



**HAL**  
open science

## Bonnes pratiques pour la prescription de thymorégulateurs à l'adolescence : une revue de la littérature

G. Munch, N. Godart

► **To cite this version:**

G. Munch, N. Godart. Bonnes pratiques pour la prescription de thymorégulateurs à l'adolescence : une revue de la littérature. *L'Encéphale*, 2017, 43 (5), pp.464-470. 10.1016/j.encep.2016.09.005 . hal-04520483

**HAL Id: hal-04520483**

**<https://hal.science/hal-04520483v1>**

Submitted on 25 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

## Bonnes pratiques pour la prescription de thymorégulateurs à l'adolescence : une revue de la littérature

### *Guidelines for the prescription of mood stabilizers for adolescents: A literature review*

G. Munch<sup>a,\*</sup>, N. Godart<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Centre hospitalier Sainte-Anne, 75014 Paris, France

<sup>b</sup> UVSQ, CESP, Inserm, université Paris-Saclay, université Paris-Sud, 94800 Villejuif, France

<sup>c</sup> Département de psychiatrie, institut mutualiste Montsouris, 75014 Paris, France

<sup>d</sup> Faculté de médecine, université Paris Descartes, 75006 Paris, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 16 septembre 2016

Accepté le 26 septembre 2016

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Adolescents

Thymorégulateurs

Lithium

Anticonvulsivants

Antipsychotiques

#### R É S U M É

L'adolescence est un moment singulier du processus de maturation de l'individu ; les médicaments psychotropes peuvent avoir chez l'adolescent des profils d'efficacité et de tolérance différents de ceux notés à d'autres âges de la vie. Limitant notre propos à une seule classe pharmacologique, nous nous posons dans ce travail la question suivante : dans quelles indications et selon quelles modalités les thymorégulateurs devraient-ils être prescrits aux adolescents ?

*Revue de la littérature.* – Le lithium dispose de la plus ancienne autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et aux États-Unis dans le cadre du trouble bipolaire à l'adolescence ; il présenterait également, hors AMM, un intérêt dans les troubles du comportement. Le lithium nécessite une surveillance biologique régulière et exige une bonne observance. Aucun anticonvulsivant ne possède l'AMM dans le cadre du trouble bipolaire à l'adolescence ; pourtant l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) recommande le divalproate de sodium comme un des traitements de première intention de la manie. Enfin, les antipsychotiques de deuxième génération (ADG) ont obtenu une AMM pour le trouble bipolaire : en France, uniquement l'aripiprazole, mais aux États-Unis également la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine. De plus, les ADG figurent dans les recommandations consacrées aux troubles du comportement de l'adolescent et publiées par l'AACAP et le National Institute for Health and Clinical Excellence. Leurs effets secondaires sont métaboliques, moteurs et cognitifs.

*Discussion.* – Les données épidémiologiques de prescription de psychotropes se trouvent partiellement en concordance avec les recommandations précitées. D'une part, il existe effectivement une tendance pour un usage préférentiel des ADG, mais d'autre part, le lithium n'est quasiment pas prescrit chez l'adolescent, plus rarement que les anticonvulsivants (à visée thymorégulatrice). Ainsi, malgré l'absence d'AMM, ces dernières molécules sont parfois préférées au lithium – en raison de sa dangerosité en cas d'inobservance ou d'intoxication volontaire –, ou aux ADG – en raison de leur profil de tolérance. En tout cas, quel que soit le médicament prescrit, une question cruciale est celle de l'observance et de l'alliance thérapeutique, avec l'adolescent mais aussi avec ses parents.

© 2016

#### A B S T R A C T

*Introduction.* – Adolescence is a unique phase of the human developmental process. In adolescents, psychotropic medications may have different efficacy and tolerance profiles compared to those at other stages of the lifespan. Mood stabilizers are a complex pharmacological category including lithium, some anticonvulsants, and some second generation antipsychotics. Focusing on this class of pharmacological agents, we aim to answer the following questions: in which indications and according to which modalities should mood stabilizers be prescribed during adolescence?

Keywords:

Adolescents

Mood stabilizer

Lithium

Anticonvulsant. Antipsychotic

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : G.MUNCH@ch-sainte-anne.fr (G. Munch), nathalie.godart@imm.fr (N. Godart).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2016.09.005>

0013-7006/© 2016

**Methods.** – Information was sought from the websites of the French Haute Autorité de santé (HAS) and Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), the American Food and Drug Administration (FDA) and the British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guidelines from the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) were also reviewed. Additional articles were found using PubMed and Google Scholar. We assumed that guidelines published by a national institute were the most relevant, second information from medical academies, then literature reviews, and finally single studies. Practical prescription data were also sought from the French Vidal Drug Dictionary.

