une contre-indication à l'utilisation de ce produit ; les effets secondaires les plus rapportés sont des céphalées, nausées et vertiges
- La buspirone n'affecte pas la vigilance, elle ne doit pas être associée aux IMAO, cette association est susceptible d'entraîner une élévation de la pression artérielle

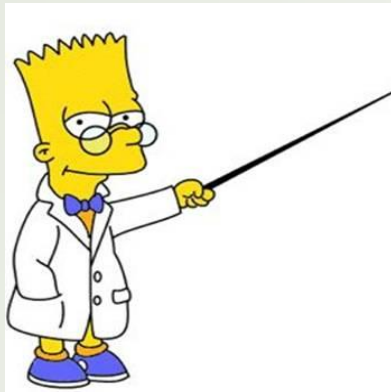
Anxiolytiques

Effets secondaires des antihistaminiques

- L'hypersensibilité aux antihistaminiques est une contre-indication à l'utilisation de ces produits ; les nouveau-nés sont particulièrement sensibles aux effets des anti-histaminiques qui peuvent causer chez eux des phénomènes hallucinatoires
- Les antihistaminiques passent dans le lait maternel ; les effets secondaires sont essentiellement anticholinergiques : bouche sèche, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, syndrome confusionnel

Médications psychotropes

Agents Adrénergiques



Agents adrénergiques

Propriétés chimiques de la clonidine

- La clonidine (*Catapressan*[®]) est un médicament utilisé pour son effet antihypertenseur mais ses propriétés chimiques en font un agent pertinent dans le traitement de certains troubles mentaux
- La clonidine est un agent stimulant α adrénergique qui inhibe l'activité noradrénergique cérébrale ; son administration sous forme transdermale permet d'obtenir un meilleur équilibre des taux plasmatiques qui peut réduire fréquence et intensité des effets secondaires (Hunt et *al.*, 1990)

Agents adrénergiques

Indications de la clonidine

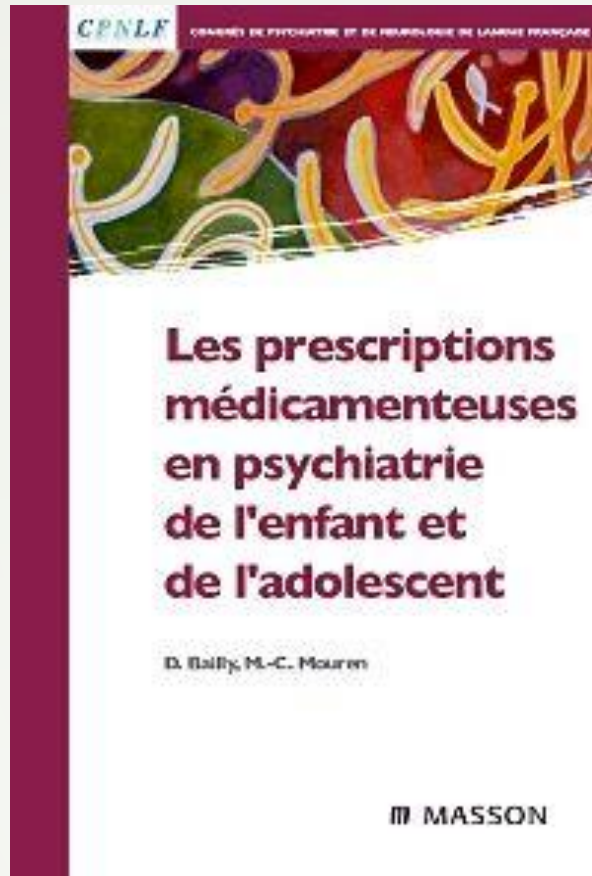
- **TDAH**, la clonidine apparaît diminuer la fréquence, l'intensité et la sévérité des symptômes d'hyperactivité et d'impulsivité
- **Troubles des conduites**, la clonidine améliore la tolérance aux frustrations chez l'enfant présentant un TDAH

Agents adrénergiques

Indications de la clonidine

- Tics et syndrome de Gilles de la Tourette, les résultats des études apparaissent contradictoires (Scahill L., 2000)
- Etat de stress post-traumatique, seule ou associée aux ISRS, la clonidine pourrait s'avérer efficace chez l'enfant et l'adolescent
- Anecdote, la clonidine s'est révélée efficace dans le contrôle des comportements d'automutilation chez les enfants présentant un TED

Eléments de littérature



Agents adrénergiques

Effets secondaires de la clonidine

- La clonidine est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents présentant une affection cardiaque ou vasculaire
- La clonidine est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents présentant des antécédents de dépression personnelle ou familiale (Hunt et *al.*, 1990)
- Les effets secondaires sont modérés et diminuent avec le temps (somnolence, vertige et sédation)

Agents adrénergiques

Règles de prescription de la clonidine

- Un examen médical doit être réalisé (pouls, TA, ECG et biologie standard) avant d'initier un traitement par clonidine (Connor DF., 1998)
- L'installation très progressive et fractionnée engendre des effets thérapeutiques 2 à 4 semaines après l'instauration du traitement
- L'absence d'effet thérapeutique observé après 2 mois de traitement justifie l'arrêt progressif afin d'éviter un syndrome de sevrage (Rosenberg et *al.*, 1994)

Agents adrénergiques

Propriétés chimiques des bêtabloquants

- Les β -bloquants sont des antagonistes compétitifs et sélectifs des récepteurs β -adrénergiques périphériques et centraux (Bailly D., 1996)
- Les propriétés pharmacologiques sur le SNC sont vraisemblablement complexes, tous les β -bloquants traversent la barrière hémato-encéphalique (Bailly D., 1996)
- Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant et l'adolescent

Mécanismes d'action

Diminuent le travail du cœur en agissant sur la contractilité de la fibre myocardique

Bloquent les récepteurs bêta-adrénrgiques des cellules musculaires myocardiques du nœud sinusal

