

## Recommandation du Département de psychiatrie pour enfants/adolescents

### Suivi des effets indésirables (notamment métaboliques) lors de traitement par des antipsychotiques en pédiatrie et choix de l'antipsychotique pour le premier épisode psychotique

Comme chez les adultes, l'utilisation des antipsychotiques chez les enfants et adolescents est associée à des effets indésirables cardio-métaboliques importants <sup>(1)</sup>. En effet, une prise de poids inadaptée chez l'enfant/adolescent a notamment été associée à un risque accru d'obésité, de syndrome métabolique, de diabète et de maladies cardiovasculaires durant l'enfance et l'adolescence mais également à l'âge adulte <sup>(1, 2)</sup>. De plus, les troubles glycémiques et lipidiques provoqués par les antipsychotiques sont médiés par différents mécanismes moléculaires qui peuvent être liés ou non à l'obésité <sup>(1)</sup>.

La prise pondérale causée par les antipsychotiques peut également avoir un impact sur l'image que les patients ont d'eux-mêmes et conduire à une péjoration de leurs symptômes psychiatriques (notamment par isolement social et diminution de l'estime d'eux-mêmes) et à une diminution de leur adhésion au traitement <sup>(3)</sup>.

En raison de ces effets indésirables et des séquelles en résultant au long cours, il est nécessaire de surveiller ces jeunes patients du point de vue métabolique durant leur traitement. Par ailleurs, les antipsychotiques sont aussi associés à des effets indésirables neurologiques qui doivent également être surveillés. Des recommandations de suivi ont été proposées <sup>(4, 5)</sup>, mais leur utilisation clinique reste encore largement insuffisante <sup>(6)</sup>.

#### Principes généraux <sup>(4, 5)</sup>

---

**Avant la prescription** de l'antipsychotique, évaluer la **balance bénéfice-risque** en :

- S'assurant de l'anamnèse, du diagnostic, des comorbidités psychiatriques et somatiques ainsi que des comédications.
- Établissant un plan multidisciplinaire en collaboration avec la famille incluant également les interventions non pharmacologiques (notamment consultation diététique et programme d'activité physique).
- Définissant le délai et la manière d'évaluer l'amélioration des symptômes cibles et l'apparition d'effets indésirables en collaboration avec les patients et leur famille afin de réévaluer le traitement et sa durée.

#### Prescription de l'antipsychotique et suivi :

---

- **Choix** de l'antipsychotique selon les recommandations récentes de la littérature et selon **l'anamnèse personnelle et familiale**. Chez tous les patients, le choix d'un premier traitement antipsychotique devrait prendre en compte les effets indésirables potentiels, y compris les risques cardio-métaboliques (poids, profils glycémique et lipidique), conjointement avec les effets thérapeutiques souhaités, ainsi que la situation individuelle de chaque patient, voir **résumé des indications et profils d'effets indésirables p. 5**.

A noter que les indications et les doses chez les enfants et adolescents pour tous les psychotropes en Suisse, en Europe et aux Etats-Unis sont répertoriés dans un article de revue <sup>(7)</sup> [https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB\\_9623F2827944.P001/REF](https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_9623F2827944.P001/REF).

- Pour le **premier épisode psychotique**, en raison de leur risque plus faible de prise de poids et troubles métaboliques, nous recommandons en **première ligne** :
  - l'**aripiprazole** ( $\geq 13$  ans en Suisse) ou le **brexpiprazole** ( $\geq 13$  ans selon FDA) ou la **lurasidone** ( $\geq 13$  ans selon FDA).

En **deuxième ligne**, au vu de leur risque de prise de poids et troubles métaboliques plus élevés, nous recommandons la **quétiapine** ( $\geq 13$  ans en Suisse) ou la **rispéridone** ( $\geq 13$  ans selon FDA).