**Results.** – For bipolar disorder in adolescents, lithium has been the first drug licensed in France (from the age of 16) and in the USA (from the age of 12), with indications for acute mania and preventive treatment. Benefits for impulsive and self-aggressive behaviour disorders (especially relevant in case of borderline personality disorder) have also been documented, although lithium has not been licensed in any country for those indications. Extended-release tablets are usually used, at doses targeting for a lithiumemia between 0.8 and 1.2 mEq/L 12 hours after last intake. Because of a narrow therapeutic window and potential side effects (especially nephrotoxicity), lithium prescription requires regular blood tests and good treatment compliance. None of the anticonvulsants has been licensed by a national drug administration as a mood stabilizer in adolescents. However, the AACAP recommends valproate as a first line treatment for mania, even though the NICE and the ANSM caution that valproate should not be used by women of child bearing age. Besides its teratogenic and endocrine side effects, valproate exposes one to the risk of hepatic toxicity. That is why regular liver function tests should be prescribed when valproate is chosen. According to the AACAP, carbamazepine (which is licensed for the treatment of mania in adults) is not a first line treatment for adolescents. Indeed, no clinical study has demonstrated its efficacy on manic episodes in adolescents. Moreover, carbamazepine exposes one to the risk of agranulocytosis. Lamotrigine has not been approved for adolescents, but some studies suggest its efficacy for bipolar depression (often a treatment-resistant phase) in this age group. Major side effects are the risk of Lyell or Stevens-Johnsons syndrome (which usually occur within the first eight weeks of treatment). There is no need for biological tests, just clinical monitoring. Pharmacological interactions between lamotrigine and oral contraceptives require caution. Finally, the use of some second generation antipsychotics for bipolar disorder in adolescents has been approved by national drug administrations. In France, only aripiprazole is licensed for acute mania (from the age of 13). In the USA, aripiprazole is licensed from the age of 10 for acute mania and preventive treatment, while risperidone and quetiapine are licensed from the age of 10 for acute mania, and olanzapine is licensed from the age of 13 for acute mania. The AACAP recommends second generation antipsychotics as a first line treatment for bipolar disorder. Moreover, the AACAP and the NICE recommend second generation antipsychotics for behavioural disorders in adolescents. Recommended doses are usually lower and titration slower than for adults. As in adults, adverse effects are metabolic, motor and cognitive disorders. Moreover, hyperprolactinemia, sedation and weight gain are more frequent than in adults.

**Discussion.** – Epidemiologic data for prescription of mood stabilizers in adolescents only partially concord with recommendations from drug administrations and scientific societies. On the one hand, there is a trend toward preferential prescription of second generation antipsychotics, on the other hand lithium is hardly prescribed to adolescents, less often than anticonvulsants. Thus, without approval from any drug administration, the anticonvulsants are often preferred to lithium (because of lithium's potential risks due to noncompliance or voluntary poisoning) and to second generation antipsychotics (because of their tolerance profile). Nevertheless, for prescribers it is a complex matter to compare side effects: the frequency and intensity of adverse effects is quite variable from one mood stabilizer to another, and such a thing as an expected value is therefore hard to define. Regardless of the medication chosen, compliance and therapeutic alliance are major issues. Compliance is especially low during adolescence (less than 40% according to a study on bipolar disorder). This lack of compliance has multiple determinants: poor acceptance or misunderstanding of the psychiatric disorder, indirect effects of bad relationships with parents and more generally adults, but also reckless behaviour or death wishes. Improving therapeutic alliance appears as a major challenge for health practitioners dealing with youth. One interesting path of research could be the therapeutic education programs using humanistic communication techniques (addressing both adolescents and their parents) which have already produced encouraging results.

© 2016

## 1. Introduction

Les années 2000 ont vu apparaître une exigence nouvelle quant aux fondements scientifiques de la prescription de médicaments psychiatriques à l'adolescence (nous entendons par ce terme l'âge des *teenagers mineurs* soit 13–18 ans). En effet, jusqu'alors, les pratiques reposaient sur l'hypothèse implicite d'une continuité suffisante entre les troubles cliniques chez l'adolescent et l'adulte pour que l'usage raisonné de psychotropes se fonde sur des données d'*evidence-based medicine* (EBM) obtenues auprès de la population adulte, puis transposées *mutatis mutandis* aux adolescents présentant des symptômes de même nature. Or, en 2003, une méta-analyse de la Food and Drug Administration (FDA) mit en évidence que l'incidence d'idées suicidaires survenant après l'introduction

d'un traitement par antidépresseur était significativement plus élevée chez les adolescents que chez les adultes [1,2]. La spécificité de cet âge de la vie quant à la réponse à un médicament psychotrope apparaissait de façon frappante. Par la suite, les règles de mise sur le marché pour les médicaments prescrits aux mineurs furent durcies : notamment, la régulation pédiatrique européenne entrée en vigueur en 2007 impose dorénavant la réalisation d'un *plan d'investigation pédiatrique* dédié préalable à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les enfants et adolescents [3]. Ceci concerne évidemment toutes les différentes catégories de psychotropes.