Effets : inotrope -, chronotrope -, dromotrope -, bathmotrope -, diminution consommation en O₂ du myocarde, vasoconstriction, bronchoconstriction, hypoglycémiant, antihypertenseur, antiarythmique

Indications

Insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne
Tachycardie
Infarctus du myocarde
Hypertension artérielle, troubles du rythme
Prévention syndromes coronariens aigus et crise d'angor
Stress, tremblement
Prévention des hémorragies digestives
Hyperthyroïdie

Contre-indications

Allergie
BAV de haut degré non appareillé
Asthme, bronchite chronique obstructive
Syndrome de Raynaud
Bradycardie < 45/min
Insuffisance cardiaque non contrôlée
Choc cardiogénique
Spasme coronaire
Diabète (les bêtabloquants peuvent masquer les signes d'hypoglycémie)

Effets indésirables

Insuffisance cardiaque
Bradycardie excessive
BAV
Hypotension
Asthme, spasme bronchique
Hypoglycémie
Altération du sommeil, insomnie, cauchemars
Asthénie, essoufflement
Troubles de la libido
Gastralgie, nausées/vomissements
Diarrhée

Administration

Introduction progressive du traitement
Traitement à éviter en phase aiguë
Ne jamais arrêter un traitement bêtabloquant brutalement
Traitement per os

UE 2.11 Pharmacologie et thérapeutiques

Bêtabloquants

Surveillance

Fréquence cardiaque : rechercher une bradycardie
Pression artérielle : vérifier l'efficacité du traitement prescrit comme antihypertenseur
ECG : surveiller l'apparition de complications coronariennes et de troubles du rythme dont le traitement peut être responsable
Signes respiratoires : surveiller la diminution des signes congestifs comme la dyspnée ou les œdèmes des membres inférieurs

Médicaments

Acebutolol (Sectral®)
Aténolol (Ténormine®, Bétatop®)
Bisoprolol (Bisoce®, Cardensiel®, Détensiel®)
Carvédilol (Krédex®)
Céliprolol (Célectol®)
Nébivolol (Nébilox®, Témérit®)
Propanolol (Avlocardyl®, Karnodyl®)
Tertatolol (Artex®)
Sotalol (Sotalex®)



fiches-ide.fr

Fiches IDE© Tous droits réservés

Agents adrénergiques

Indications des bêtabloquants

- Le propranolol (*Avlocardyl*®) peut s'avérer efficace dans le traitement des comportements agressifs liés à un désordre cérébral organique
- Le propranolol est rarement utilisé seul, d'autres psychotropes lui sont associés
- Les effets anti-agressifs se manifestent généralement à doses élevées et dans des délais variant de quelques jours à plusieurs semaines après l'instauration du traitement (Bailly D., 1996)

Agents adrénergiques

Indications des bêtabloquants

- Trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : quelques études montrent des effets modestes sur la symptomatologie du TDAH (Buitelaar et *al.*, 1996)
- Apparition possible d'effets secondaires particulièrement gênants (cauchemars, hallucinations, paresthésies)

Agents adrénérgiques

Indications des bêtabloquants

- Les β -bloquants se sont révélés très efficaces dans le traitement du syndrome d'hyperventilation qui peut être considéré comme un équivalent du trouble panique chez l'enfant et l'adolescent (Joorabchi B., 1977)
- Les β -bloquants sont efficaces chez les enfants ayant subi des abus physiques et/ou sexuels et présentant un état de stress post-traumatique de type aigu

Agents adrénergiques

Indications des bêtabloquants

- Troubles du sommeil, agitation et réactions d'hypervigilance sont les symptômes les plus améliorés par le traitement (Famularo et *al.*, 1988)
- Un rapport de cas suggère que le propranolol pourrait être plus efficace et mieux toléré que les benzodiazépines chez les enfants présentant un refus scolaire, permettant un retour plus rapide à l'école (Fournernet et *al.*, 2001)

Équilibre
homéostasique

Activité basale de l'organisme

Apparition
de l'agent
stresseur



Augmentation du métabolisme

Homéostasie
déséquilibrée

Disparition
de l'agent
stresseur



Retour à l'équilibre
Homéostasique
= Résilience

Activité basale de l'organisme



Agents adrénergiques

Contre-indications des bêtabloquants

- Les β -bloquants sont contre-indiqués dans les affections respiratoires broncho-spastiques (asthme), les affections cardiaques (troubles du rythme) et rénales, l'hypothyroïdie, le diabète insulino-dépendant, l'adolescente en cas de grossesse et présentant des troubles de l'humeur (Rosenberg et *al.*, 1994)

Agents adrénergiques

Effets secondaires des bêtabloquants

- Les effets secondaires : cauchemars, hallucinations, dépression, paresthésies des extrémités, bradycardie, sensation de faiblesse, léthargie (Connor DF., 1998)
- La toxicité des β -bloquants peut entraîner, en cas de surdosage, des troubles graves (nausées, diarrhée, bradycardie, hypotension, détresse respiratoire)

Agents adrénergiques

Effets secondaires des bêtabloquants

- Des phénomènes rebond associant une hypertension et des signes d'hyperactivité adrénergique peuvent survenir à l'arrêt brutal des β -bloquants
- Chez l'enfant et l'adolescent, les β -bloquants pourraient inhiber le métabolisme des antidépresseurs imipraminiques et augmenter le risque de concentration toxique (Gillette et *al.*, 1994)

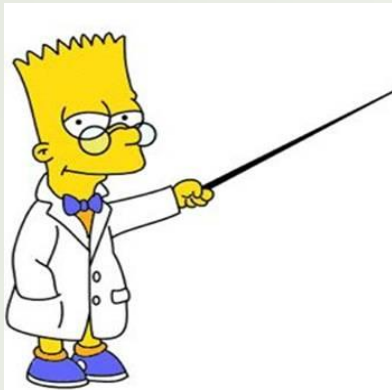
Agents adrénergiques

Règles de prescription des bêtabloquants

- Un examen médical doit être réalisé (bilan cardiovasculaire et ECG) avant d'initier un traitement par β -bloquant
- La posologie du propranolol doit être progressive et répartie en deux prises ; la surveillance cardiovasculaire doit être attentive (pouls < 60 ou TA < 90/60 → stop)
- Un examen physique de surveillance toutes les deux semaines (phase d'initiation) puis tous les deux mois, une fois les doses stabilisées, un ECG une fois par an