Finalement, l'**olanzapine** ( $\geq 13$  ans selon FDA après d'autres traitements) et l'**halopéridol** ( $\geq 13$  ans en Suisse en dernière intention) ne sont recommandés qu'en **dernière ligne** au vu du risque élevé de prise de poids et troubles métaboliques sous olanzapine et du risque de troubles extrapyramidaux et d'allongement de l'intervalle QT sous halopéridol<sup>(8)</sup>.

- Au vu du risque important d'effets indésirables métaboliques lors de la prise d'antipsychotiques, des **conseils d'hygiène de vie** concernant l'alimentation, l'activité physique et le style de vie (consommation de tabac et d'alcool notamment) doivent être prodigués **dès l'initiation du traitement** aux patients et leur famille comme une intervention préventive<sup>(9)</sup>. Chez les jeunes patients dès 16 ans souffrant d'un premier épisode psychotique, un outil disponible en ligne (<https://psymetric.shinyapps.io/psymetric>) permet d'estimer le risque de développer un syndrome métabolique durant les 6 ans suivant l'introduction d'un antipsychotique en fonction des différents facteurs de risques cardio-métaboliques individuels. Sans être une aide à la prescription, cet outil permet d'aborder la problématique des effets indésirables métaboliques avec les patients et de visualiser l'impact des mesures d'hygiène de vie<sup>(10)</sup>.
- Mesurer les **paramètres cliniques avant le traitement** selon le schéma de surveillance recommandé ci-après afin de pouvoir suivre l'évolution de ces paramètres.
- Débuter par des **doses faibles** et augmenter prudemment afin de déterminer la dose minimale efficace. A noter toutefois que les effets indésirables peuvent survenir à faible dose, en particulier les effets indésirables métaboliques, et qu'il n'existe pas de seuil sous lequel ces derniers ne doivent pas être surveillés<sup>(11)</sup>.
- Eviter les combinaisons d'antipsychotiques et prudence avec la polypharmacie de psychotropes (cumul des effets indésirables et risque d'effet synergique sur la prise de poids et autres paramètres métaboliques)<sup>(12)</sup>.
- Le **suivi en début de traitement** (1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> mois) est particulièrement important car les augmentations de poids et de tour de taille surviennent rapidement, en particulier chez les patients qui n'ont jamais reçu d'antipsychotique auparavant<sup>(13)</sup>. Une augmentation de l'appétit peu après l'instauration du traitement est souvent le premier signe visible et une intervention rapide peut permettre de diminuer ces effets indésirables. Ainsi, une **prise de poids supérieure à 5% après un mois de traitement** a été associée à une prise pondérale importante après 3 mois ( $>15\%$ )<sup>(14)</sup>. De façon similaire, une modification précoce des **paramètres lipidiques** de plus du 5% le premier mois de traitement a été associée à une dyslipidémie durant la première année de traitement<sup>(15)</sup>.
- Réévaluer **régulièrement** le bénéfice du maintien de la prescription, si possible avec des critères et listes de symptômes standardisés. La prise pondérale ainsi que le risque de survenue d'un diabète ont été corrélés à la durée d'exposition au traitement<sup>(16, 17)</sup>.
- Ne pas arrêter brusquement le traitement sauf en cas d'effet indésirable sévère, privilégier une diminution progressive de la dose sur une semaine environ (sauf pour l'aripiprazole dont la demi-vie est suffisamment longue pour permettre lors d'un arrêt du jour au lendemain une élimination progressive sur 2 semaines). Les molécules anticholinergiques (clozapine, olanzapine, quétiapine, lévomépromazine) devraient être arrêtées sur 10 à 15 jours pour éviter un rebond cholinergique (sudation, céphalées, nausées, vomissements, diarrhées).

## Surveillances recommandées (adaptées de (4, 5, 18))

La grille ci-dessous propose un **schéma de surveillance** à utiliser lors de l'**instauration** d'un nouveau traitement antipsychotique ou lors de **changement** d'un antipsychotique à un autre. Un changement entre deux traitements dans un court intervalle (<1 mois) ne nécessite pas une nouvelle évaluation initiale.