En pharmacologie psychiatrique, la taxonomie est téléologique : on parle ainsi d'antidépresseurs, d'antipsychotiques ou encore de thymorégulateurs. Cette typologie aurait pu être ontologique pour

les antipsychotiques qui sont aussi des « antagonistes dopaminergiques », et pour les antidépresseurs qui sont des « agonistes (indirects) monoaminergiques ». Il n'en est rien pour la famille des thymorégulateurs rassemblant des médicaments qui n'ont en commun que leur efficacité sur le trouble bipolaire. C'est Mogens Shou qui utilise le premier le terme de *mood stabilizer* en 1963 [4] pour qualifier le lithium. Par la suite sera considéré comme thymorégulateur tout médicament comparable au lithium en ce qu'il est efficace sur :

- les accès maniaques ;
- les accès dépressifs du trouble bipolaire ;
- la rechute maniaque ou dépressive en phase euthymique du trouble bipolaire [5].

Selon ce principe, on retrouve donc dans cette famille plusieurs antiépileptiques aux propriétés chimiques variées ainsi que des antipsychotiques de deuxième génération (ADG).

À l'adolescence, la prescription de thymorégulateurs doit être considérée à la mesure de la singularité de cet âge de la vie [6] ; la réflexion doit mettre en balance les bénéfices attendus (l'efficacité sur les symptômes) et les risques spécifiques encourus (les effets indésirables). Aussi, dans ce travail, nous nous poserons la question suivante : dans quelles indications et selon quelles modalités les thymorégulateurs devraient-ils être prescrits aux adolescents ?

## 2. Revue de la littérature

### 2.1. Méthodologie

Pour réaliser ce travail de revue de la littérature, nous nous sommes préférentiellement référés aux recommandations des agences nationales et internationales, aux recommandations des sociétés savantes (actualisées par des publications les plus récentes), à défaut aux résultats des méta-analyses puis des revues exhaustives de la littérature, enfin – en l'absence d'autres sources – nous avons considéré les études ponctuelles pour certaines indications émergentes. Concernant, la tolérance au traitement nous nous sommes référés au dictionnaire Vidal, aux recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ainsi qu'à des articles de la littérature scientifique internationale. Ainsi, nous avons fait des recherches sur les sites de la Haute Autorité de santé (HAS), de la FDA ainsi que du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Nous nous sommes également référés aux recommandations de l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) dédiées au trouble bipolaire à l'adolescence, ainsi qu'aux *guidelines* canadiennes dédiées aux troubles du comportement disruptifs et agressifs chez l'adolescent. Les recherches complémentaires ont été réalisées sur Pubmed et Google Scholar ; nous avons recherché les méta-analyses et les revues systématiques de la littérature avec une combinaison des mots-clés suivants : thymorégulateurs, lithium, anticonvulsivants, acide valproïque, carbamazépine, lamotrigine, antipsychotiques de seconde génération, adolescents, adolescence, trouble bipolaire. Sur 87 articles identifiés, 19 ont été retenus comme pertinents au regard de notre problématique.

## 3. Indications des traitements

### 3.1. Le lithium

Chez l'adolescent, les sels de lithium possèdent l'AMM en France pour le traitement aigu et préventif des rechutes du trouble bipolaire à partir de l'âge de 16 ans, et aux États-Unis à partir de l'âge de 12 ans dans les mêmes indications (cf. [Tableau 1](#)). Les

recommandations de l'AACAP pour le traitement de l'épisode maniaque à l'adolescence [7] placent le lithium parmi les médicaments de première intention – qui sont les mêmes que ceux des *guidelines* pour l'adulte : le lithium, le divalproate de sodium ou les antipsychotiques de 2<sup>e</sup> génération [8]. À ce propos, l'AACAP stipule que les critères diagnostiques du trouble bipolaire à l'adolescence sont ceux de l'American Psychiatric Association, qui valent dès la puberté [9]. Par contre, la durée du traitement chez l'adolescent ne fait pas l'unanimité : l'AACAP recommande une durée de 12 à 24 mois avec une réévaluation au cas par cas à l'issue de cette période, alors que d'autres auteurs recommandent un traitement préventif systématique jusqu'à la fin de l'adolescence [10]. L'effet protecteur du lithium quant au risque de passage à l'acte suicidaire est bien établi chez l'adulte [11], mais, il n'existe pas à notre connaissance d'étude en population adolescente spécifiquement dédiée à cet effet protecteur.

De plus, chez l'adulte, les sels de lithium – sans avoir d'AMM dans ces indications – ont fait l'objet d'études montrant leur intérêt dans la dimension de l'impulsivité, notamment dans le cas des personnalités limite [12]. Cet aspect éveille un intérêt dans les troubles du comportement de l'adolescent. Ainsi, les *guidelines* de l'AACAP pour le trouble oppositionnel avec provocation [13] mentionnent le lithium comme deuxième ligne de traitement des symptômes d'agressivité après les antipsychotiques de deuxième génération. Et par ailleurs, D'Ambrogio et Speranza recommandent l'usage préférentiel de lithium en cas de troubles du comportement agressifs associés à une instabilité affective ou à des rages explosives [14]. Cependant, le lithium n'est pas mentionné dans les recommandations de la NICE concernant les comportements antisociaux chez l'adolescent [15]. Tandis que les recommandations canadiennes – concernant la prise en charge des troubles du comportement disruptifs et agressifs chez l'adolescent – déconseillent l'usage de lithium [16].

