



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**État des lieux de la prescription de clonidine en Neuropédiatrie au
CHU de Lille : étude rétrospective sur des patients suivis en
Neuropédiatrie entre 2018 et 2022.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 2025 à 18h00
au *Pôle Formation*
par **Cécile MPONDO**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sylvie NGUYEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

Madame le Docteur Sylvie JORIOT

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Roseline CAUMES

AVERTISSEMENT

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

INTRODUCTION	6
I. Pharmacologie de la Clonidine.....	6
1. Pharmacodynamie	6
a) Effet hypotenseur	7
b) Effet sédatif	8
c) Effet analgésique.....	10
2. Pharmacologie	11
a) Formes galéniques disponibles.....	11
b) Pharmacocinétique	12
c) Interactions médicamenteuses.....	13
d) Surdosage.....	13
3. Effets indésirables connus	14
II. Indications thérapeutiques	14
1. Cardiologie et vasculaire.....	14
2. Neuropédiatrie et pédopsychiatrie	15
a) Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité et autres.....	15
b) Troubles du sommeil.....	16
c) Mouvements anormaux / dystonies.....	17
d) Tics et syndrome de Gilles de la Tourette	18
3. Utilisations ponctuelles.....	19
a) Prémédication d'un examen complémentaire : exemple de l'EEG	19
b) Anesthésie	20
c) Vomissements	21
d) Hypothermie thérapeutique	21
e) Syndrome de stress post-traumatique de l'adulte	22
f) Syndrome de sevrage	22
III. Modalités de prescriptions	22
IV. Objectif de l'étude	24
MATERIELS ET METHODE	25
I. Type d'étude	25
II. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	25
III. Recueil des données.....	25
IV. Sélection des dossiers.....	26
V. Analyse statistique.....	27
VI. Réglementation.....	28
RESULTATS	29
I. Population étudiée.....	29
1. Caractéristiques générales	29
2. Indications	31
a) Prescription selon les symptômes.....	31
b) Prescription selon l'étiologie sous-jacente.....	34
3. Modalités de prescription	35
a) En première intention	35
b) Formes galéniques	36
c) Posologies	37
d) Dose maximale	38
II. Efficacité de la clonidine dans la population étudiée	41

III. Tolérance du traitement dans la population étudiée.....	44
IV. Posologie dans la population étudiée.....	46
DISCUSSION	49
I. Etat des lieux de la prescription de clonidine.....	49
II. Pertinence des indications dans la population étudiée.....	51
1. Trouble du sommeil.....	51
2. Comportement et attention	52
3. Mouvements anormaux : dystonies et tics.....	55
a) Mouvements anormaux.....	55
b) Tics et syndrome de Gilles de la Tourette	57
4. Autres indications.....	58
III. Modalités de prescriptions dans la population étudiée.....	59
CONCLUSION	60
REFERENCES.....	61
ANNEXE.....	66

ACRONYMES

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

EEG : Électroencéphalogramme

ESSTS : European Society for Study of Tourette Syndrom

HTA : Hypertension Artérielle

IPP : Identifiant Permanent du Patient

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

SNC : Système Nerveux Central

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TDI : Trouble du Développement Intellectuel

TEP : tomographie par Émission de Positons

TSA : Trouble DU Spectre Autistique

VLPO : Noyau Ventrolatéral Pré-optique

INTRODUCTION

I. Pharmacologie de la Clonidine

La clonidine, aussi appelé Catapressan® de son nom commercial, est un médicament conçu en 1966 initialement pour ses propriétés de décongestionnant nasal. Rapidement ses propriétés antihypertensives furent découvertes de manière fortuite et elle fut commercialisée dans cette indication (1).

1. Pharmacodynamie

La clonidine fait partie de la famille des alpha-agonistes centraux, la molécule contient un noyau imidazole et elle agit de manière non spécifique sur les récepteurs adrénergiques alpha 2. Il existe trois types de récepteurs alpha : alpha-2a, alpha-2b et alpha-2c. Les agonistes endogènes (noradrénaline et adrénaline) agissent sur les trois sous-types de récepteurs avec une affinité équivalente (2).

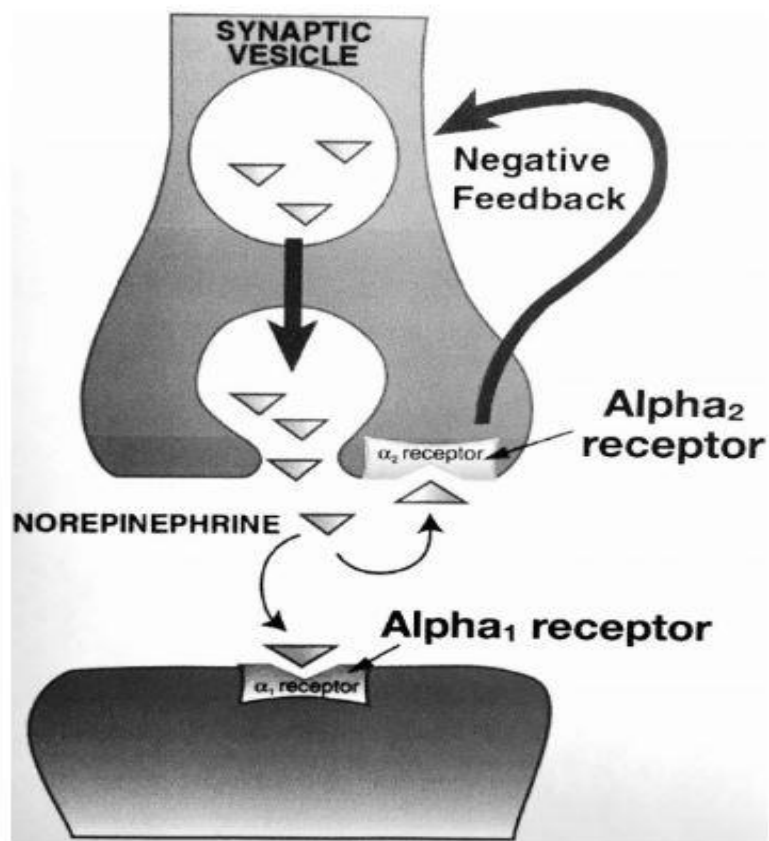
Les récepteurs alpha-2a et -2c sont principalement présents dans le système nerveux central (SNC) et leur stimulation serait responsable des effets de sédation, d'analgésie et sympatholytique. Les récepteurs alpha-2b sont plutôt présents au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux et sont responsable de l'effet vasopresseur.

L'activation des récepteurs alpha-2 induit une inhibition de l'adénylate cyclase entraînant une diminution de l'adénosine monophosphate (AMP) et donc une hyperpolarisation des neurones noradrénergiques au niveau du locus ceruleus. La réduction d'AMP cyclique entraîne un efflux de potassium au travers des canaux calcium dépendant et empêche l'influx de calcium au niveau de la terminaison

nerveuse. Ceci conduisant à une inhibition de l'influx nerveux et donc à l'inhibition de libération de la noradrénaline (2).

La clonidine peut également agir sur d'autres récepteurs : les récepteurs alpha-1-adrénergique, imidazoline-1 et les récepteurs aux opiacés mu (3).

Figure 1 – Effet des récepteurs alpha-1 et -2 au niveau de la synapse (2)



Synaptic influences of α -1 and α -2 receptors. Postjunctional α -1 receptors mediate effects on target tissues whereas prejunctional α -2 receptors inhibit neurotransmitter release and provide negative feedback.

