

Spécificités du traitement pharmacologique du trouble bipolaire chez l'enfant et l'adolescent

PR Bernard KABUTH

6^{ème} Journées Pharmacopsy Alsace

Erstein - 14 octobre 2022

Préambule

L'utilisation des médicaments thymorégulateurs (sels de lithium et anti-épileptiques) en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent concerne

les troubles bipolaires,

les troubles graves du comportement,

les troubles du spectre de l'autisme.

Lauth B. Les thymorégulateurs en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. L'Information psychiatrique 2018 ; 94 (6) : 500-5 doi:10.1684/ipe.2018.1831

Fréquence en PEA ?

- les chiffres de prévalence des troubles bipolaires chez l'enfant et l'adolescent aux États-Unis restent extrêmement variables en fonction de la méthodologie utilisée (1)
- une méta-analyse de 2011 (16222 sujets entre 7 et 21 ans) portant sur les études épidémiologiques réalisées au niveau mondial a rapporté un taux global pour TP 1 & 2 de **1,8 %** (2)

(1) Lauth B. Les thymorégulateurs en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. L'Information psychiatrique 2018 ; 94 (6) : 500-5 doi:10.1684/ipe.2018.1831

(2) Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2011;72:1250-6.

Fréquence en PEA ?

- Prévalence chez l'adolescent: TP Type 1: 0, 1% (consensus)
- Prévalence chez l'adolescent: TP Type 2: 1% (très discuté)

La définition (et // la prévalence) reste très discutée chez l'enfant prépubère, lié notamment à l'utilisation **du critère d'irritabilité chronique et à son interprétation.**

(1) Lauth B. Les thymorégulateurs en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. L'Information psychiatrique 2018 ; 94 (6) : 500-5 doi:10.1684/ipe.2018.1831

(2) Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2011;72:1250-6.

Les Troubles Bipolaires de l'enfant

Le tableau clinique de trouble bipolaire pédiatrique s'avère être celui d'un trouble chronique sans période d'euthymie,

avec une forte comorbidité avec le TDAH

et **une irritabilité** qui peut être au premier plan voire suffire au diagnostic pour les phénotypes dits larges.

Pour beaucoup d'auteurs, la question de la périodicité est essentielle (et sujet à discussion !!)

Les Troubles Bipolaires de l'enfant



A partir des années 2000, **G. Carlson (USA – New York)** se demande comment différencier **un *TDAH avec une irritabilité sévère et une labilité émotionnelle majeure de troubles bipolaires de l'enfant* qui restent rares ?**