Médications psychotropes

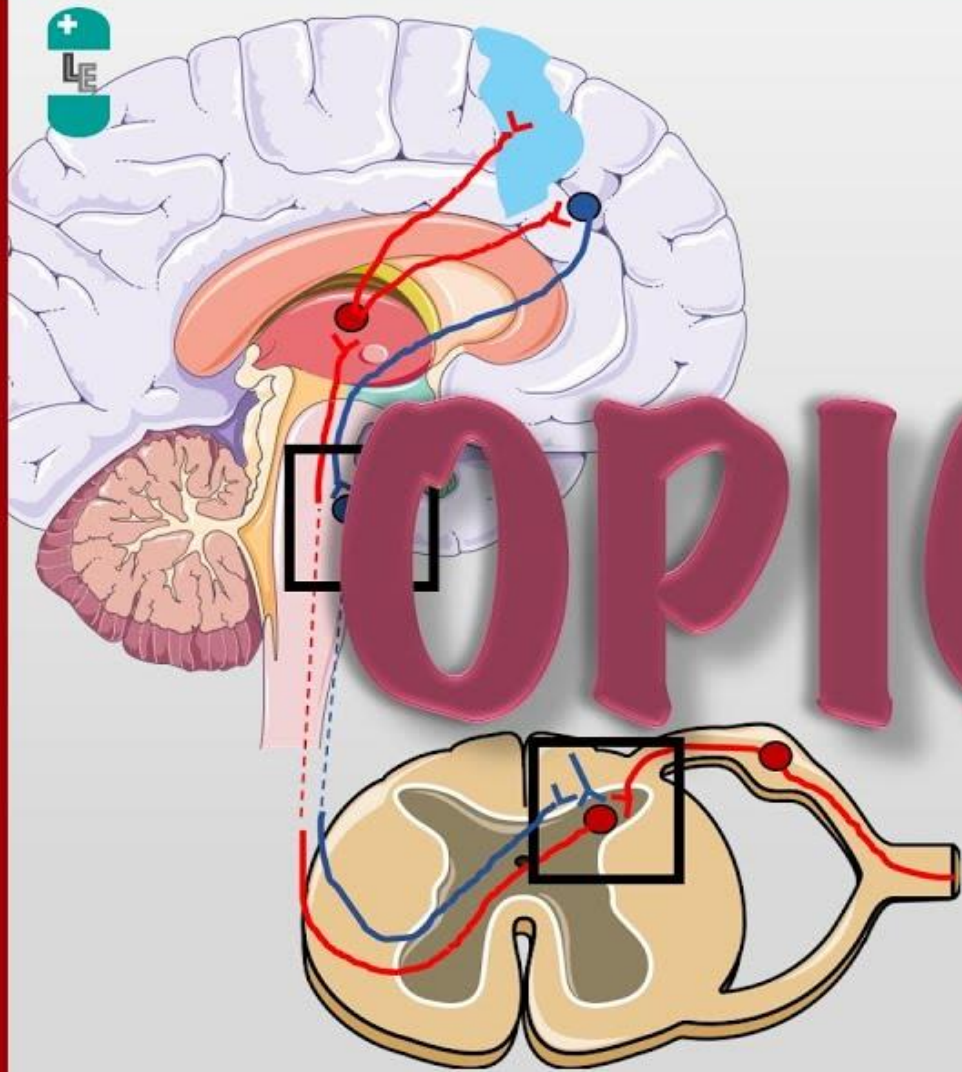
Antagonistes opioïdes



Agonistes opioïdes

Naissance & évolution

- La morphine (isolée en 1803) est le principal alcaloïde de l'opium extrait du pavot (Brownstein MJ., 1993)
- Les propriétés de la morphine (effet analgésique, tolérance et dépendance) sont connue depuis l'Antiquité
- On appelle opiacés les substances dérivées de la morphine et opioïdes celles qui ressemblent par leur activité à la morphine (Dhawan et *al.*, 1996)