Traduction en français du commentaire de l'illustration : Influences synaptiques des récepteurs alpha-1 et alpha-2. Les récepteurs alpha 1 post-jonctionnels ont des effets médians sur les questions cibles, tandis que les récepteurs alpha-2 pré-jonctionnels inhibent la libération de neurotransmetteurs et fournissent un retour d'information négatif.

a) Effet hypotenseur

Agoniste alpha-2-adrénergique non spécifique, l'action centrale de la clonidine a été démontrée sur des modèles animaux par des injections intraventriculaires, dans

l'artère vertébrale ou encore la citerne cérébro-médullaire, dont l'effet hypotenseur était majoré par rapport à une injection intraveineuse classique. Un puissant effet hypotenseur était également observé après des injections stéréotaxiques dans la région hypothalamique. Elle a aussi une action directe sur les récepteurs adrénergiques périphériques alpha-2b, permettant un effet anti-hypertenseur rapide mais transitoire. Au niveau central, l'effet hypotenseur est plus prolongé. Son action est majoritairement pré-synaptique via la rétroaction négative sur les neurones centraux noradrénergiques diminuant la libération de noradrénaline (1).

Au niveau médullaire, la clonidine stimule les récepteurs alpha-2 inhibiteurs au niveau du centre vasomoteur de la moelle induisant une inhibition du relargage de noradrénaline et du tonus sympathique (4).

Les actions centrales et périphériques sont généralement accompagnées d'une bradycardie réflexe d'intensité variable via une action centrale mais aussi par activation du réflexe vagal. En effet, elle diminue l'activité des nerfs sympathiques pré-ganglionnaires, active le tonus parasympathique central et diminue l'influx sympathique (1).

b) Effet sédatif

L'effet sédatif de la clonidine est secondaire à la stimulation des récepteurs alpha-2 adrénergiques présynaptiques du locus coeruleus entraînant une diminution du relargage de noradrénaline causant une désinhibition du noyau ventrolatéral pré-optique (VLPO).

Le VLPO est un noyau localisé dans la partie antérieure de l'hypothalamus, c'est un noyau GABA-ergique impliqué dans le système de l'éveil. En effet il a été démontré qu'une lésion de ce noyau entraînait une insomnie et en particulier une disparition du

sommeil lent (5). D'autre part, la présence de récepteur imidazoline-1 dans la moelle rostrale ventrolatérale contribue également à l'inhibition de la neurotransmission sympathique et donc à l'effet sédatif (3).

Figure 2 – Voies neuronales et neuromédiateurs dans le contrôle de l'éveil (5)

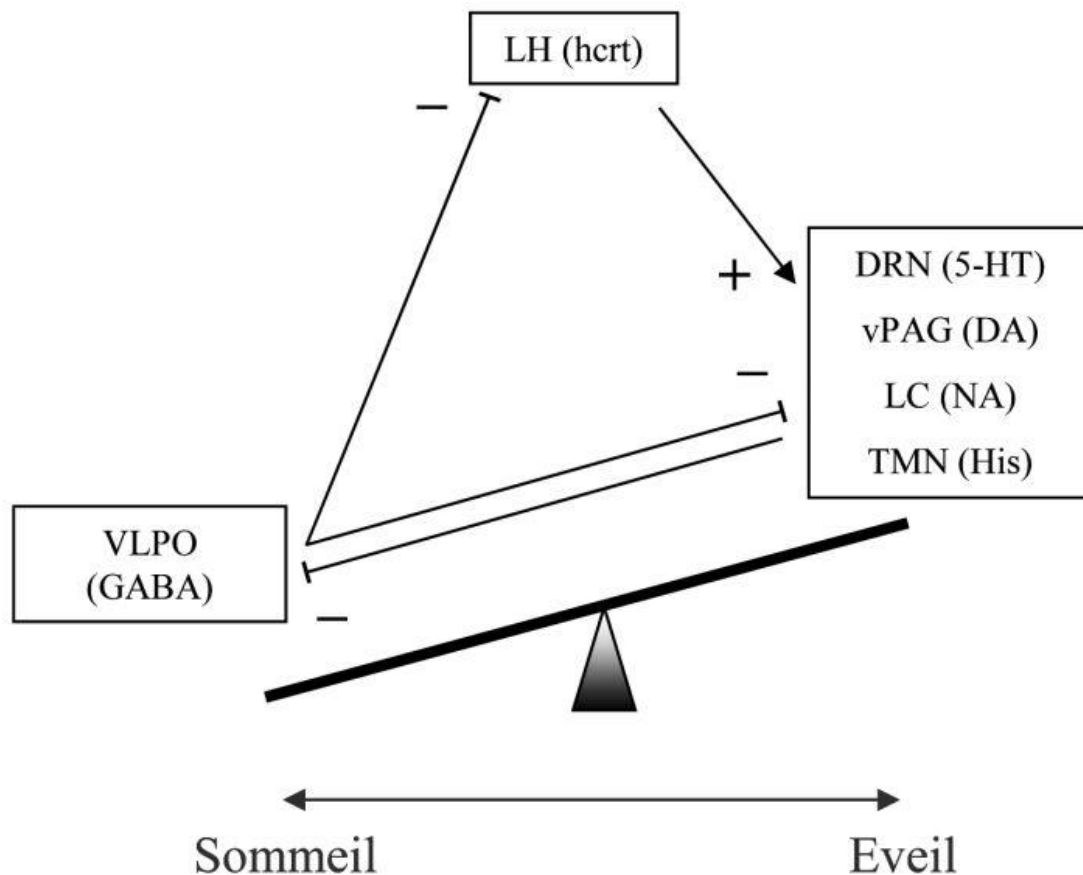
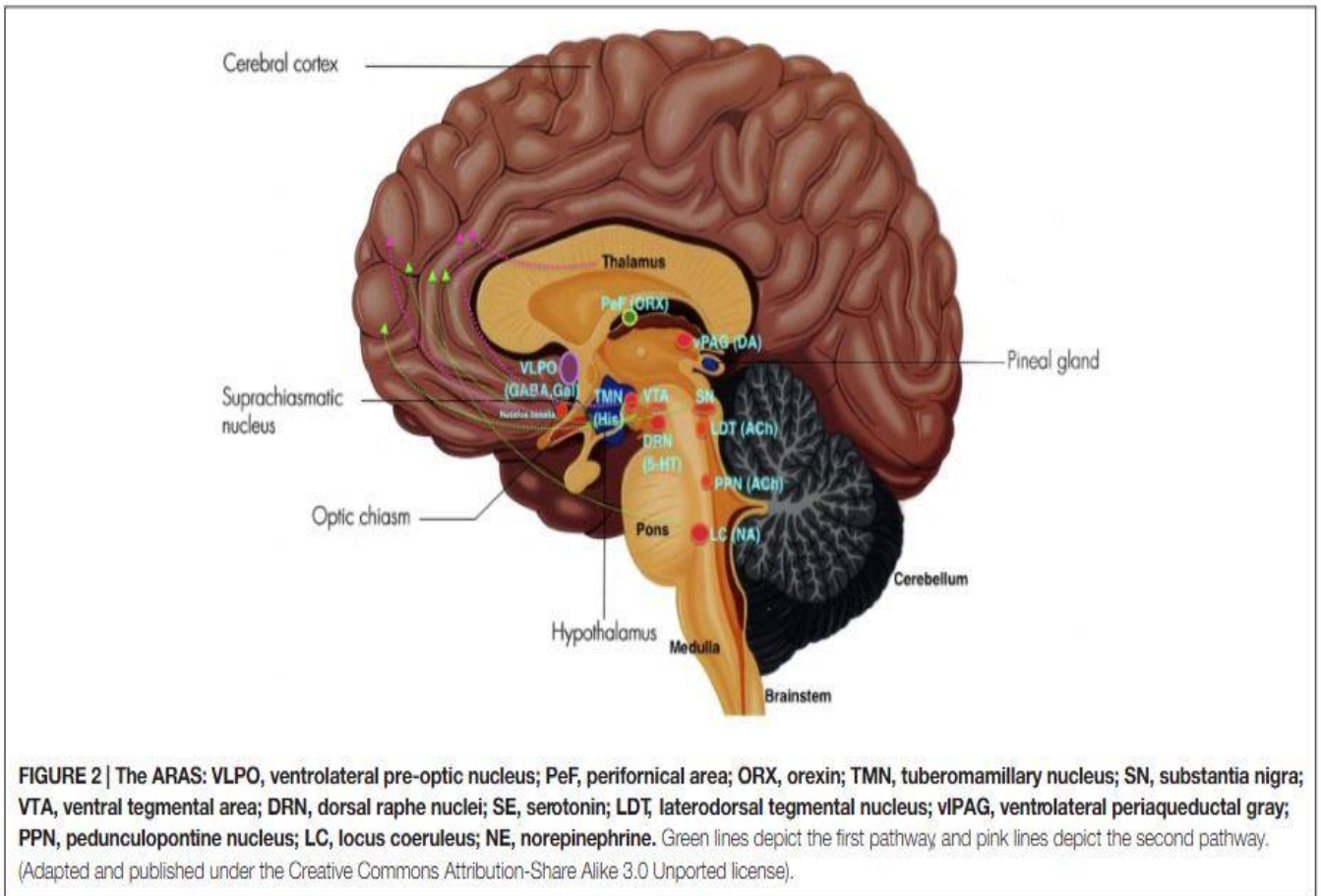