### 3.2. Anticonvulsivants

#### 3.2.1. L'acide valproïque

En France et aux États-Unis, chez l'adolescent, les composés d'acide valproïque (valproate et divalproate de sodium, valpromide) ne possèdent pas l'AMM dans l'indication du trouble bipolaire, mais uniquement dans celle de l'épilepsie. L'AACAP le recommande comme un des choix de première intention de l'épisode maniaque [7]. Par ailleurs, il aurait un intérêt dans les troubles du comportement, et il est mentionné à la même place que le lithium dans les recommandations AACAP [10] pour le trouble oppositionnel avec provocation. Plusieurs études montrent un effet de diminution de l'impulsivité notamment dans le trouble des conduites [17] et les recommandations canadiennes émettent un avis conditionnel *plutôt favorable* dans cette indication [16]. Notons qu'en raison des risques endocriniens (notamment l'induction d'un syndrome des ovaires polykystiques), la NICE déconseille le valproate de sodium chez la femme en âge de procréer [15]. Signalons que certains auteurs émettent un avis moins strict, et préconisent plutôt une surveillance régulière dédiée [18]. Enfin, une note d'information de l'ANSM publiée en novembre 2015 pose une contre-indication en raison des risques tératogènes, et précise que l'acide valproïque ne doit être pas prescrit « chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. » De plus, il est précisé que : « la délivrance d'acide valproïque ne pourra pas se faire sans présentation d'un formulaire d'accord de soins signé. » [19]. Enfin, comme le mentionnent Béheret et al. dans leur revue systématique de la littérature, « les données de la littérature ne sont pas en faveur d'une efficacité de l'acide valproïque [dans les troubles envahissants du développement] » [20].

**Tableau 1**  
Âge de l'AMM dans l'indication du trouble bipolaire.

Médicament	AMM en France	Libellé de l'AMM en France	AMM aux États-Unis	Libellé de l'AMM aux États-Unis	Autres indications
Lithium	16 ans	Traitement curatif des épisodes maniaques Prévention des rechutes des troubles bipolaires	12 ans	Épisodes maniaques Traitement préventif des récurrences du trouble bipolaire	Hors AMM : troubles du comportement
Acide Valproïque	Divalproate de sodium et valpromide : 18 ans	Traitement de l'épisode maniaque en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu	Divalproate de sodium : 18 ans	Épisodes maniaques	Selon AMM : épilepsie (valproate de sodium) Hors AMM : troubles du comportement
Carbamazépine	18 ans	Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque	18 ans	Épisodes maniaques	Selon AMM : épilepsie
Lamotrigine	18 ans	Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont eu une prédominance d'épisodes dépressifs	18 ans	Prévention des rechutes	Selon AMM : épilepsie
Aripiprazole	13 ans	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I pour une durée allant jusqu'à 12 semaines	10 ans	Épisodes maniaques Prévention des rechutes	Selon AMM : schizophrénie Hors AMM : troubles envahissants, du développement, troubles du comportement, tics, TCA
Rispéridone	18 ans	Épisodes maniaques modérés à sévères	10 ans	Épisodes maniaques	Selon AMM : schizophrénie, troubles des conduites, agressivité dans la maladie d'Alzheimer Hors AMM : tics, TCA
Olanzapine	18 ans	Épisodes maniaques modérés à sévères	13 ans	Épisodes maniaques	Selon AMM : schizophrénie Hors AMM : troubles envahissants du développement, troubles du comportement, tics, TCA
Quétiapine	18 ans	Épisodes maniaques modérés à sévères Épisodes dépressifs du trouble bipolaire Prévention des récurrences du trouble bipolaire	10 ans	Épisodes maniaques	Selon AMM : schizophrénie Hors AMM : troubles envahissants du développement, troubles du comportement, tics, TCA

### 3.2.2. La carbamazépine

La carbamazépine ne possède d'AMM ni en France, ni aux États-Unis dans le cadre du trouble bipolaire chez l'adolescent. Elle a l'AMM dans le cadre du trouble bipolaire chez l'adulte, et de l'épilepsie chez l'adolescent. Elle ne fait pas partie des traitements de première ligne selon l'AACAP, mais elle est mentionnée au titre de médicament ayant démontré son efficacité dans l'accès maniaque chez l'adulte. En effet, s'il existe quelques essais cliniques chez l'adolescent, aucun ne montre d'efficacité significative [21]. Par ailleurs, les recommandations canadiennes – concernant la prise en charge des troubles du comportement agressifs chez l'adolescent – déconseillent fortement l'usage de carbamazépine dans cette indication [16].

### 3.2.3. La lamotrigine

La lamotrigine possède l'AMM en France et aux États-Unis pour la prévention des rechutes dépressives du trouble bipolaire chez l'adulte, mais pas chez l'adolescent. L'AACAP ne la cite pas parmi les médicaments de première intention, mais mentionne son effet sur les phases dépressives, et cite l'étude de Chang et al. de 2006 [22] montrant une efficacité au cours des épisodes dépressifs chez des adolescents bipolaires. Par ailleurs, la prescription de lamotrigine ne semble pas avoir d'intérêt dans l'indication du trouble envahissant du développement [20].