OPIOÏDES

**Morphine,
Méthadone, ...**

Antagonistes opioïdes

Naissance & évolution

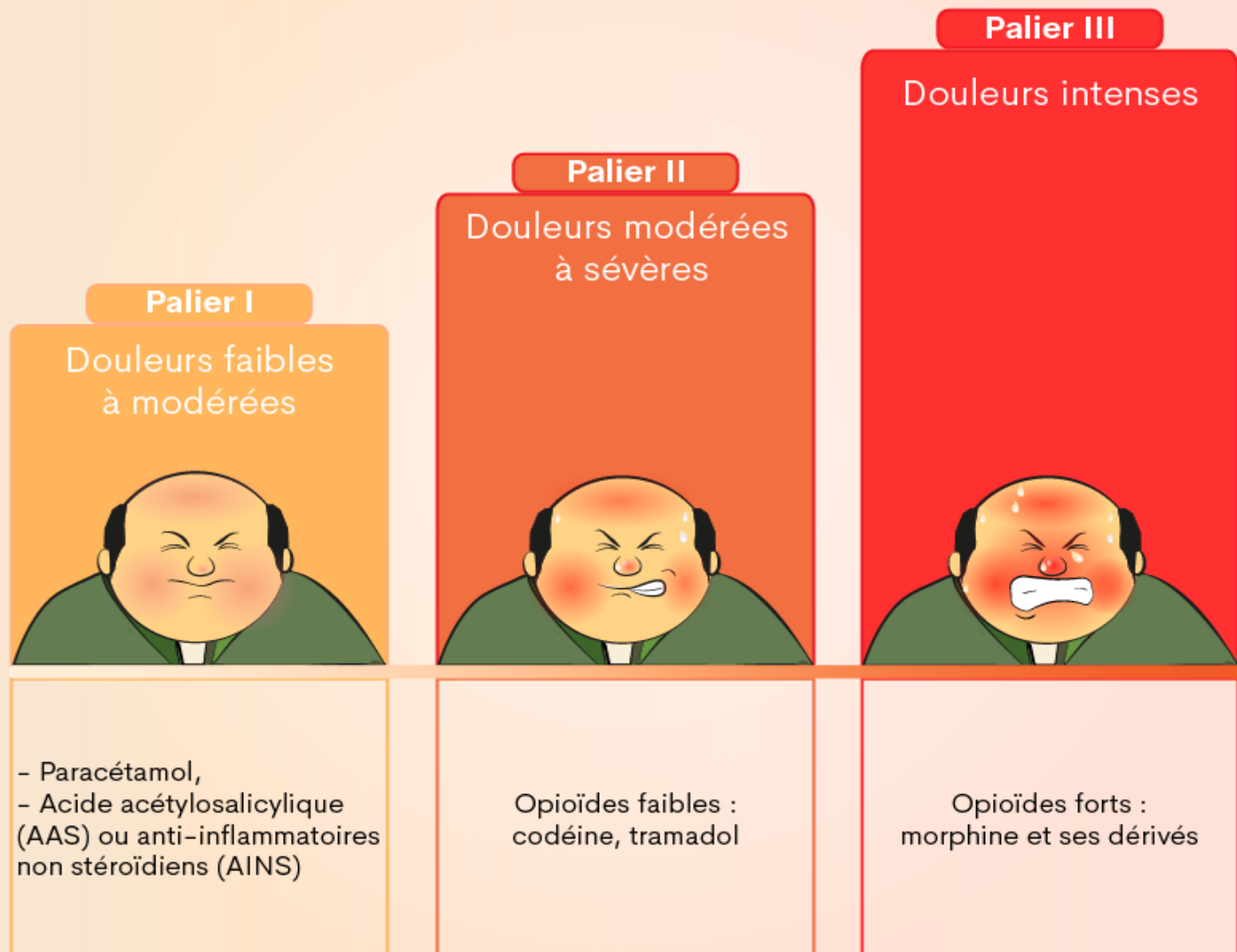
- Après la découverte (dans les années 1940) des premiers antagonistes spécifiques des effets aigus de la morphine, l'étude systématique des modes d'actions des divers – agonistes et antagonistes opiacés – a conduit à rechercher des récepteurs opioïdes au sein du système nerveux central

Agonistes opioïdes

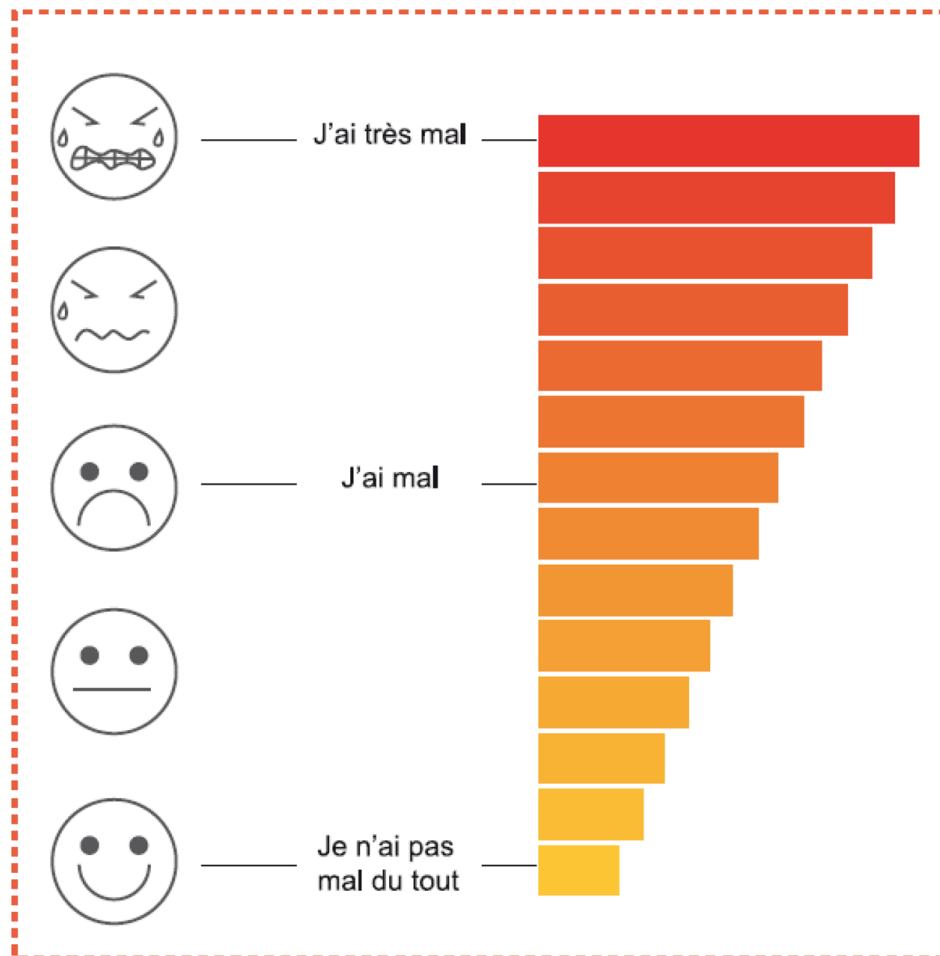
Propriétés chimiques & classification

- Les opioïdes sont un groupe hétérogène de molécules d'origine végétale (opium), synthétique (méthadone), endogène et notamment cérébrale (endorphines)
- Les récepteurs opioïdes sont largement mais inégalement distribués dans le cerveau, la moelle épinière et les voies nerveuses périphériques sensorielles et autonomes (Mansour et *al.*, 1995)