FIG. 4. — Voies neuronales et neuromédiateurs dans le contrôle de l'éveil.

Pendant le sommeil, les neurones de la VLPO sont actifs et inhibent les neurones d'éveil, monoaminergiques. De même manière, pendant l'éveil, ces derniers inhibent les neurones de la VLPO. L'hypocrétine joue un rôle modulateur sur cet équilibre : les neurones qui libèrent ce neuropeptide sont actifs pendant l'éveil et renforcent le tonus monoaminergique.

Abréviations : DA : Dopamine ; DRN : Noyau raphé dorsal ; GABA : Acide gamma amino butyrique ; Hcrt : Hypocrétine ; His : Histamine ; LC : Locus cœruleus ; LH : Hypothalamus latéral ; NA : Noradrénaline ; TMN : Noyau tubéro-mamillaire ; vPAG : Substance grise périaqueducale ventrale ; VLPO : Aire ventrolatérale préoptique ; 5-HT : Sérotonine.

Figure 3 – Voies neuronales impliquées dans le contrôle de l'éveil (6)



Traduction en français du texte de commentaire de l'illustration :

Le système réticulé activateur ascendant (ARAS) : noyau latéroventral préoptique (VLPO), aire périfornicale (PeF), orexine (ORX), noyau tubéromammillaire (TMN), substance noire (SN), aire tegmentale ventrale (VTA), noyau dorsal du raphé (DRN), sérotonine (SE), noyau tegmental latérodorsal, substance grise périaqueuecale (vPAG), noyau pédiculopontin (PPN), locus coeruleus (LC), Noradrénaline (NE). Les flèches vertes représentent la voie primaire, les flèches roses représentent la voie secondaire.

c) Effet analgésique

La stimulation des récepteurs alpha-2 au niveau de la corne dorsale de la moelle inhibe les neurones nocicepteurs et réduit le relargage de substance P (7).

La clonidine a une action analgésique à faible dose, par action sur les récepteurs à la douleur centraux et périphériques. Cet effet serait lié à un relargage de substances de type enképhaline ainsi qu'une inhibition de noradrénaline par blocage des récepteurs alpha-2 présynaptiques (7).

Lors d'un bloc neuronal périphérique ou épidural, elle bloque la conduction des fibres de la douleur A-delta et C. Les fibres A-delta sont de petites fibres (1-6 μm) nerveuses afférentes relayant la douleur mécanique et thermique. Les fibres C sont de très petites fibres afférentes non myélinisées (0,3-2 μm) relayant la douleur mécanique, thermique et chimique avec une conduction plus lente (7).

L'injection de clonidine en épidural a trois modes d'action différents afin de produire une anesthésie. Tout d'abord par la stimulation directe des récepteurs alpha-2 au niveau des cornes dorsales de la moelle, ce qui réduit la transmission de l'influx douloureux. Ensuite par son action vasoconstrictrice qui limite l'élimination du produit anesthésique. Et enfin, par une potentialisation des médicaments opioïdes administrés simultanément et permettant une épargne morphinique en post-opératoire (8).

2. Pharmacologie

a) Formes galéniques disponibles

La clonidine sous forme de chlorhydrate de clonidine, est disponible en pharmacie de ville sous forme de comprimé sécable dosé à 0,15 mg (Catapressan®). Elle est également disponible sous forme de solution injectable à 0,15 mg/mL par voie intraveineuse ou intramusculaire. La solution injectable est parfois utilisée par voie intranasale via un dispositif adapté.

Chez l'enfant nécessitant des dosages plus faibles, il est possible de prescrire des préparations magistrales sous formes de gélules, ou une solution buvable souvent dosée à 10 $\mu\text{g/mL}$ afin de faciliter les prises du traitement.

Il existe également des dispositifs transdermiques à changer tous les 7 jours et des collyres unidose à 1% (IOPIDINE®) de chlorhydrate d'apraclonidine. Ainsi qu'une forme orale à libération prolongée, non disponible en France.

La figure 4 reprend les posologies le plus souvent utilisées. Par voie orale en pédiatrie, la dose classique donc est de 4 à 5 µg/kg/jour, avec une dose maximale de 6 à 7 comprimés par jour (base de données Claude Bernard) correspondant à celle de l'adulte dans l'hypertension artérielle (HTA).

Figure 4 - Les différentes voies d'administration et posologie (9)

Route	Dose
Intranasal	2-4 mcg/kg ^{18,19} .
Intramuscular	2 mcg/kg ²⁰ .
Oral	4-5 mcg/kg ^{19,21,22} .
Rectal	2.5-5 mcg/kg with atropine 40 mcg/kg ^{23,24} .
Intravenous	1-2 mcg/kg as a bolus ¹³ . 0.18-3.16 mcg/kg/hour ²⁵ . 1 mcg/kg/hour with midazolam 50mcg/kg/ hour as an infusion ²⁶ .
Caudal anaesthetic adjuvant	1-2 mcg/kg ¹⁰ .
Spinal anaesthetic adjuvant	1-2 mcg/kg ¹⁰ .
Epidural anaesthetic adjuvant	0.0625% Bupivacaine with fentanyl 1 mcg/ml and clonidine 0.6 mcg/ml at a rate of 0.2 ml/kg/hour ²⁷ .
Sciatic block	0.2% ropivacaine 0.4 mg/kg/hour with clonidine 0.12 mcg/kg/hour infusion ²⁸ .
Paravertebral block	Bolus of 0.5% bupivacaine 19 ml with clonidine 150 mcg/kg given every 48 hours for 3 weeks via an indwelling catheter ²⁹ .

b) Pharmacocinétique

Après une administration orale de clonidine, le pic de concentration plasmatique est obtenu en 1 à 3 heures et sa demi-vie plasmatique est de 5 à 25,5 heures. Les paramètres pharmacocinétiques comme la Cmax, l'AUC et la demi-vie sont proportionnelles à la dose pour des posologies de 75 à 300 µg. La clonidine passe la barrière hémato-encéphalique (BHE) ainsi que le placenta. Elle est faiblement

métabolisée et 40 à 60% de la dose absorbée est excrétée dans les urines sous sa forme initiale, son élimination se fait à 65% par voie urinaire et environ 20% dans les selles. Cette pharmacocinétique n'est pas influencée par la prise de nourriture. (*Base de données Claude Bernard*).

Pour les formes à libération prolongée, le pic plasmatique est obtenu après 6 heures.

c) Interactions médicamenteuses

La clonidine interagit avec les antidépresseurs tricycliques et possiblement avec les phénothiazines (chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, pipotiazine et propériciazine) et butyrophénones (dropéridol, halopéridol, penfluridol, pipamperone) (9).