### 3.3. Les antipsychotiques de deuxième génération (ADG)

En France, seul l'aripiprazole possède l'AMM : dès 13 ans, uniquement pour la phase maniaque (et cela pour une durée allant jusqu'à 12 semaines). Aux États-Unis, l'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone ont l'AMM dès 10 ans pour la phase maniaque et l'olanzapine dès 13 ans ; concernant la prévention des rechutes, seul l'aripiprazole a l'AMM (dès 10 ans). Pour l'AACAP, il s'agit d'un des traitements de première intention. Dans un ouvrage plus récent [23], Kowatch et al. considèrent même l'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone comme les traitements préférentiels du trouble bipolaire de l'adolescent, reléguant le lithium et le valproate de sodium en 2<sup>e</sup> ligne (en raison de leur délai d'efficacité plus long). Notons par ailleurs que la clozapine ne possède pas l'AMM mais qu'elle est mentionnée dans les recommandations de l'AACAP comme ayant montré une efficacité pour les épisodes maniaques résistants. Les autres indications des ADG sont multiples [24] : avec AMM la schizophrénie et, pour la rispéridone uniquement, les troubles du comportement dans le cadre du retard mental [19] puis, hors AMM, les tics, les troubles des conduites, les troubles du comportement alimentaire. Notons que dans les *guidelines* de la NICE, le seul médicament mentionné concernant les comportements antisociaux chez les adolescents est la rispéridone [15]. Enfin, suivant les recommandations canadiennes concernant la prise en charge des troubles du



comportement agressifs chez l'adolescent, la rispéridone bénéficie d'un avis conditionnel *plutôt favorable*, tandis que pour la quétiapine l'avis est *plutôt en défaveur* [16].

#### 3.4. Autres molécules

Chez l'adulte, plusieurs études suggèrent un rôle bénéfique des oméga-3 dans les phases dépressives du trouble bipolaire ainsi que dans l'impulsivité de la personnalité borderline [25]. Les sources d'oméga-3 se retrouvent dans l'alimentation (notamment les huiles de poisson) et leur consommation n'est donc pas régie par les agences du médicament dans ce cadre-là. Il n'existe pas de recommandations dédiées chez l'adolescent. Pfeifer et al. les mentionnent dans leur revue de la littérature des traitements du trouble bipolaire à l'adolescence [26], mais insistent sur l'absence de données issues d'essais cliniques. Néanmoins, du fait de l'absence a priori d'effets indésirables, leur utilisation n'est pas contre-indiquée.

### 4. Modalités de prescription

#### 4.1. Lithium

Pour le lithium, quel que soit l'âge, l'adaptation posologique se fait en fonction de la lithiémie : la cible pour la forme LP est l'intervalle 0,8 à 1,2 mEq/L, à la 12<sup>e</sup> heure après la prise [27]. Le Vidal recommande de façon générale le taux efficace le plus bas, tandis que certains auteurs conseillent, chez l'adolescent, de stabiliser la lithiémie dans la moitié haute de l'intervalle [28]. Notons que le métabolisme du lithium est essentiellement rénal, et qu'à l'adolescence, la fonction rénale est à maturation. Le bilan pré-thérapeutique comprend : la mesure de la fonction rénale, un ionogramme, la TSH, la glycémie à jeun, une NFS, un ECG et éventuellement un test de grossesse [27]. Certains auteurs recommandent de plus la calcémie et le dosage de la parathormone [29].

Tolérance : les signes d'imprégnation du lithium sont les tremblements fins des extrémités et la polydipsie-polyurie. Les tremblements gênants sont traités par bêtabloqueurs chez l'adulte, mais cette prescription n'a pas été évaluée chez l'adolescent. Concernant la polydipsie-polyurie, elle doit faire l'objet d'une éducation thérapeutique du patient où l'on conseille de boire à sa soif, d'éviter la déshydratation, de suspendre le lithium dans des situations à risque (diarrhée, vomissements, etc.).

Les effets indésirables notables sont : la sédation, une baisse modérée des facultés cognitives (mémoire verbale), la prise de poids, des troubles thyroïdiens ainsi que le risque d'une atteinte rénale par toxicité du lithium. Ce dernier risque concerne l'utilisation prolongée du traitement sur au moins 20 ans ; sa prévalence est faible [30,31], mais l'effet interroge quand on commence un traitement chez des sujets jeunes qui risquent de prendre ce traitement au long cours.

Surveillance : la surveillance est clinique et biologique. On réalise une lithiémie tous les deux mois, ainsi qu'une lithiémie érythrocytaire 3 mois après le début du traitement. De plus, le Vidal recommande des « contrôles réguliers de la créatinémie et de la calcémie », certains auteurs ajoutent un contrôle de la TSH et la recherche d'une protéinurie [29].