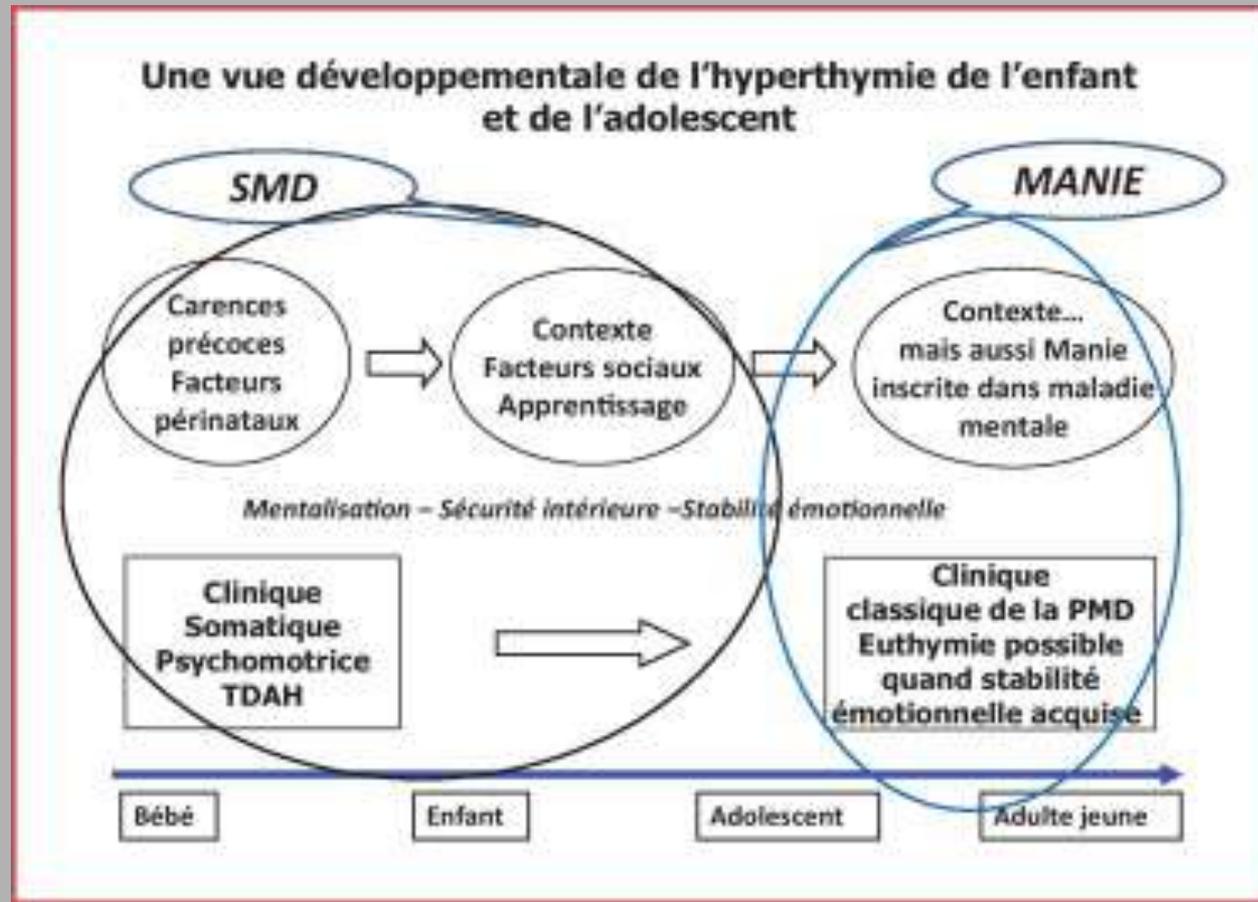
Elle insiste sur les risques d'écueil, en mettant l'accent sur la notion de rupture dans le fonctionnement dans le cas d'un trouble bipolaire et non d'une aggravation des symptômes.

Elle rappelle combien il est important d'appréhender l'ensemble du fonctionnement psychique de l'enfant et de ses difficultés dans son environnement à la fois familial et scolaire (troubles des apprentissages, du langage...).

Ainsi: « un nombre non négligeable de préadolescents présente des symptômes de manie, souvent sur fond de troubles développementaux et psychiatriques divers »

G Carlson: trouble bipolaire à début précoce: considérations cliniques, *Neuropsychy*, 2006, 54, 207-216

Les Troubles Bipolaires de l'enfant



Les Troubles Bipolaires de l'enfant

Publié en 2013, le DSM5 a incarné une tentative de résoudre le problème de surdiagnostic du trouble bipolaire chez l'enfant en introduisant une nouvelle catégorie diagnostique intitulée « **Trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle** » (**Disruptive Mood Dysregulation Disorder DMDD**)

En créant des critères permettant l'identification des enfants qui souffrent **d'irritabilité extrême**, mais sans les changements d'humeur caractéristiques du trouble bipolaire, l'objectif du DSM-5 est bien de mettre un frein à l'inflation du nombre de diagnostics de troubles bipolaires (aux USA !)

(1) Lauth B. Les thymorégulateurs en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. L'Information psychiatrique 2018 ; 94 (6) : 500-5
doi:10.1684/ipe.2018.1831

(2) Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2011;72:1250-6.

Exemple clinique n°1

- **Eliot L:** 9 ans ½: crises clastiques depuis l'âge de 3 ans, très invalidantes depuis qq années avec éviction scolaire partielle.
- Diagnostic: syndrome d'Asperger (forme limite), dyspraxie, TDAH, TOP. (Risperidone 0,5 – 0,5, échec de la Ritaline).
- *« ça fait comme un volcan dans ma tête, dans mon cœur. Dans ma tête, c'est comme une explosion, après ma crise, je pleure »*
- *« son regard pdt la crise ce n'est pas lui, c'est impressionnant »*
- Après de multiples essais thérapeutiques en 6 mois, stabilisation sous:
 - **Depakine: LP 250 mg x 2 /j**
 - **Risperidone: 0,5 – 0 – 1,5 mg/j**
 - **Ritaline LP: 30 – 20 – 0 mg/j**

Recommandations pour l'utilisation des thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent

- Mis à part plusieurs antipsychotiques de seconde génération, **les sels de lithium** sont les seuls « thymorégulateurs » officiellement recommandés, à la fois en France (après l'âge de 16 ans) et aux États-Unis (après l'âge de 12 ans).
- Il est recommandé de commencer par un traitement en monothérapie dans les cas d'épisodes aigus maniaques ou mixtes. L'association thymorégulateur-antipsychotique est nécessaire lorsque la monothérapie s'avère insuffisante.
- Pour le traitement de l'épisode dépressif bipolaire, l'association olanzapine-fluoxétine est recommandée par la FDA.