L'administration concomitante de clonidine et d'une butyrophénone pourrait entraîner une crise hypertensive (9).

Une administration de clonidine réduit le besoin d'anesthésique de 40 à 60% en cas d'administration unique et de 10 à 20% en cas de prise chronique du traitement (9).

d) Surdosage

A des doses supérieures à 10 à 20 µg/kg la clonidine peut avoir des effets indésirables respiratoires et cardiovasculaires qui seront dose et âge dépendants (10). A ces doses la clonidine peut entraîner des effets indésirables plus ou moins sévères tels qu'une somnolence importante, une dépression respiratoire, une hypotension, une bradycardie et un myosis, généralement dans les 4 heures suivant la prise.

En cas d'ingestion d'une grande quantité de clonidine, il peut y avoir initialement une hypertension puis une hypotension ainsi qu'une hypothermie (10).

L'étude de Amico & all reprenant les données de 3444 enfants ayant ingéré une forte dose de clonidine et contacté le centre antipoison, montrait que 33% des patients avaient dû être hospitalisé du fait d'effet majeur (symptômes systémiques ou à risque vital). Il n'y avait pas eu de décès (11).

3. Effets indésirables connus

Les effets indésirables le plus souvent rapportés dans la littérature sont les vertiges, la xérostomie, la bradycardie, l'hypotension orthostatique, l'augmentation de la glycémie et un rebond hypertensif en cas d'arrêt brutal (9) mais aussi fatigue, sédation ou somnolence (12).

Dans une étude coréenne sur l'efficacité de la clonidine chez les enfants et adolescents présentant des troubles du sommeil, 16 patients sur 62 rapportaient des effets indésirables de la clonidine à type d'aggravation des troubles du sommeil (= 4), vertiges (= 4), xérostomie (= 4) et sédation trop importante (= 3) et de manière plus rare céphalée, irritabilité, engourdissement, éruption cutanée, diplopie, acouphène, léthargie, douleur (13).

Les effets indésirables recensés dans le Vidal sont résumés dans l'annexe.

II. Indications thérapeutiques

1. Cardiologie et vasculaire

L'effet antihypertenseur de la clonidine a été découvert de manière fortuite dans les années 1970. Les différentes études réalisées par la suite ont permis de montrer que l'activité antihypertenseur de la clonidine était différente des autres médicaments anti-hypertenseurs par son action centrale (14).

La clonidine augmente le tonus vagal et diminue le tonus sympathique. Il a ainsi été prouvé que la clonidine réduisait de façon significative la pression artérielle systolique et diastolique à un dosage final compris entre 0,15 et 6 mg par jour administré en 3 à 5 fois par jour. De plus sa tolérance était acceptable avec des effets indésirables qui pouvaient être transitoires et non invalidant (14).

Des précautions sont tout de même à prendre avec l'utilisation de la clonidine qui en cas d'arrêt trop brutal peut entraîner un rebond hypertensif (15) qui peut être asymptomatique ou symptomatique et ce d'autant plus que la dose de clonidine est élevée (>1 mg/jour) (16).

2. Neuropédiatrie et pédopsychiatrie

a) Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité et autres

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est le trouble du neurodéveloppement le plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent avec une prévalence de 5%. Par définition selon le DSM-V, il s'y associe une hyperactivité, une impulsivité et/ou une inattention, qui selon les tableaux sont plus ou moins présents ou prédominants (17).

La première ligne de traitement du TDAH est le méthylphénidate, un médicament psychostimulant qui agit en inhibant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline au niveau pré-synaptique. Il est indiqué chez l'enfant de plus de 6 ans avec un TDAH diagnostiqué lorsque les mesures correctives non médicamenteuses s'avèrent insuffisantes. Il existe plusieurs formes, à libération immédiate ou à libération prolongée (17).

Dans une revue de la littérature comprenant 9 articles et incluant 1550 patients, il a été démontré que l'utilisation d'un agoniste alpha-2 en monothérapie permettait de réduire de manière significative les symptômes de TDAH de façon globale, et plus spécifiquement l'hyperactivité/impulsivité, l'inattention et l'opposition. Dans 3 autres études, la clonidine était associée à une autre thérapeutique et montrait également une diminution significative des signes de TDAH (12).

Chez les patients présentant une hyperkinésie comorbide d'un trouble du développement intellectuel (TDI), une étude randomisée en double aveugle menée sur 10 enfants a montré que la clonidine était efficace sur le comportement global ainsi que sur les symptômes d'impulsivité, d'hyperactivité et distractibilité à des dosages de 4, 6 ou 8 µg/kg/jour avec un effet dose-dépendant, et sur les troubles des conduites à un dosage de 8 µg/kg/jour (18).

b) Troubles du sommeil

Dans une étude rétrospective de 2022 sur 71 patients âgés de 6 à 24 ans, la clonidine a montré son efficacité dans le traitement des troubles du sommeil de l'enfant, en améliorant à la fois la qualité et la durée du sommeil sans engendrer d'effets indésirables sévères. Les auteurs retrouvaient une efficacité notamment chez les filles, le groupe 13-24 ans, lorsque le diagnostic principal était TDAH ou des troubles de l'humeur, chez les patients avec une durée d'endormissement de plus d'une heure et chez les patients ayant utilisé la clonidine plus de 14 jours. Par ailleurs l'utilisation de la clonidine permettait de diminuer de façon significative les scores de dépression et d'anxiété. (13). L'étude soulignait l'absence de traitement validés par les autorités de santé pour les enfants avec des difficultés de sommeil.

Les difficultés d'endormissement et réveils nocturnes sont rapportés chez environ 60 à 70 % des enfants avec un TDAH modéré à sévère (19).

Prince & all ont étudié de manière rétrospective 62 patients associant un TDAH et des troubles du sommeil et ont retrouvé une très bonne amélioration du sommeil chez 85 % d'entre eux avec un dosage allant entre 50 et 800 µg (médiane à 157 µg). Des effets indésirable mineurs étaient notés pour 21 % d'entre eux. (20) Dans cette étude de 1994, la clonidine prescrite chez des patients présentant un TDAH, permettait une diminution de la latence d'endormissement avec des enfants qui était moins opposants au coucher, une diminution de l'agitation pendant le sommeil, une augmentation du nombre d'heures de sommeil. Avec un effet du médicament 30 minutes après sa prise et une bonne tolérance du traitement (20) (21).

c) Mouvements anormaux / dystonies

La dystonie est un mouvement anormal caractérisé par des contractions musculaires soutenues ou intermittentes et répétitives causant des mouvements ou des postures anormales. Ces mouvements ont un impact sur le fonctionnement, le confort et la qualité de vie (22). Les dystonies secondaires dont la principale cause est la paralysie cérébrale peuvent se compliquer de déformations musculosquelettiques et altérer la qualité de vie.

Parmi les médicaments régulièrement utilisés contre les dystonies, nous pouvons retrouver le baclofène (se lie aux récepteurs GABA-B pré- et post-synaptiques, il augmente l'inhibition pré-synaptique), les benzodiazépines (la liaison aux récepteurs GABA-A facilite l'action du GABA responsable de l'inhibition pré et post-synaptique), le trihexyphénydyl (antagoniste muscarinique, il agit au niveau de la synapse des

interneurones cholinergiques striataux), ces traitements ont des effets indésirables non négligeables (22).

Dans une étude rétrospective de 2017 réalisée sur 224 patients ayant bénéficié d'un traitement par clonidine, ils avaient pu analyser les données d'efficacité de 24 d'entre eux avec des dystonies secondaires. Le traitement se montrait efficace pour 83%, permettant une amélioration du sommeil, une diminution de la douleur et des mouvements anormaux avec pour principal effet indésirable une somnolence, sans effet indésirable sévère. Les doses initiales étaient de 1 µg/kg/jour (majoritairement) à 2 µg/kg trois fois par jour, augmenté progressivement jusqu'à en moyenne 20 µg/kg/jour avec un maximum à 75 µg/kg/jour en 8 prises (23).

d) Tics et syndrome de Gilles de la Tourette

Les recommandations européennes de 2022 (24) de traitement des tics ou du syndrome de Gilles de la Tourette, mettent en avant l'efficacité des alpha2 agonistes dont la clonidine, se basant sur une méta analyse de Weisman en 2012 (25), qui mettait en évidence un bénéfice significatif d'un agoniste alpha-2 dans le traitement des tics, comparé au placebo, avec peu d'effets indésirables.