#### 4.2. Antiépileptiques

##### 4.2.1. Acide valproïque

Le métabolisme des composés d'acide valproïque est principalement hépatique, notamment par le cytochrome P450 dont l'activité est plus intense durant l'enfance puis atteint la valeur adulte au cours de la puberté [32]. Par conséquent les doses préconisées pour l'enfant sont un peu plus hautes que chez l'adulte. À titre d'exemple, dans l'indication de l'épilepsie, le Vidal recommande

de 20 à 30 mg/kg de valproate de sodium chez l'adulte et 30 mg/kg chez l'enfant.

Le bilan pré-thérapeutique comprend : un bilan hépatique, une NFS et un bilan de coagulation, ainsi qu'un test de grossesse chez la femme en âge de procréer.

Les effets indésirables fréquents sont : la prise de poids, l'alopécie et la somnolence. Il y a un risque d'hépatite. Il peut exister une diminution de l'attention et de la mémoire verbale. Notons que, contrairement à d'autres antiépileptiques, le valproate de sodium n'altère pas le fonctionnement du système du cytochrome P450.

La surveillance est clinique et biologique : bilan hépatique régulier – par exemple le premier mois puis tous les 6 mois [29] –, et NFS le premier mois. Chez la femme en âge de procréer, certains auteurs [18] recommandent une surveillance endocrinienne clinique voire paraclinique (dosage des œstrogènes, progestérone et androgènes).

##### 4.2.2. Carbamazépine

Le bilan pré-thérapeutique comprend un ECG, un bilan hépatique et une NFS.

Les effets indésirables fréquents sont la somnolence, les vertiges et les effets anticholinergiques, néanmoins, les risques principaux en termes de gravité sont ceux d'agranulocytose ainsi que de syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell.

Surveillance biologique le premier mois uniquement : NFS et bilan hépatique hebdomadaires.

##### 4.2.3. La lamotrigine

Pour la lamotrigine, il n'existe pas de corrélation entre l'efficacité thérapeutique et la dose prescrite : la posologie doit être adaptée à chaque situation. À titre d'exemple, les posologies initiales dans le trouble bipolaire chez l'adulte et l'épilepsie chez l'adolescent sont toutes les deux de 25 mg/jour (mais 12,5 mg en cas d'association à l'acide valproïque). Aucun examen paraclinique n'est nécessaire en pré-thérapeutique.

Tolérance : le risque principal est cutané, syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson et qui surviennent habituellement au début du traitement (8 premières semaines). Les études ne retrouvent pas d'impact cognitif négatif, mais au contraire une amélioration des scores de mémoire verbale et des fonctions exécutives.

Surveillance : clinique. Pas de surveillance biologique systématique.

Interactions médicamenteuses : notamment avec les contraceptifs oraux qui augmentent la clairance orale de la lamotrigine (et dont la clairance est également augmentée), ainsi qu'avec l'acide valproïque (ce qui nécessite une adaptation posologique).

#### 4.3. Antipsychotiques de deuxième génération

Les posologies recommandées d'ADG sont plus faibles et instaurées de manière plus progressive à l'adolescence qu'à l'âge adulte. À titre d'exemple, pour l'aripiprazole, la dose d'instauration est de 2 mg les deux premiers jours, puis 5 mg pendant à nouveau deux jours, puis 10 mg. Pour le bilan initial, l'ANSM recommande : la prise du poids, du périmètre abdominal et de la tension artérielle, un bilan lipidique et la glycémie à jeun. La surveillance se fait à 1 mois : poids. À 3 mois : poids, tension, glycémie, exploration d'une anomalie lipidique. Par la suite, le poids est mesuré tous les trimestres, la glycémie 1 fois par an, et l'exploration des anomalies lipidiques tous les 5 ans [19]. Plusieurs auteurs recommandent des contrôles supplémentaires (bilan hépatique, bilan rénal, insulïnémie, NFS, prolactinémie, TSH) et plus fréquents [33,34].

Tolérance : certains effets indésirables seraient plus fréquents en population pédiatrique [35] : la sédation, les effets extrapyramidaux, l'hyper-prolactinémie et la prise de poids. En revanche, les dyskinésies tardives et le diabète seraient moins fréquents que chez l'adulte. Notons encore un retentissement cognitif sur la mémoire

verbale, les fonctions exécutives et l'attention, ainsi que des effets indésirables génitiaux (notamment la dysfonction érectile).