Recommandations pour l'utilisation des thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent

- L'efficacité des thymorégulateurs doit encore être confirmée

pour le traitement de consolidation et d'entretien, de même que chez les sujets présentant un trouble du spectre de l'autisme ou un trouble grave des conduites.

Durée du traitement ?

Exemple clinique n°2

- **Manon D:** < 15 ans, avis pour suspicion de troubles bipolaires: crises clastiques et oppositionnelles de l'enfance, moments submaniaques, conflit mère/ fille. Tante de la mère : TP.
- Aripiprazole: 7, 5 mg: arrêt des crises mais s'endort en classe et ne se concentre plus, idées noires ou plutôt apragmatique.
- Essais : Aripiprazole + sertraline, ...
- Stabilisée sous:
 - **Téralithe 250 mg: 2-0-2/j**
 - **Ritaline simple 10mg: 2-2-1 (si besoin) /j**(et internat !)

Recommandations pour l'utilisation des thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent

En France, les sels de lithium sont indiqués dans les troubles bipolaires à partir de l'âge de 16 ans (traitement curatif et prévention des rechutes) [1]

Mais l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM indique que « l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'enfant ».

1. Gramond A, Consoli A, Maury M, Purper-Ouakil D. Les thymoregulateurs chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence 2012 ; 60 : 5-11.

Recommandations pour l'utilisation des thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent

- Le valproate de sodium (Dépakine) et ses dérivés (Dépakote, Dépamine, Micropakine) ne sont pas reconnus, ni en France ni outre-Atlantique, pour le traitement des troubles bipolaires avant l'âge adulte.
- Cette catégorie de médicaments est cependant indiquée dans certains types de troubles épileptiques chez l'enfant et l'adolescent...

Gramond A, Consoli A, Maury M, Purper-Ouakil D. Les thymoregulateurs chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence 2012 ; 60 : 5-11.

Recommandations pour l'utilisation des thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent

- La carbamazépine (Tégrétol) n'a pas d'indication chez l'enfant en dehors des épilepsies, ni en France ni aux États-Unis.
- Elle est cependant indiquée chez l'adulte dans le traitement curatif et prophylactique des épisodes maniaques ou hypomaniaques

Gramond A, Consoli A, Maury M, Purper-Ouakil D. Les thymoregulateurs chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2012 ; 60 : 5-11.

Recommandations pour l'utilisation des thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent

- La lamotrigine (Lamictal) n'est pas indiquée dans les troubles psychiatriques de l'enfant et de l'adolescent

Recommandations pour l'utilisation des thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent

- Différents antipsychotiques de seconde génération ont été approuvés aux États-Unis par la FDA pour le traitement des troubles bipolaires chez l'enfant et de l'adolescent

Recommandations pour l'utilisation des antipsychotiques comme thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent

- Peu d'études contrôlées, efficacité limitée des APSG dans les méta-analyses (manque d'homogénéité des âges et de la clinique), certaine efficacité de l'Olanzapine.
- Aripiprazole, olanzapine, risperidone : autorisés par la FDA pour TP1 entre 10 et 17 ans.
- Pas d'AMM en France pour cette indication (sauf Abilify pour l'état maniaque à partir de 13 ans).

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ABILIFY (aripiprazole), antipsychotique

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de l'adolescent à partir de 13 ans

L'essentiel

- ▶ ABILIFY a désormais l'AMM dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I pour une durée allant jusqu'à 12 semaines chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus.
- ▶ Les médicaments proposés (hors AMM) pour les épisodes maniaques du trouble bipolaire de l'adolescent sont les mêmes que chez l'adulte : les sels de lithium, certains anticonvulsivants et les antipsychotiques.
- ▶ ABILIFY est le seul médicament à avoir l'AMM en France dans cette indication.