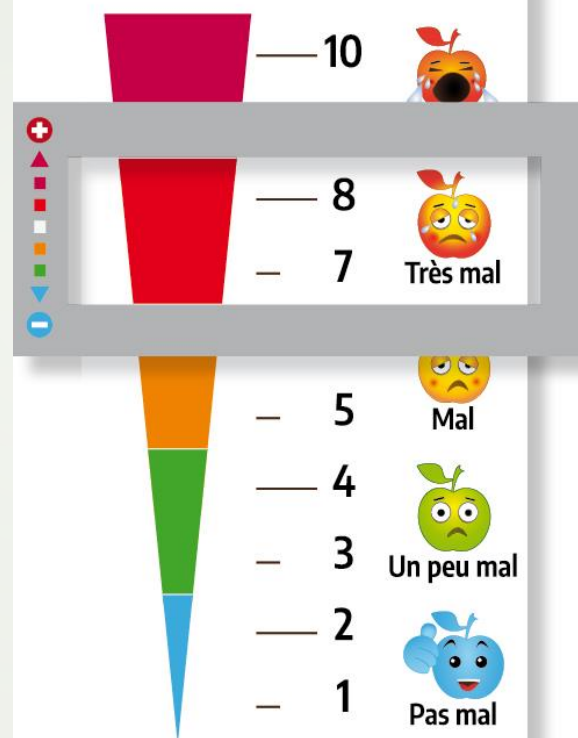
3 PALIERS DE LA DOULEUR



J'ÉVALUE MA DOULEUR



ÉCHELLE DE LA DOULEUR

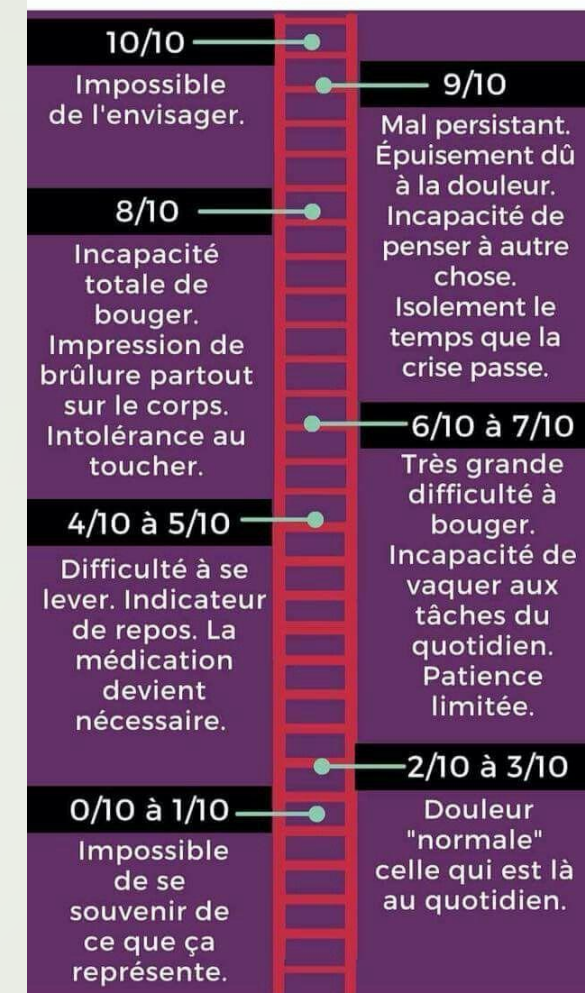


À défaut du mode d'emploi,

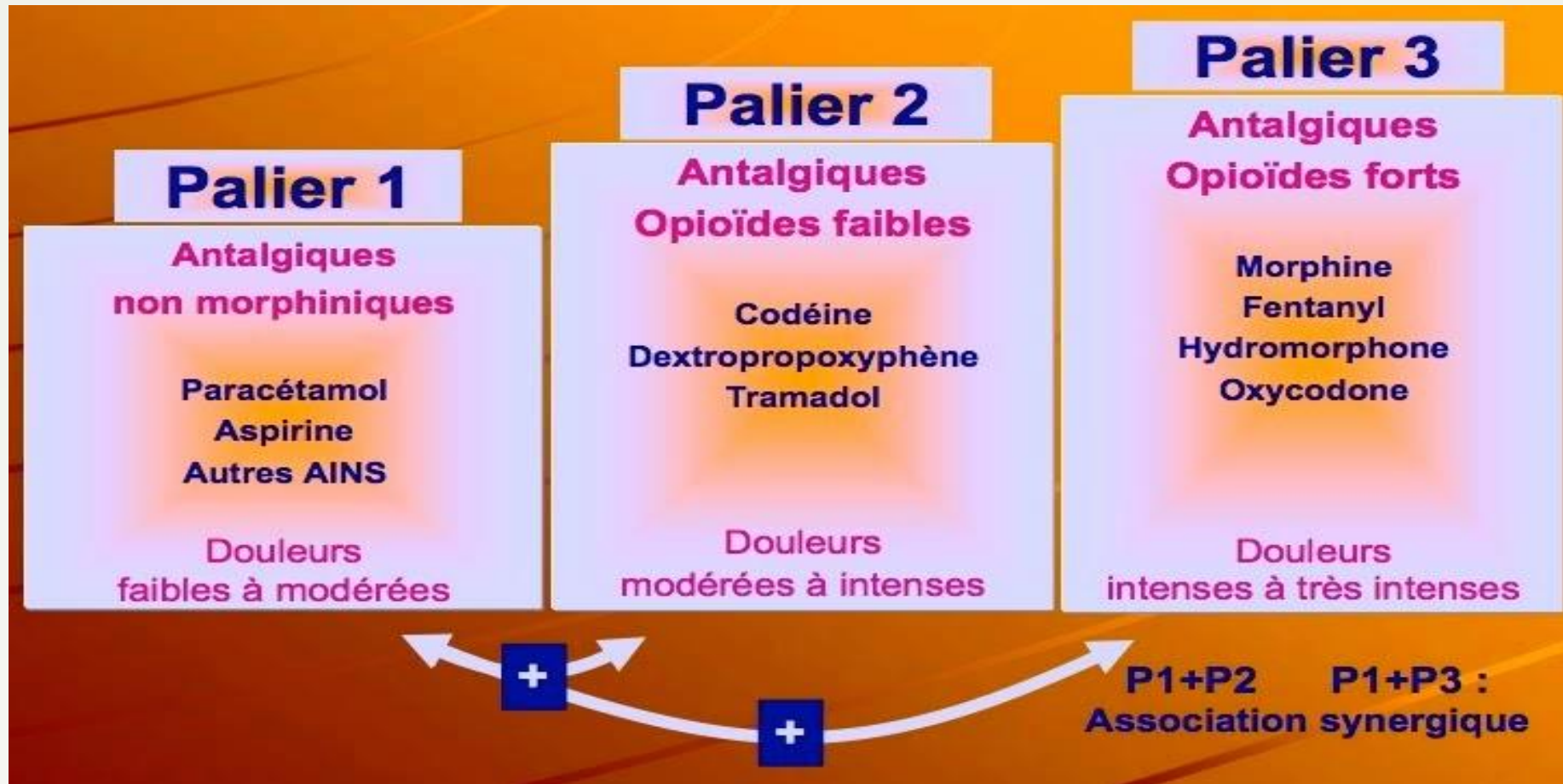
Petit Crumble est là !