## 5. Discussion

Auprès de populations adolescentes, parmi tous les thymorégulateurs, le lithium dispose des arguments d'efficacité clinique EBM les plus solides, ce qu'attestent les recommandations de pratique ainsi que les autorisations de mise sur le marché de la HAS et de la FDA. Et pourtant, comme le note Éric Acquaviva [36] « le lithium n'est quasiment pas prescrit avant 19 ans. » C'est que d'autres molécules lui sont préférées : les antipsychotiques de seconde génération notamment (dont la prescription augmente régulièrement en France comme dans d'autres pays post-industriels depuis une quinzaine d'années), mais aussi les anticonvulsivants (dont l'épidémiologie est délicate à réaliser en raison de l'indistinction dans les données entre les prescriptions pour l'épilepsie et pour les indications psychiatriques). À titre d'exemple, une thèse de pharmacie [37] étudiait les prescriptions dans un service de psychiatrie de l'adolescent (institut mutualiste Montsouris, Paris). On y apprend qu'entre 1996 et 2004 il y eut 62 prescriptions de thymorégulateurs (hors antipsychotiques) : 38 de carbamazépine, 19 de divalproate de sodium pour seulement 5 de lithium. Qu'est ce qui peut expliquer cette réticence pour le lithium ? Assurément son profil de tolérance et les risques spécifiques à l'adolescence : l'impulsivité (forte dangerosité en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire) et le risque de discontinuité délétère. Et pourtant, il est difficile de mettre les effets indésirables en balance : quelle importance donner au risque d'insuffisance rénale ou de surdosage en lithium vis-à-vis du syndrome métabolique et de l'impact cognitif plus marqué des antipsychotiques – molécules pour lesquelles nous n'avons pas le recul suffisant pour les effets à long terme sur les adolescents ? Dans un cas, c'est un effet rare et gravissime, dans l'autre un effet fréquent, mais qui n'engage pas le risque vital à court terme. Selon les sciences statistiques, un choix rationnel se fait en suivant l'espérance mathématique, c'est-à-dire le produit de la probabilité et du gain (ou de la perte), mais selon quels critères peut-on coter la perte que représente l'apparition d'un effet secondaire ? De plus, une raison tacite fréquente s'opposant à la prescription de lithium est la gravité que représenterait une intoxication volontaire, alors qu'il possède justement des propriétés préventives du risque suicidaire [11]. En tout cas, si le lithium est choisi, le prescripteur doit essayer d'optimiser l'observance du traitement. Mais ceci est vrai pour tout médicament.

Pour citer Loïc Tournier et Marie Vergnolle [38] « selon l'OMS, résoudre le problème de l'inobservance thérapeutique serait plus efficace que l'avènement de n'importe quel nouveau progrès biomédical. » Or, les adolescents constituent une population au sein de laquelle l'observance médicamenteuse est particulièrement faible, même dans les troubles somatiques comme le diabète par exemple. Ainsi une étude de suivi de 38 adolescents bipolaires [39] montre un taux d'observance de 38 %. Bien entendu, la question de l'observance est *surdéterminée* : s'y jouent des questions aussi cruciales que l'acceptation de la maladie et la nécessité d'un traitement, mais aussi le rapport à la loi (c'est-à-dire aux parents et particulièrement au père), à la santé et au corps, le jeu de la pulsion de mort et des conduites ordaliques, etc. Sans oublier l'écho singulier que constitue la prise du même traitement que ses parents ou grands-parents lorsqu'il existe des antécédents familiaux de trouble de l'humeur. De façon pragmatique, il existe des programmes d'éducation thérapeutique, inspirés des thérapies de groupe et utilisant des techniques de communication dites *socratique* ou *humaniste*. Ces programmes montrent d'excellents résultats chez les adultes, et il existe quelques essais faits avec des adolescents et leurs parents comme Miklowitz et al. à l'institut

neuropsychiatrique de Los Angeles [40]. En effet, l'optimisation de l'observance doit prendre en compte les parents de l'adolescent, a fortiori quand il s'agit d'une prescription hors AMM, très fréquente à l'adolescence. Dans ce cas, le médecin informe, bien entendu, l'adolescent et ses parents sur le bénéfice attendu du traitement, les risques, les effets secondaires ainsi que les autres solutions thérapeutiques. Notons que si le médecin a la liberté de prescription hors AMM, la sécurité sociale ne prend théoriquement pas en charge le remboursement dans ce cas [41]. Tous ces éléments, même les plus prosaïques, sont à prendre en considération car ils influent sur l'observance et donc le pronostic de santé.

## 6. Conclusion

Les thymorégulateurs trouvent leur place dans la pharmacopée de la psychiatrie de l'adolescent. Leur indication la plus établie est celle du trouble bipolaire, mais plusieurs études suggèrent leur intérêt plus ample sur la dimension de l'impulsivité. Les différents médicaments possèdent des profils de tolérance différents : le lithium nécessite un contrôle strict de la fonction rénale, le valproate de sodium expose au risque d'hépatite, de prise de poids, d'alopécie, alors que la carbamazépine entraîne un risque d'agranulocytose, et la lamotrigine de syndrome cutané grave. Ces profils de tolérance sont également différents de celui des antipsychotiques de seconde génération, qui peuvent induire un syndrome métabolique ainsi qu'un retentissement cognitif plus marqué. Quand un thymorégulateur est choisi comme traitement au long cours, il nous semble que ce choix doit être mûrement réfléchi et discuté avec l'adolescent ainsi qu'avec ses parents, afin d'optimiser l'observance qui est un facteur pronostique majeur.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety> [consulté en mars 2016].
- [2] Kubiszyn T, Mire S. A review of recent FDA drug safety communications for pediatric psychotropics. *J Child Fam Stud* 2014;23:716–27.
- [3] Auby P. Nouveaux enjeux de la recherche clinique en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2012;60:62–8.
- [4] Shou M. Normothymics, "mood stabilizers": are lithium and imipramine drugs specific for affective disorders? *Br J Psychiatry* 1963;109:803–9.
- [5] Bauer M, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004;161:3–18.
- [6] Lecardeur L, Benarous X, Cohen D, et al. Prise en charge du trouble bipolaire de type 1 chez l'enfant et l'adolescent. *L'Encéphale* 2014;40(2):143–53.
- [7] McClellan J, Kowatch R, Findling R, et al. Practice Parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:107–25.
- [8] Haute Autorité de santé. Troubles bipolaires. Guide médecin. Saint-Denis: HAS; 2009.
- [9] American Psychiatric Association. DSM-5: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5<sup>e</sup> éd. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
- [10] Strober M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, et al. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year, naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:731.
- [11] Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Bauer M, et al. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence—a narrative review. *Int J Bipolar Disord* 2015;15(3).
- [12] Pelissolo A, Jost F. Pharmacothérapie des troubles de la personnalité. *Ann Med Psychol* 2011;169(9):592–4.
- [13] Steiner H, Remsing L. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with oppositional defiant disorder. *J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:126–39.
- [14] D'Ambrogio T, Speranza M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2012;60:52–61.