Dans les tics, les stimulants peuvent entraîner une exacerbation de ceux-ci, il est donc préférable d'utiliser un agoniste alpha-2 en cas de TDAH associé (12).

Le syndrome de Gilles de la Tourette est une maladie associant plusieurs types de tics notamment vocaux et moteurs. Il peut être associé à d'autres comorbidités neuropsychiatriques comme le TDAH, le trouble obsessionnel/compulsif, l'anxiété, le trouble émotionnel, les comportements destructeurs, des difficultés d'apprentissage ou encore un trouble du sommeil. La comorbidité la plus fréquente étant le TDAH dont la prévalence dans le syndrome de Gilles de la Tourette est de 50 à 60% (26).

La clonidine en libération immédiate est un traitement efficace pour réduire les tics et améliorer le comportement des enfants ayant un syndrome de Gilles de la Tourette, selon une étude rétrospective réalisée sur 29 enfants, avec une dose moyenne sur la période de l'étude de 0,14 mg/jour et maximale à 0,29 mg/jour (27).

Un essai clinique randomisé en double aveugle de 2023 (28) sur 127 patients ayant un TDAH comorbide d'un syndrome de Gilles de la Tourette testait la clonidine sous forme de patch transdermique à des doses de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg contre placebo pendant 8 semaines avec un changement de patch tous les 7 jours. Ils ont démontré une efficacité de la clonidine sur les tics avec une corrélation entre la dose et l'amélioration des scores de tics moteurs ainsi qu'une amélioration des scores de tics vocaux avec la durée du traitement. Sous cette forme la clonidine détenait un meilleur profil de tolérance, il y avait 7% d'effets indésirables qui était l'apparition d'une éruption cutanée bénigne.

La clonidine est également présente dans les recommandations du PNDS du syndrome de Gilles de la Tourette.

3. Utilisations ponctuelles

a) Prémédication d'un examen complémentaire : exemple de l'EEG

D'autre part, en neurologie pédiatrique, la réalisation d'un l'électroencéphalogramme (EEG) est parfois difficile du fait que l'examen nécessite une coopération du patient. Pour cela il est nécessaire d'utiliser des moyens de sédation qui soient transitoires, le temps de l'examen, suffisamment efficaces le temps du tracé, avec peu d'effet indésirable et qui ne modifient pas le tracé d'EEG.

D'après une étude sur 75 patients ayant une épilepsie, à un dosage compris entre 0,05 mg et 0,2 mg, la clonidine permet d'induire une sédation adéquate avec un délai moyen de 35,47 minutes et une durée moyenne de sédation de 77,55 minutes et avec une bonne tolérance du traitement (29). L'administration de clonidine avant un EEG ne modifie pas le tracé de fond et par rapport à l'hydrate de chloral (sédatif non commercialisé en France), la clonidine permet un meilleur rendement diagnostique des décharges épileptiques généralisées (30). Il avait été prouvé que la clonidine était efficace pour induire une sédation rapide et transitoire chez l'enfant avant un EEG.

b) Anesthésie

La clonidine est utilisée en anesthésie, notamment dans l'anesthésie épidurale. En effet l'injection épidurale de clonidine permet la stimulation directe des récepteurs alpha-1 et alpha-2 de la corne dorsale de la moelle spinale et l'inhibition des neurotransmetteurs nocicepteurs. La clonidine est aussi efficace que la morphine en termes de durée d'analgésie (4).

La clonidine permet, lorsqu'elle est administrée en per-opératoire, d'agir sur la douleur et de diminuer la consommation de morphinique en post-opératoire (31). A la dose de 1 µg/kg la clonidine a un effet d'épargne morphinique lorsque cette dernière est administrée en combinaison à des anesthésiques locaux lors d'un bloc neuro-axonal d'une chirurgie orthopédique (7).

Soixante pourcents des enfants souffrent d'une anxiété significative avant la chirurgie, ce qui est associé à un besoin plus important d'analgésie en post opératoire ainsi qu'à des conséquences comportementales et sur le sommeil de l'enfant (32). L'administration de clonidine par voie intranasale (solution à 20 µg/mL ; 0,2 mL/kg dans chaque narine) avant une anesthésie permet de réduire le niveau d'anxiété 30

min après l'administration du traitement, au moment de la séparation de l'enfant avec ses parents, durant l'induction de l'anesthésie et jusqu'en post-opératoire en unité de soins intensifs avec moins d'agitation, de nausées et de vomissements. Le traitement ne modifiant pas de façon significative les paramètres hémodynamiques (33).

c) Vomissements

La clonidine est utilisée en anesthésie en prévention des nausées et vomissements post-opératoires, en injection épidurale ou par voie orale. Une étude comparant parmi 45 patients l'administration de clonidine à 2 ou 5 µg/kg à du midazolam administré 60 minutes avant l'induction a permis de montrer que la clonidine ne modifiait pas les paramètres hémodynamiques et permettait de réduire les nausées et vomissements post-opératoires (34). Dans une étude randomisée en double aveugle réalisée chez 140 enfants bénéficiant d'une chirurgie du strabisme, la clonidine à 4 µg/kg a permis de réduire les nausées et vomissements post-opératoires par rapport au placebo et au diazépam (35). Lors d'une anesthésie caudale, la clonidine est aussi efficace que la morphine en tant qu'analgésique et permet de réduire les nausées et vomissements post-opératoires (4).

d) Hypothermie thérapeutique

En néonatalogie la clonidine peut être utilisée lors de la mise en hypothermie thérapeutique d'une anoxie périnatale. L'hypothermie thérapeutique contrôlée est à ce jour le seul traitement efficace réduisant la morbidité et mortalité de l'encéphalopathie anoxo-ischémique. La mise en hypothermie thérapeutique engendre chez le nouveau-né un frissonnement. Le frissonnement et l'agitation de l'enfant sous hypothermie thérapeutique inhiberaient les effets neuroprotecteurs de celui-ci. L'administration de clonidine durant une phase d'hypothermie permet de stabiliser la température du

patient, de diminuer le besoin ponctuel de morphine sans engendrer de modification hémodynamique significative (36).

e) Syndrome de stress post-traumatique de l'adulte

Dans le syndrome de stress post-traumatique, la clonidine permet d'améliorer le sommeil, diminuer les cauchemars et réduire les symptômes du syndrome. Cependant les preuves de cette efficacité ne sont pas encore suffisantes et la clonidine doit être utilisée avec précaution dans cette indication (37). Dans une méta-analyse regroupant 569 patients, dont 156 traités avec de la clonidine (38), une dose médiane de 150 µg/jour a été retrouvée. Bien que le niveau de preuve soit faible et les résultats variables, plusieurs études rapportent une amélioration de la qualité du sommeil, une diminution des cauchemars et une amélioration des symptômes du syndrome de stress post-traumatique.

f) Syndrome de sevrage

Par ses effets d'inhibition noradrénergique au niveau du locus coeruleus, la clonidine permet d'atténuer les symptômes et signes objectifs du sevrage en opioïdes. Selon une méta-analyse la clonidine est plus efficace que le placebo pour améliorer les symptômes du sevrage (39). Une autre étude randomisée en double-aveugle portant sur 11 patients, a montré que la clonidine permet de réduire les symptômes du sevrage en opioïdes pendant 240 à 360 minutes (40).