Risperidone chez l'enfant : une seule indication validée et pour une courte durée

- Dans un courrier adressé aux prescripteurs (2016), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et les laboratoires commercialisant **la rispéridone** rappellent que :

"la seule indication en vigueur dans la population pédiatrique est le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique."

Tableau 1 Comparaison des effets indésirables des différents antipsychotiques de seconde génération chez l'enfant et l'adolescent.

	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Risperidone
↑ Poids	+	+++	+++	++
↑ Glucose	+/-	?	+	++
↑ Cholestérol	0	?	++	0
↑ Triglycérides	0	+++	+++	+/-
Hyperprolactinémie	0	?	++	+++
Sédation	++	+++	++	++
Syndrome Extrapyramidal	+	0?	++	+

Basé sur l'analyse de la littérature, adapté de [48].

Efficités comparées chez l'enfant

- pour l'épisode maniaque

Essais très rare

- Un essai contrôlé compare l'efficacité du lithium avec le divalproate et la rispéridone en monothérapies dans une étude intitulée The Treatment of Early Age Mania TEAM: Si les sels de lithium sont donc recommandés dans *le traitement curatif des épisodes maniaques ou mixtes*, leur efficacité est apparue inférieure à celle de la rispéridone.

Efficacités comparées chez l'enfant

- pour l'épisode dépressif bipolaire

- Considérés comme moins fréquents chez l'enfant et l'adolescent que les états maniaques ou mixtes, les épisodes dépressifs bipolaires ont été moins étudiés.
- Les antidépresseurs ISRS font courir le risque d'un virage maniaque et leur utilisation n'est recommandée que dans le cadre d'une association avec un thymorégulateur .
- Des études ouvertes ont été réalisées avec le lithium et la lamotrigine avec un certain succès, mais le seul traitement reconnu actuellement par la FDA américaine à partir de l'âge de 10 ans est l'association olanzapine-fluoxétine, qui a fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé contre placebo [1].

(1) Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/Fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015 ; 54 : 217-24

Efficacités comparées chez l'enfant

- traitement prophylactique

- Les sels de lithium et le divalproate ont montré leur efficacité, en partie dans le cadre d'études ouvertes, de même que la lamotrigine.
- 2 études randomisées et contrôlées contre placebo ont par contre été réalisées avec l'antipsychotique de seconde génération, Aripiprazole, et ont montré une efficacité présente après 26 semaines de traitement.

Efficacités comparées chez l'enfant

- traitements combinés

- L'association divalproate-quétiapine s'est avérée supérieure au divalproate seul dans une étude randomisée et contrôlée.
- Deux études ouvertes ont par ailleurs suggéré l'intérêt d'associer le lithium au divalproate, **ainsi que la rispéridone au lithium ou au divalproate.**

Des effets secondaires particuliers du lithium chez l'enfant ?

- Peu de plaintes des adolescents sur les effets secondaires.
- La prise de poids est fréquente.
- Les enfants seraient plus enclins aux effets secondaires de type neurologique (tremblements)
- « A éviter pdt la grossesse »

Des effets secondaires particuliers des anti-épileptiques chez l'enfant ?

- La prise de poids est fréquente
- Toxicité hépatique
- Les enfants seraient plus enclins aux effets secondaires de type neurologique
- Syndrome des ovaires polykystiques (valproate de sodium)
- Contre indication absolue pdt la grossesse du valproate de sodium

En résumé, les recommandations pour les troubles bipolaires de l'enfant et l'adolescent

- Le lithium est recommandé pour TP1 à partir de 12 ans aux USA, 16 ans en France.
- Aucun anti-épileptique n'est recommandé chez l'enfant ni aux USA, ni en France.
- Certains ATSG sont autorisés aux USA, pas d'AMM en France.

L'usage en France en pédopsychiatrie, pour les troubles bipolaires de l'enfant et l'adolescent

- Le lithium est utilisé pour TP1 à partir de 16 ans en France. Plus rarement utilisé chez l'enfant, en complément des APSG pour la dysrégulation émotionnelle sévère en particulier dans l'autisme et le retard mental.
- La Risperidone est beaucoup utilisée pour la dysrégulation émotionnelle puis l'Aripiprazole mais hors AMM.
- Certains anti-épileptiques (dépakine, tégréto) sont parfois utilisés en complément d'un APSG pour la dysrégulation émotionnelle sévère notamment dans l'autisme, le retard mental et les TC

Merci de votre attention !