Après la 1<sup>ère</sup> année, si les valeurs sont stables et dans les normes, les contrôles peuvent s'effectuer environ 1x par an selon la situation clinique.

Des contrôles plus fréquents par rapport à la grille proposée ici, après une discussion avec le pédiatre du patient, sont à prévoir selon **l'état clinique du patient**, les **résultats des contrôles**, ou en cas d'associations médicamenteuses.

Le médecin prescripteur est responsable d'assurer les surveillances recommandées.

	1 <sup>e</sup> année						Après 1 <sup>e</sup> année
	Avant ttt	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	12 mois	
<b>Examen clinique</b>							1 x par an
Anamnèse familiale et personnelle (a)	X					X	X
Hygiène de vie (b)	X	X	X	X	X	X	X
Poids, taille, IMC [kg/m <sup>2</sup> ]	X	X	X	X	X	X	X
Tour de taille	X	X	X	X	X	X	X
Tension artérielle	X			X		X	X
Evaluation des symptômes extrapyramidaux	X	X		X		X	X
<b>Examens de laboratoire</b>							
Profil lipidique à jeun (c)	X	X		X		X	X
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	X			X		X	X
Formule sanguine (d), électrolytes, fonction rénale et hépatique	X					X	X
Prolactine	Facultatif	En cas de symptômes d'hyperprolactinémie (notamment gynécomastie, galactorrhée, altérations du cycle menstruel)					

(a) incluant notamment : obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension ou problèmes cardiovasculaires

(b) incluant notamment : alimentation, activité physique, consommation de tabac, alcool et autres substances, hygiène du sommeil.

(c) profil lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides

(d) sauf pour la clozapine où le contrôle régulier de la formule sanguine est obligatoire ([www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch))

Lors d'apparition de signes cliniques **d'hyperprolactinémie** (notamment gynécomastie, galactorrhée, altérations du cycle menstruel) et confirmation par une mesure de la prolactine:

- Ré-évaluation de la prescription de l'antipsychotique et/ou de la dose prescrite.
- Changement pour une autre molécule à moindre risque d'hyperprolactinémie (par exemple aripiprazole).

- Si les symptômes cliniques perdurent après le changement, consultation spécialisée et mesure de la prolactine afin d'exclure un prolactinome.

En l'absence de signes cliniques, les effets à long terme de l'hyperprolactinémie sur le développement sexuel, le risque d'ostéoporose et d'autres effets prolactino-dépendants éventuels n'étant pas connus, le changement de l'antipsychotique reste controversé et devrait être examiné pour chaque situation selon la balance bénéfice-risque individuelle.

Les antipsychotiques (en particulier la quétiapine) peuvent affecter la **fonction thyroïdienne**. Un contrôle de la TSH est recommandé pour la quétiapine avant l'initiation du traitement puis après environ 6 à 12 mois ou en présence de symptômes pouvant être associés à une hypothyroïdie <sup>4</sup>.

Un **contrôle ECG** est recommandé avant le début du traitement et lors du suivi en présence d'antécédents familiaux ou personnels de pathologies cardiaques ou de mort subite ainsi qu'en présence de facteurs de risque d'allongement du QT (notamment co-prescriptions médicamenteuses ou consommation de toxiques à risque, dose élevée, troubles électrolytiques).

Le **TDM** ou mesure du taux sanguin de la médication est recommandé notamment en cas de non-réponse, en présence d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses, même si les valeurs recommandées ont été définies pour l'adulte. Il permet de vérifier la présence d'un métabolisme particulier (par ex. ultrarapide ou déficient) et/ou de s'assurer de l'adhésion médicamenteuse.

### **Prise en charge en cas de valeurs anormales durant le traitement** <sup>(19, 20)</sup>

---

Lorsque le suivi des paramètres est pathologique, la suite à donner au traitement devra être discutée de façon **interdisciplinaire** entre pédiatres et pédopsychiatres afin de mettre au point la stratégie la mieux adaptée au patient.