III. Modalités de prescriptions

En France, la prescription de clonidine sous forme orale ou injectable a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'adulte.

Sous forme de patch, la clonidine a pour indication l'hypertension, le sevrage tabagique, la néphrotoxicité de la cyclosporine, le traitement des symptômes de ménopause (flush), le sevrage opioïde.

Le collyre est indiqué pour la prévention ou le contrôle de l'élévation de la pression intra-oculaire chez les patients ayant subi une intervention au laser sur le segment antérieur de l'œil, il s'agit alors du chlorhydrate d'apraclonidine.

Chez les petits enfants ou les plus grand ayant des troubles alimentaires pédiatriques ou ne pouvant s'alimenter per os, les médicaments sont souvent écrasés et administrés soit per os soit par sonde nasogastrique ou gastrostomie. Une étude a permis de démontrer que la clonidine en poudre, broyée à partir des comprimés, restait stable pendant 120 jours (41).

Dans d'autres pays, notamment aux États-Unis, d'après la Food and Drug Administration (FDA), la clonidine est indiquée dans l'hypertension artérielle de l'adulte, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) y compris dans sa formulation à libération prolongée, les tics associés au syndrome de Gilles de la Tourette, ainsi que comme traitement adjuvant des douleurs cancéreuses et du syndrome de sevrage aux opioïdes en néonatalogie (8).

Une société canadienne a récemment publié une revue synthétisant les différentes recommandations d'utilisation de la clonidine. Selon cette revue, la clonidine serait recommandée pour le traitement de l'hypertension artérielle, principalement chez les femmes enceintes, du syndrome de sevrage à l'alcool et aux opioïdes en seconde ligne, ainsi que pour le traitement des tics et du syndrome de Gilles de la Tourette. En revanche, elle ne serait pas recommandée pour le traitement des symptômes de la ménopause et le syndrome des jambes sans repos. Concernant d'autres indications,

telles que le TDAH, des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer leur recommandation (42).

IV. Objectif de l'étude

La clonidine est une molécule avec de nombreux effets primaires, comme expliqué dans l'introduction. Elle est utilisée dans de plusieurs indications avec des recommandations et des modes d'utilisation variables selon les pays.

En France son utilisation est hors AMM chez l'enfant, bien qu'une efficacité ait été démontrée dans la littérature sur certains symptômes présents chez les patients suivis en neuropédiatrie. Ceci ayant motivé la prescription dans le service de cette molécule en l'absence d'alternative disponible.

L'objectif premier de ce travail était de réaliser un état des lieux sur les indications et les doses prescrites de clonidine dans le service de neuropédiatrie.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer son efficacité et sa tolérance afin de déterminer les indications pertinentes, les doses efficaces et de réajuster les pratiques si nécessaire.

MATERIELS ET METHODE

I. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire de Lille dans le service de Neuropédiatrie de l'hôpital Roger Salengro. Pour cela nous avons recensé, par l'intermédiaire de l'équipe INCLUDE, en février 2024, tous les patients suivis en neuropédiatrie au CHU de Lille entre le premier janvier 2018 et le 31 décembre 2022, parmi lesquels il était mentionné dans au moins un courrier médical, les mots « Catapressan » ou « clonidine ». Nous avons ainsi pu recueillir 291 identifiants de patient (IPP) où ces termes étaient mentionnés.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients suivis au CHU de Lille en neuropédiatrie ayant eu une prescription de clonidine, en cours ou arrêtée, dans le cadre d'un traitement de fond.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : absence d'information sur la prise effective du traitement, absence de données sur l'efficacité ou la tolérance, prescription ponctuelle du traitement, patients non concernés par la prescription, et mention du traitement sans prescription.

III. Recueil des données

Les données recueillies étaient les suivantes :

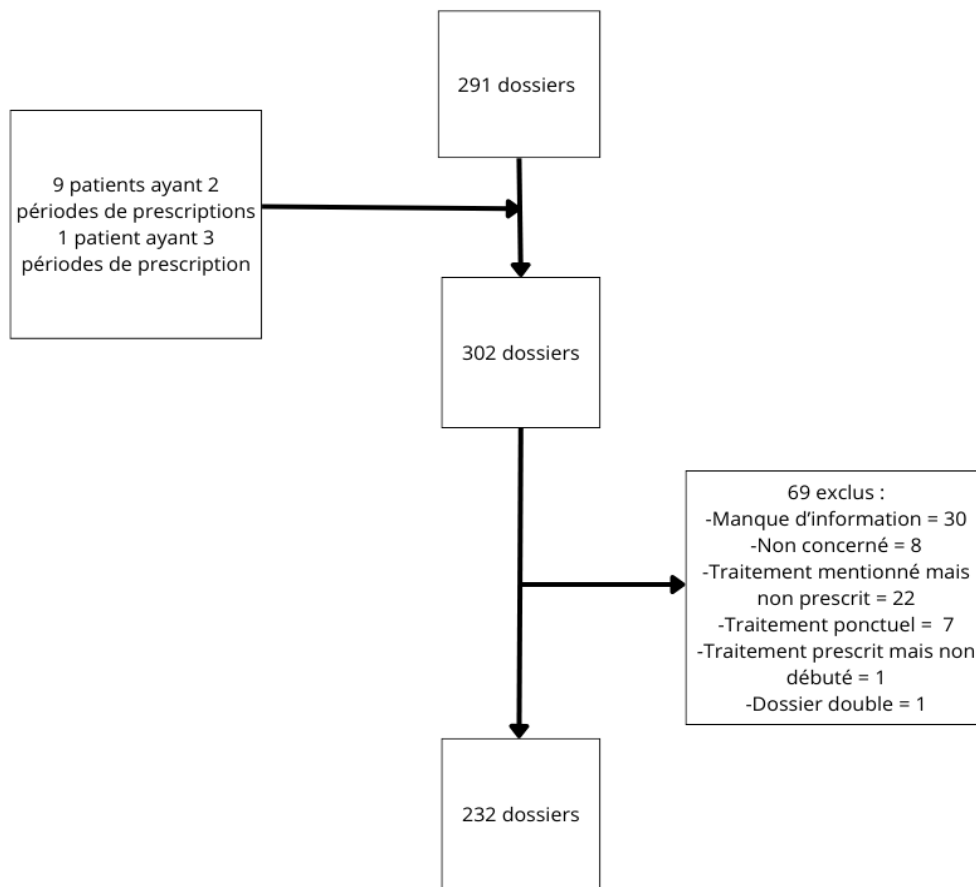
Données générales de population : sexe, année de naissance, année d'initiation du traitement, le prescripteur, la présence d'un trouble du neurodéveloppement précoce, d'un trouble du développement intellectuel et son degré, de traits autistiques et/ou d'un TSA, d'une épilepsie, l'étiologie de la pathologie neurologique (anomalie génétique prouvée ou pathologie acquise), la présence d'anomalies radiologiques (IRM principalement, scanner, TEP).

Données de prescription : l'indication de prescription, si le traitement est prescrit en première intention, s'il a été débuté, son efficacité global et pour quelle(s) indication(s), la présence d'un échappement thérapeutique et la durée avant échappement, d'une aggravation sous traitement, si le traitement était toujours en cours à la dernière consultation, la cause de l'arrêt du traitement, la présence d'un effet indésirable, et si oui de quel type et à quelle dose (poids, dose), le nombre de traitement associé à l'initiation (mélatonine, antiépileptique, neuroleptique, benzodiazépine, hydroxyzine, alimémazine, méthylphénidate), la dose et le poids à l'initiation, à dose maximale et à dose finale, l'introduction progressive, la galénique, une prescription ponctuelle. Lorsque le traitement était arrêté puis repris, la nouvelle prescription était considérée comme différente de la précédente.