L'ÉCHELLE DE DOULEUR*

DU POINT DE VUE D'UNE PERSONNE
ATTEINTE DE FIBROMYALGIE
POUR AIDER LES PROCHES À COMPRENDRE



Trois paliers des antalgiques



Agonistes opioïdes

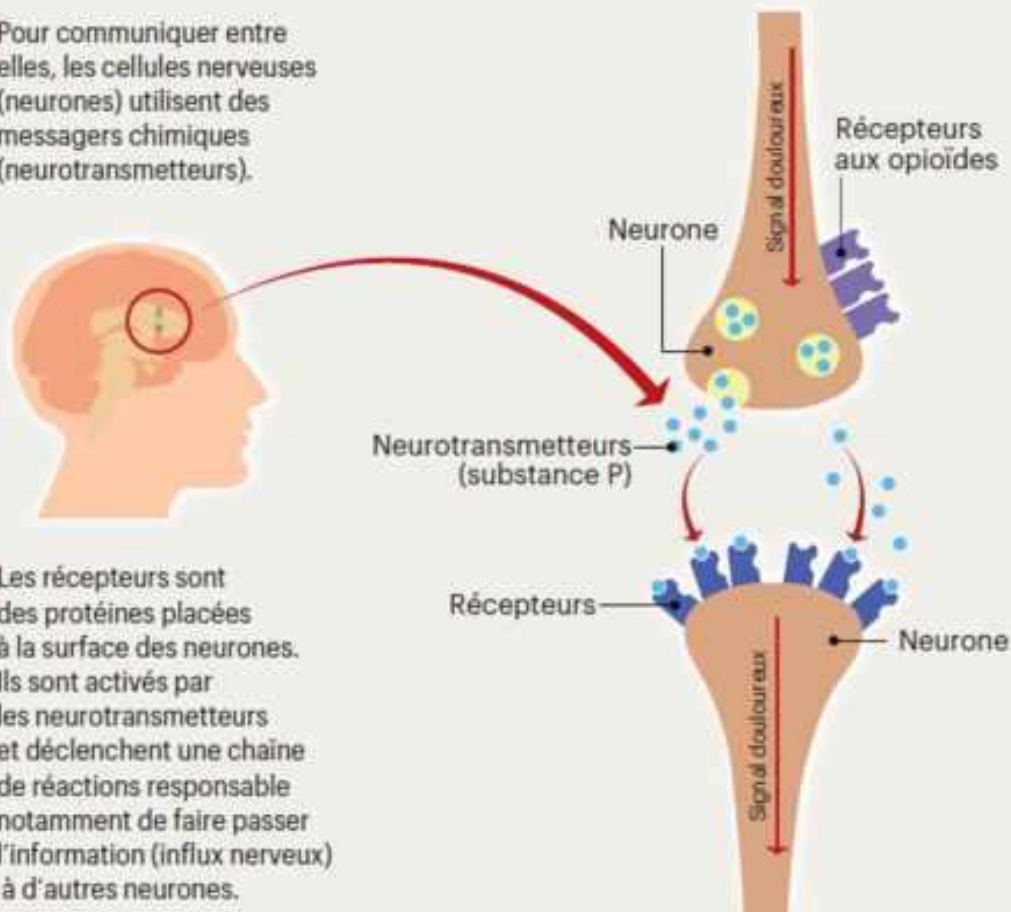
Propriétés chimiques & classification

- Les récepteurs opioïdes sont activés physiologiquement par les produits des gènes des peptides opioïdes endogènes
- Pro-enképhaline engendre (hydrolyse) méthionine et leuquine-encéphaline – prody-norphine engendre dynorphines A et B et α néo-endorphine – pronociceptine engendre nociceptine – pro-opiomélanocortine engendre la β -endorphine