Après le **premier mois** de traitement, une **prise de poids >5%** <sup>(14)</sup> ou une modification des **paramètres lipidiques >5%** <sup>(15)</sup> sont des facteurs prédictifs d'une prise de poids importante et/ou d'une dyslipidémie ultérieure et nécessitent une remise en question du traitement. Des **mesures hygiéno-diététiques**, en particulier d'activité physique, doivent être mises en place ainsi qu'une **réévaluation de la prescription de l'antipsychotique**. Si la prescription est toujours justifiée, un changement pour une autre molécule à risque métabolique plus faible est recommandé.

En plus de ces recommandations (mesures hygiéno-diététiques, réévaluation de la prescription de l'antipsychotique), **une consultation pédiatrique**, ou en l'absence de pédiatre auprès de la Division interdisciplinaire de santé des adolescents (DISA), est **nécessaire** en présence d'au moins un des critères suivants:

- **IMC ≥ 90<sup>e</sup> percentile** selon les courbes de croissance de la société Suisse de pédiatrie<sup>(21)</sup> ou **IMC ≥ 30** si plus de 18 ans
- **Tour de taille ≥ 75<sup>e</sup> percentile** ou ≥ seuil adulte (courbes de tour de taille avec percentiles selon <sup>(22)</sup>)
- **Hypertension** si tension artérielle  $\geq 90^{\text{e}}$  percentile<sup>(23)</sup> ou selon taille<sup>(24)</sup> ou si plus de 16 ans >130/85 mm Hg
- **Hyperlipidémie** : LDL  $\geq 3.35$  mmol/l ou HDL  $< 1.5$  mmol/l ou TG  $\geq 1.5$  mmol/l
- **Pré-diabète** : HbA1c  $\geq 5.7$

Rédigé par S Crettol Wavre (UPPC) en collaboration avec N Ansermot, G Sibailly, F Vandenberghe, C Grandjean, CB Eap (UPPC), E Villard, K von Plessen (SUPEA), V Rodrigues Veiga, AE Ambresin (DISA).

Ce document est à usage interne, il est susceptible d'être réactualisé régulièrement, son usage externe n'engage en rien la responsabilité du CHUV.

**Antipsychotiques : Indications chez les enfants/adolescents (Swissmedic/FDA), doses recommandées et profil d'effets indésirables<sup>#</sup>**

Médicament	Indication**	Dose [mg/j]	Prise de poids	Dyslipidémie*	Diabète*	EPS	Hyperprolactinémie	Sédation
Lurasidone	FDA : schizophrénie (≥13 ans), dépression bipolaire (≥10 ans)	40-80 20-80	0	0	0	+	+	+/-
Aripiprazole	Swissmedic : schizophrénie (≥13 ans), manie/état mixte (≥13 ans) FDA : manie/état mixte (≥10 ans), autisme et tics (≥6 ans)	Dose initiale : 2 10-30 10-30 5-20	+	+/-	+/-	+	0	+/-
Brexpiprazole	FDA : schizophrénie (≥13 ans),	Dose initiale : 0.5 0.5-4	+	+/-	+/-	+	0	+/-
Risperidone	Swissmedic : manie (≥15 ans), retard mental et autisme (≥5 ans) FDA : schizophrénie (≥13 ans), manie/état mixte (≥10 ans)	2-6 0.25-3.5 0.5-6 0.5-6	++	+/-	++	+	+++	+
Quétiapine	Swissmedic: schizophrénie (≥13 ans), manie (≥10 ans)	Dose initiale : 50 400-800 400-600	++	++	+	+/-	+/-	++
Olanzapine <sup>°</sup>	FDA : schizophrénie, manie/état mixte (≥13 ans)	2.5-20	+++	+++	++	+	++	+++
Halopéridol <sup>°</sup>	Swissmedic : schizophrénie si échec ou intolérance aux autres traitements (≥13 ans), agressivité sévère chez autistes ou TED si échec ou intolérance aux autres traitements (≥6 ans), Gilles de la Tourette si sévère et après échec d'autres mesures et traitements (≥10 ans)	0.5-5  0.5-5  0.5-3	+	+/-	+/-	+++	+++	+/-

<sup>#</sup> adapté de Correll et al. JAMA 2009;302(16):1765-1773 ; Druyts et al. BMC Pediatrics 2016;16:181 ; Maayan and Correll. J Child Adolesc Psychopharmacol 2011;21(6):517-35 ; Cohen et al. J Clin Psychopharmacol 2012;32(3):309-16 ; Krause et al. European Neuropsychopharmacology 2018;28:659-674 ; Smogur et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2022;32(2):80-8..