IV. Sélection des dossiers

Parmi les 291 IPP de la base de données, en raison de la présence de plusieurs prescriptions sur différentes périodes chez certains patients (9 patients avec 2 lignes de prescription et 1 patient avec 3 lignes de prescription) nous sommes arrivés à un total de 301 dossiers pour lesquels les mots Catapressan ou clonidine apparaissaient. Parmi ces dossiers, 69 ont été exclus selon les critères précédemment cités. La figure 5 représente le diagramme de flux de l'étude.

Figure 5 – Diagramme de flux



V. Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées par l'équipe des statisticiens de la Maison de la recherche clinique hospitalière et universitaire de Lille (MRRC).

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'intervalle interquartile. Les associations entre 2 variables qualitatives ont été évaluées à l'aide du test du Chi-deux (ou le test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5). Les associations entre une variable qualitative et une variable quantitative ont été évaluées à l'aide du test de Mann-Whitney. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

VI. Réglementation

Les données ont été recueillies dans la base de données informatique sécurisée du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, sur la base de courriers de consultation et d'hospitalisation. Le principe de non-opposition à l'utilisation des données, systématiquement notifié sur les courriers et autorisations de soins, dans le service de Neuropédiatrie, a été appliqué pour cette étude. L'entrepôt de données du CHU de Lille (projet INCLUDE) a été agréé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) en 2019 (numéro d'autorisation : 1754053) (<https://www.legifrance.gouv.fr/cnil/id/CNILTEXT000039292712>). L'entrepôt de données INCLUDE permet aux chercheurs du CHU de Lille de traiter les données de bout en bout dans un environnement sécurisé et conforme au RGPD.

RESULTATS

I. Population étudiée

1. Caractéristiques générales

Nous avons analysé les données de 232 patients, dont 153 garçons (65.9%) et 79 filles (34.1%). Quatre médecins regroupaient 53% des prescriptions.

L'âge des patients au début du traitement ainsi que leur répartition par classe d'âge sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 1 – âge au début du traitement

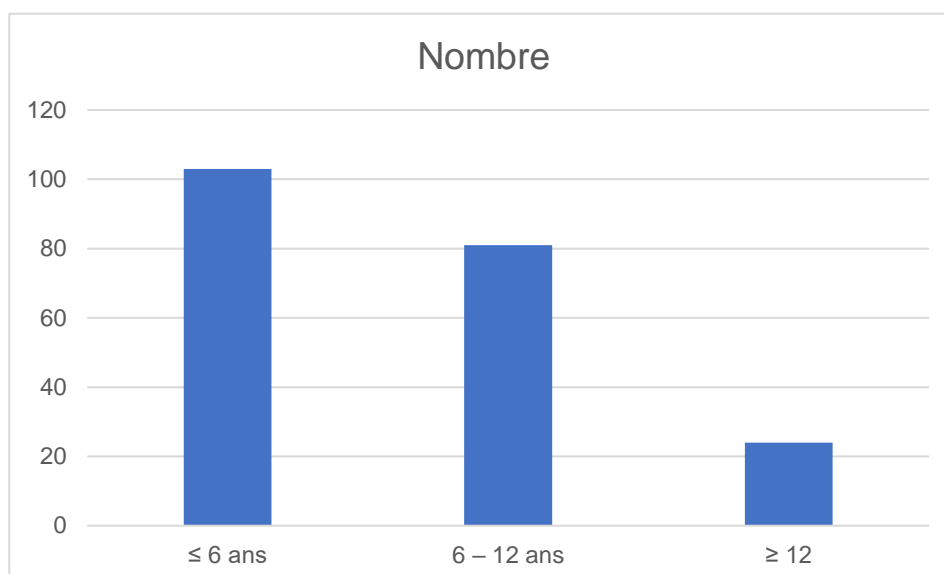
a) Age au début du traitement

	Age moyen (ans) [Min_max]	Ecart type	Age médian (ans) [Q1 ;Q3]	Données manquantes
Age au début traitement (année)	7,1 [1,0 ;15]	3,1	7,0 [5.0 ; 9,0]	24

b) Répartition par classe d'âge

	≤ 6 ans	6 – 12 ans	≥ 12
Nombre (%)	103 (49,5)	81 (38,9)	24 (11,5)

Figure 6 – Histogramme de répartition des patients selon la classe d'âge



Le tableau 2 regroupe les données cliniques des patients relatives à leur niveau de TDI, la cause de celle-ci, la présence d'anomalies à l'IRM et leur comorbidité.

Pour les traitements associés à l'initiation, les patients prenaient entre 0 et 6 médicaments à l'introduction avec 67 patients qui n'en prenaient pas (29,9%) 61 patients qui en prenaient 1 (27,2%) et 96 qui en prenaient deux ou plus (42,9%).

Ces médicaments étaient la mélatonine, l'hydroxyzine, l'alimémazine, le méthylphénidate ainsi que des neuroleptiques, des antiépileptiques et des benzodiazépines.

La moitié de nos patients avaient un diagnostic génétique avéré (anomalie chromosomique ou génique) et 20% avaient une pathologie acquise (séquelle d'anoxo-ischémie, prématurité, encéphalite, accident vasculaire cérébral, etc). Pour un tiers des patients l'étiologie restait inconnue.

Tableau 2 – Caractéristique de la population étudiée

Caractéristiques	Nombre	Pourcentage
Sexe masculin	153/232	65,9
Niveau TDI		
Absence	41/206	19,9
Léger/modéré	110/206	53,4
Sévère/polyhandicap	55/206	26,7
Cause de la pathologie neurologique		
Inconnue	58/209	27,8
Acquise	43/209	20,6
Génétique	108/209	51,7
Anomalies IRM		
Absente	38/153	24,8
Mineure	40/153	26,1
Significative	75/153	49
Comorbidités		
Épilepsie	122/221	55,2
Traits autistiques	61/130	46,9
Nombre de traitement à initiation		
0	67/224	29,9
1	61/224	27,2
> 2	96/224	42,9

2. Indications

a) Prescription selon les symptômes

Les prescriptions pour les différentes indications n'étaient pas exclusives, ainsi un patient pouvait avoir plusieurs indications de prescription.

Sur 232 patients, 179 (77,1%) ont reçu la prescription de clonidine pour un trouble du comportement (ici faisant référence à l'agitation, l'impulsivité et/ou l'agressivité). Plus précisément, 127 patients (56,2%) pour l'agitation, 51 patients (22,6%) pour l'impulsivité, et 74 patients (32,7%) pour l'agressivité. A noter que le trouble du comportement n'était pas systématiquement indentifiable, dans ce cas la prescription était considérée uniquement pour « trouble du comportement » sans sous-catégorie.

La clonidine a également été prescrite pour d'autres indications telles que les troubles de l'attention chez 54 patients (23,4%) et les troubles du sommeil chez 103 patients (44,5%).