- [15] National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/> [consulté en mars 2016].
- [16] Gorman DA, Gardner DM, Pringsheim T, et al. Canadian guidelines on pharmacotherapy for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents with ADHD, oppositional defiant disorder or conduct disorder. *Can J Psychiatry* 2015;60(2):62-76.
- [17] Khanzode LA, Saxena K, Kraemer H, et al. Efficacy profiles of psychopharmacology: divalproex sodium in conduct disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2006;37:55-64.
- [18] De Vries L, Karasik A, Landau Z, et al. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:470-7.
- [19] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://ansm.sante.fr/> [consulté en mars 2016].
- [20] Béherec L, Quilici G, Guillin O, et al. Efficacité des traitements pharmacologiques dans les troubles envahissants du développement : une revue de la littérature. *L'Encéphale* 2014;40(7):188-96.
- [21] Kowatch R, Suppes T, Rush AJ, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):713-20.
- [22] Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:298-304.
- [23] Kowatch R, DelBello M, Gracious B. Therapeutics of pediatric bipolar disorder. In: Mann JJ, et al., editors. *Clinical handbook for the management of mood disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
- [24] Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:629-35.
- [25] Sarris J, Lake J, Hoenders R. Bipolar disorder and complementary medicine: current evidence, safety issues, and clinical considerations. *J Altern Complement Med* 2011;17:881-90.
- [26] Pfeifer J, Kowatch R, DelBello M. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents. *CNS Drugs* 2010;24:575-93.
- [27] Vidal : le dictionnaire. 88<sup>e</sup> éd. Paris: Éditions du Vidal; 2014.
- [28] Henry C, Casteret A-A, Geoffroy P. Trouble bipolaire. In: Verdoux H, editor. *Les thymorégulateurs*. Paris: Lavoisier; 2014.
- [29] Millet B, Vanelle J-M. Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale* 2006;32:536-41.
- [30] Gourion D. Pourquoi et comment prescrire du lithium en 2014 ? *Ann Med Psychol* 2014;172:202-6.
- [31] Le Roy V, Delmas Y, Verdoux H. Complications rénales chroniques induites par le lithium : revue de la littérature. *L'Encéphale* 2009;35(6):605-10.
- [32] Oesterheld J. A review of developmental aspects of cytochrome P450. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:161-74.
- [33] Llorca PM, Courtet P, Martin P, et al. Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire. *L'Encéphale* 2010;36:S86-102.
- [34] Singh MK, Ketter T, Chang KD. Atypical antipsychotics for mania and mixed episodes in children and adolescents with bipolar disorder: a review of efficacy and tolerability. *Drugs* 2010;70:433-42.
- [35] Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2011;72:655-70.
- [36] Acquaviva E. Pharmacopépidémiologie et pédopsychiatrie. In: Bailly D, Mouren M-C, editors. *Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Paris: Masson; 2007.
- [37] Pham BH (Thèse de pharmacie) Prescriptions médicamenteuses à l'adolescence. Orsay: Université Paris-Sud; 2004.
- [38] Tournier M, Vergnolle L. Éducation thérapeutique et thymorégulateurs. In: Verdoux H, editor. *Les thymorégulateurs*. Paris: Lavoisier; 2014.
- [39] Coletti DJ, Leigh E, Galleli KA, et al. Patterns of adherence to treatment in adolescent with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:913-7.
- [40] Miklowitz DJ, George EL, Taylor DO. FFT-HR: clinicians' manual for the family-focused treatment of children and adolescents at high risk for bipolar disorder. Los Angeles: UCLA School of Medicine; 2012.
- [41] Auguste C, Desmarchelier N, Denizot H, et al. L'information aux familles et sa traçabilité dans les cas de prescriptions de psychotropes hors AMM chez l'enfant. *Rev Fr Psychiatr Psychol Med* 2010;112:46-9.