\* Basé sur les données de population adulte pour la lurasidone et l'halopéridol (selon Pflinger et al. Lancet Psychiatry. 2020; 7(1): 64-77).

\*\* Les indications de la FDA sont mentionnées si elles sont différentes de celles de Swissmedic.

<sup>°</sup> A éviter en première intention selon Meyers et al. Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List. J Pediatr Pharmacol Ther 2020;25(3):175-191.

## Références

---

1. De Hert M, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(2):114-26.
2. Kelsey MM, et al. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology.* 2014;60(3):222-8.
3. McCloughen A, et al. Weight gain associated with taking psychotropic medication: an integrative review. *Int J Ment Health Nurs.* 2011;20(3):202-22.
4. Pringsheim T, et al. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *Paediatr Child Health.* 2011;16(9):581-9.
5. AACAP. PRACTICE PARAMETER FOR THE USE OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS 2011 Disponible sur: [https://www.aacap.org/App\\_Themes/AACAP/docs/practice\\_parameters/Atypical\\_Antipsychotic\\_Medications\\_Web.pdf](https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf).
6. Dinnissen M, et al. Guideline Adherence of Monitoring Antipsychotic Use for Nonpsychotic Indications in Children and Adolescents: A Patient Record Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2021;41(1):13-8.
7. Smogur M, et al. Psychotropic Drug Prescription in Children and Adolescents: Approved Medications in European Countries and the United States. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2022;32(2):80-8. Disponible sur : [https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB\\_9623F2827944.P001/REF](https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_9623F2827944.P001/REF).
8. Meyers RS, et al. Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(3):175-91.
9. Marteene W, et al. Strategies to counter antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(12):1149-60.
10. Perry BI, et al. The psychosis metabolic risk calculator (PsyMetRiC) for young people with psychosis: International external validation and site-specific recalibration in two independent European samples. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;22:100493.
11. Simon V, et al. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(7):1041-50.
12. Maayan L, et al. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21(6):517-35.
13. Correll CU, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA.* 2009;302(16):1765-73.
14. Vandenberghe F, et al. Second-Generation Antipsychotics in Adolescent Psychiatric Patients: Metabolic Effects and Impact of an Early Weight Change to Predict Longer Term Weight Gain. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(4):258-65.
15. Delacretaz A, et al. Lipid Disturbances in Adolescents Treated With Second-Generation Antipsychotics: Clinical Determinants of Plasma Lipid Worsening and New-Onset Hypercholesterolemia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(3).
16. Bak M, et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94112.
17. Galling B, et al. Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(3):247-59.
18. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(1):9-20.
19. Ho J, et al. Management recommendations for metabolic complications associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatr Child Health.* 2011;16(9):575-80.
20. Zimmet P, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299-306.
21. Pédiatrie SSd. Courbes de croissances [Available from: [https://cdn.paediatrieschweiz.ch/production/uploads/2020/05/Perzentilen\\_2012\\_09\\_15\\_SGP\\_f.pdf](https://cdn.paediatrieschweiz.ch/production/uploads/2020/05/Perzentilen_2012_09_15_SGP_f.pdf)].
22. Xi B, et al. International Waist Circumference Percentile Cutoffs for Central Obesity in Children and Adolescents Aged 6 to 18 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4).
23. Lurbe E, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887-920.
24. Betti C S-GA, Simonetti GD. Hypertension artérielle pendant l'enfance. *Paediatrica.* 2020;31:4-9.