Opiïdes et douleur

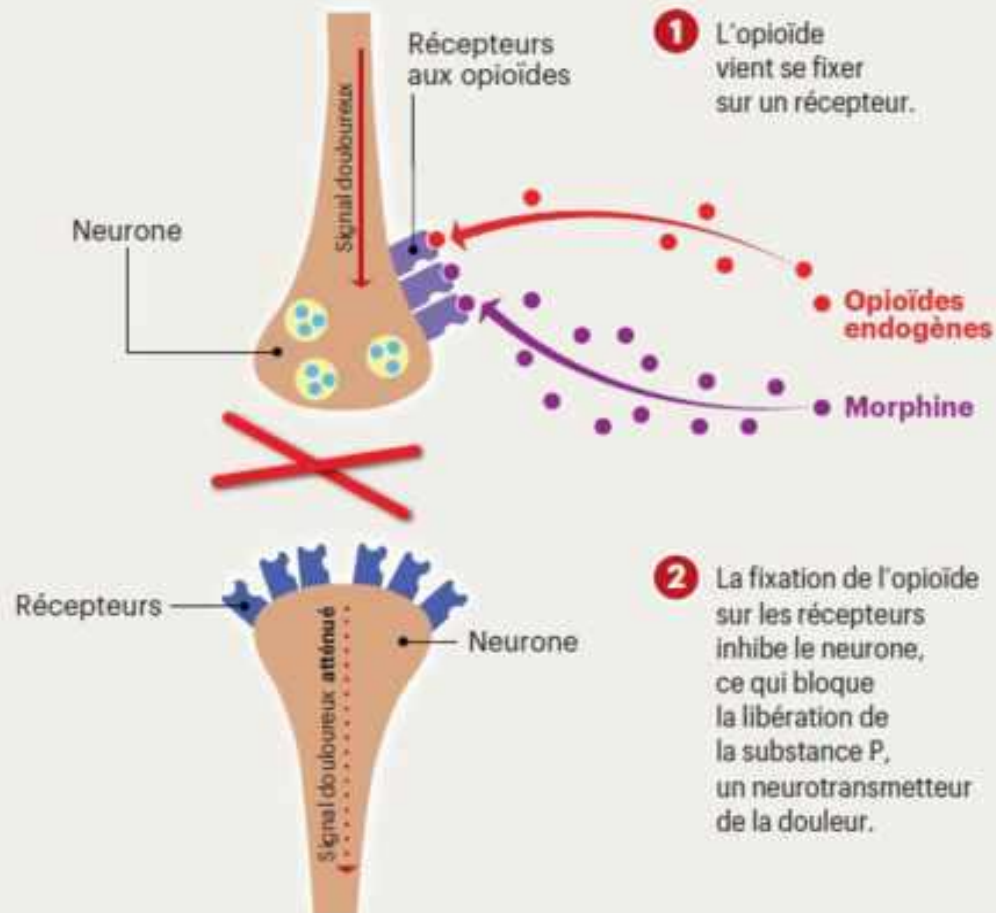
L'organisme produit naturellement des opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphine) qui modulent la douleur. En se fixant sur les mêmes récepteurs que ces substances, les opioïdes exogènes (par exemple: morphine) ont un effet apaisant sur la douleur.

- 1 Pour communiquer entre elles, les cellules nerveuses (neurones) utilisent des messagers chimiques (neurotransmetteurs).



- 2 Les récepteurs sont des protéines placées à la surface des neurones. Ils sont activés par les neurotransmetteurs et déclenchent une chaîne de réactions responsable notamment de faire passer l'information (influx nerveux) à d'autres neurones.

Effet des opioïdes



Agonistes opioïdes

Propriétés chimiques & classification

- Différentes substances pharmacologiques sont actives sur le système opioïde
- Les **enképhalomimétiques** stimulent les récepteurs opioïdes de façon directe (morphine) ou indirecte (acétorphan) qui augmente la concentration des opioïdes endogènes au niveau du tube digestif

Antagonistes opioïdes

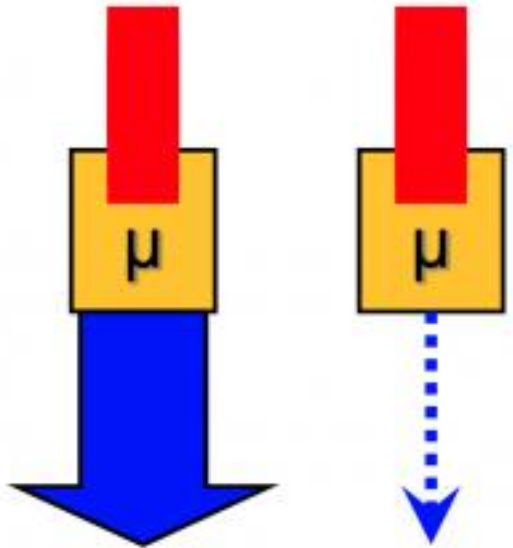
Propriétés chimiques & classification

- Les agonistes faibles se comportent – en présence d'agonistes plus puissants – comme des antagonistes : le cas de la nalorphine vis-à-vis de la morphine
- Les antagonistes opioïdes s'opposent aux effets des agonistes opioïdes : dépression respiratoire, analgésie, euphorie, somnolence, myosis

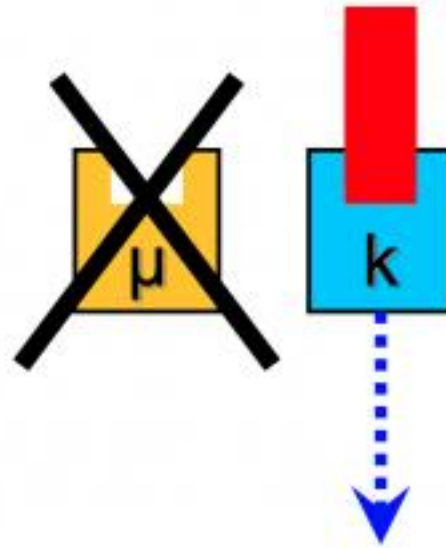
Agonistes purs
Morphinomimétiques

Morphine
Fentanyl
Alfentanil
Sufentanil
Rémifentanil
Hydromorphone
Oxycodone

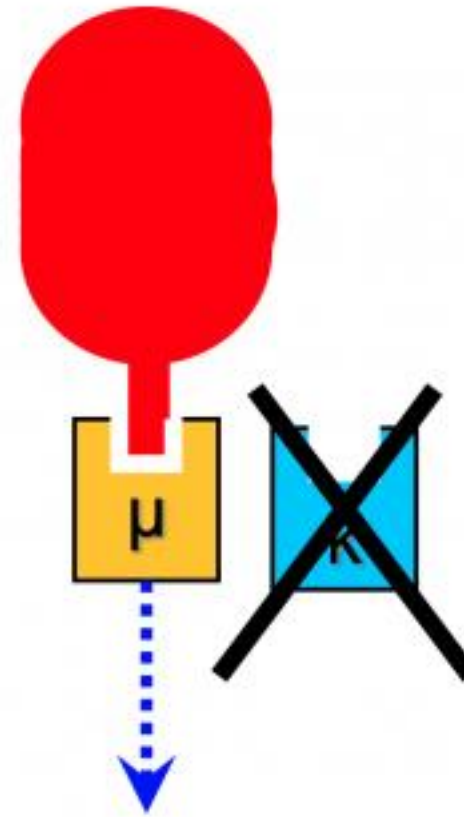
Codéine
Tramadol



Agonistes antagonistes
Nalbuphine



Agonistes partiels
Buprénorphine



Antagonistes
Naloxone



Antagonistes opioïdes

Propriétés chimiques & classification

- Administrés à un sujet dépendant sous l'effet d'un opioïde, ils entraînent l'apparition d'un syndrome de sevrage aigu (Allain P., 2000)
- Ils modifient peu les perceptions douloureuses chez le sujet sain et réduisent la dépendance à d'autres substances, notamment l'alcool

Antagonistes opioïdes

Indications

- **Intoxication aiguë par les morphiniques** : antidote de la morphine, la naloxone est utilisée en anesthésie et réanimation, par voie parentérale (*Narcan*®), pour traiter les dépressions respiratoires induites par les morphinomimétiques et/ou dans le diagnostic différentiel des comas toxiques

Antagonistes opioïdes

Indications

- La durée d'action de la naloxone (*Narcan*[®]) étant plus courte que celle de la morphine, des réadministrations peuvent être nécessaires
- Une des principales indications de la naltrexone (*Nalorex*[®]) est le traitement de la dépendance morphinique, le sujet traité par naltrexone devient alors insensible à une prise éventuelle d'opioïde

Antagonistes opioïdes

Indications

- Utilisation de la naltrexone (*Revia*®) en complément de la prise en charge du com-portement, dans la prévention des rechutes dans l'alcoolisme (Roozen et *al.*, 2006)
- La naltrexone diminuerait la consommation d'alcool, la quantité et la fréquence des prises chez les sujets qui rechutent

Antagonistes opioïdes

Indications

- Utilisation de la naltrexone dans les troubles du comportement alimentaire repose sur différentes données suggérant l'implication du système opioïde dans la régulation des comportements alimentaires et l'hyperactivité opioïde endogène chez les sujets émaciés (Yeomans et *al.*, 2002)

Antagonistes opioïdes

Indications

- Chez l'enfant et l'adolescent, l'utilisation de naltrexone dans les troubles du comportement alimentaire n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée
- Une récente revue de la littérature recense les données pertinentes concernant l'usage de la naltrexone chez l'enfant atteint d'autisme (Elchaar et *al.*, 2006)

Antagonistes opioïdes

Indications

- Utilisation de la naltrexone dans les troubles du spectre autistique montrerait une réduction des comportements d'automutilation, une diminution de l'hyperactivité, stéréotypies, épisodes de panique, agressivité, une amélioration du comportement social, une augmentation des initiatives sociales et de la production verbale

Antagonistes opioïdes

Indications

- Le système opioïde est fortement impliqué dans la régulation du comportement sexuel ; l'intoxication opiacée prolongée entraîne un comportement sexuel marqué par le désintérêt, l'impuissance et l'anorgasmie
- Lors du sevrage sont fréquemment observées des érections spontanées et une activité sexuelle anormalement augmentée

Antagonistes opioïdes

Indications

- Une étude prospective ouverte décrit l'utilisation de la naltrexone chez des adolescents agresseurs sexuels : un effet bénéfique de la naltrexone dans les troubles du contrôle des impulsions, phantasmes et activités masturbatoires ont été observé chez 15 des 21 adolescents de l'étude (Ryback RS., 2004)

Antagonistes opioïdes

Effets secondaires & interactions médicamenteuses

- La naltrexone peut provoquer des troubles gastro-intestinaux divers, à type de nausées, vomissements, diarrhée, constipation, perte d'appétit et douleurs abdominales, troubles neuropsychiques, une sédation est possible, baisse de la libido
- Dans les études de patients atteints d'autisme, l'effet secondaire le plus fréquent est la sédation ; ces effets indésirables sont modérés et transitoires

Antagonistes opioïdes

Effets secondaires & interactions médicamenteuses

- Le goût amer de la naltrexone représente un problème important pour l'initiation ou le maintien du traitement ; la prise d'une dose unique n'a pas montré d'effet sur les constantes vitales ni sur l'électrocardiogramme
- La naltrexone peut provoquer des troubles de la fonction hépatique avec une augmentation des transaminases ; l'association avec les agonistes opioïdes doit être évitée et celle avec des substances sédatives surveillée (potentialisation)

Antagonistes opioïdes

Règles de prescription

- On peut proposer de limiter l'usage de la naltrexone à des sujets autistes présentant des symptômes mal contrôlés (automutilations, hyperactivité ou agressivité)
- Aucune donnée actuelle ne permet de penser que l'usage de la naltrexone pourrait influencer l'évolution des symptômes cardinaux de l'autisme ; il n'existe aucun résultat d'étude contrôlée dans l'indication d'une alcoolo-dépendance en pédiatrie

Antagonistes opioïdes

Règles de prescription

- Les méthodes de traitement et de prévention de la récurrence des agresseurs sexuels sont peu satisfaisantes (psychothérapie, hormonothérapie) et les données actuelles sont insuffisantes pour proposer la prescription de la naltrexone
- Mais la naltrexone pourrait constituer une première étape thérapeutique dans le traitement pharmacologique des adolescents agresseurs sexuels en complément de la psychothérapie (si traitement hormonal doit être évité)

Merci de votre attention