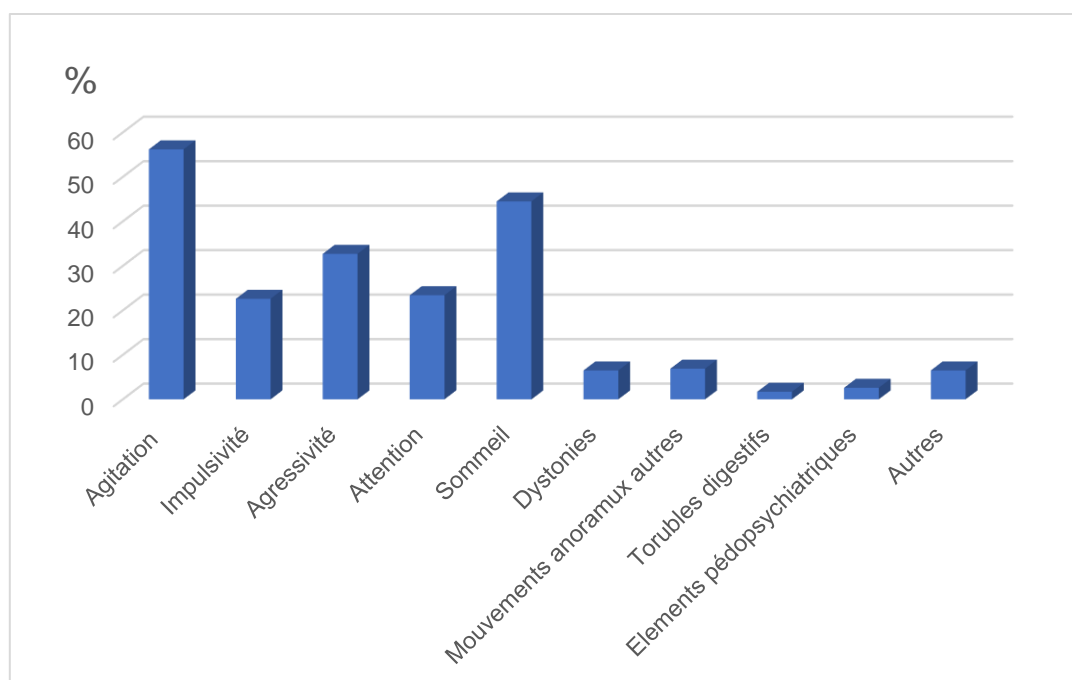
Des prescriptions ont également été réalisées pour des indications moins fréquentes, incluant les dystonies pour 15 patients (6,5%), d'autres mouvements anormaux pour 16 patients (6,9%), les troubles digestifs pour 4 patients (1,7%), et des éléments pédopsychiatriques comme le trouble obsessionnel, l'anxiété, l'opposition/provocation, ou le syndrome catatonique pour 6 patients (2,6%). Enfin, pour 15 patients les prescriptions ont concerné d'autres indications, telles que le confort, la douleur, les rires immotivés, le syndrome de sevrage, l'hypersudation, ou le syndrome frontal (6,5%).

Le tableau 3 et la figure 7 résument les indications de prescription selon le symptôme.

Tableau 3 – Indications de prescription selon le symptôme

Indications	Nombre	Pourcentage
Comportement	179/232	77,1
Agitation	127/226	56,2
Impulsivité	51/226	22,6
Agressivité	74/226	32,7
Attention	54/232	23,4
Sommeil	103/232	44,4
Autres		
Dystonies	15/232	6,5
Autres mouvements anormaux	16/232	6,9
Troubles digestifs	4/232	1,7
Éléments pédopsychiatriques	6/232	2,6
Autres	15/232	6,5

Figure 7 – Répartition des indications de prescription en %



b) Prescription selon l'étiologie sous-jacente

Le tableau 4 et la figure 8 résument les indications du traitement par clonidine selon l'étiologie de la pathologie, acquise ou génétique. Nous n'avons pas réalisé de test statistique comparant les indications des deux étiologies. Cependant nous constatons une répartition équivalente entre les deux étiologies en ce qui concerne l'agitation, l'agressivité, les troubles de l'attention, les troubles du sommeil et les éléments pédopsychiatriques. On retrouvait une majorité de prescriptions pour la dystonie, l'impulsivité, les troubles digestifs pour la cause acquise et inversement une majorité de prescriptions pour les autres mouvements anormaux et les indications autres pour la cause génétique. L'âge au début du traitement était équivalent pour les deux étiologies.

Figure 8 – Répartition des indications de prescription selon l'étiologie

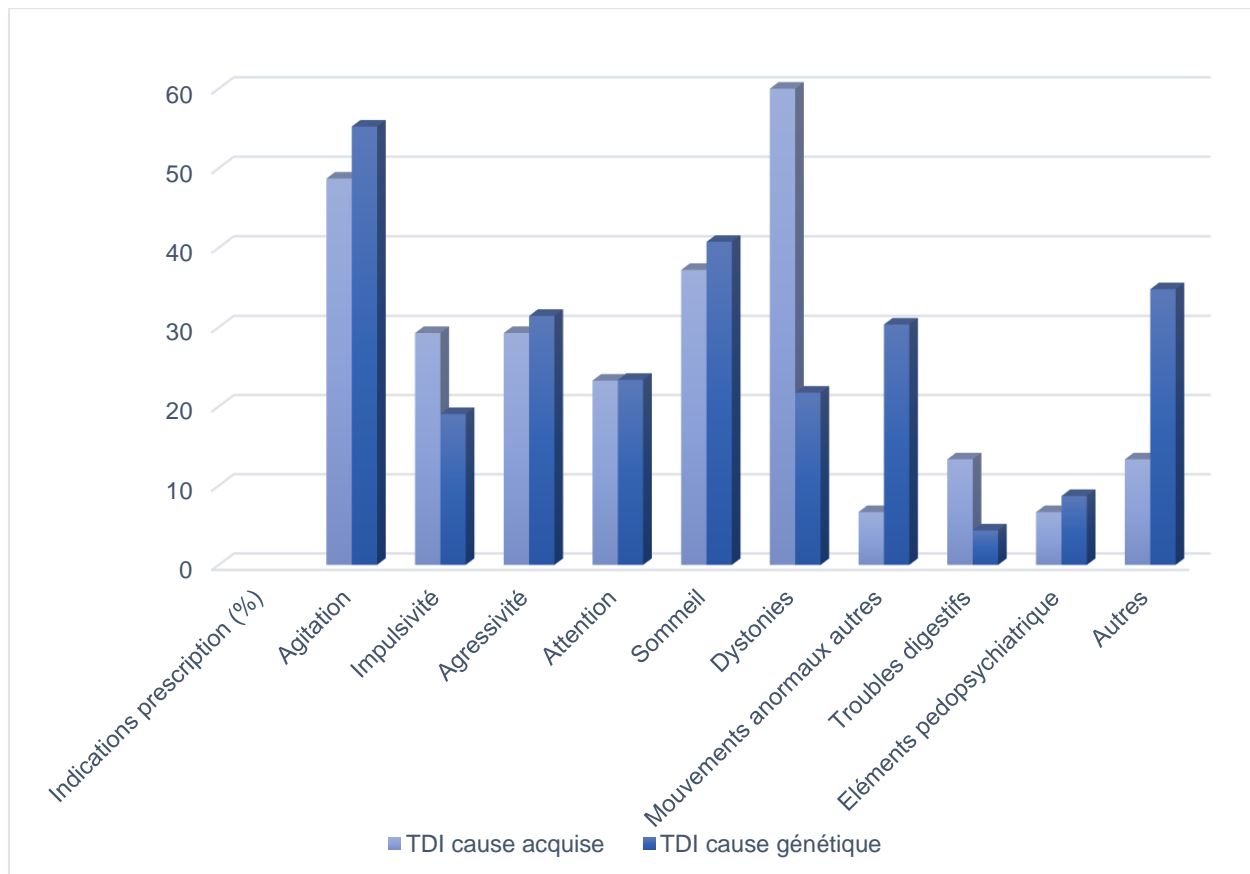


Tableau 4 – Indication de prescription selon l'étiologie

	Cause acquise (nb)	Cause Acquise (%)	Cause génétique (nb)	Cause génétique (%)
INDICATION PRESCRIPTION (%)				
Agitation	20/41	48,78	58/105	55,24
Impulsivité	15/41	36,59	20/105	19,05
Agressivité	12/41	29,27	33/105	31,43
Attention	10/43	23,26	25/107	23,36
Sommeil	16/43	37,21	44/108	40,74
Parmi les autres indications :				
Dystonies	9/15	60	5/23	21,74
Autres mouvements anormaux	1/15	6,67	7/23	30,43
Troubles digestifs	2/15	13,33	1/23	4,35
Éléments pédopsychiatrique	1/15	6,67	2/23	8,7
Autres	2/15	13,33	8/23	34,78
Âge début traitement (moyenne)		6,67 +/- 3,35		7,21 +/- 3,10

3. Modalités de prescription

Le tableau 5 résume les modalités de prescription.

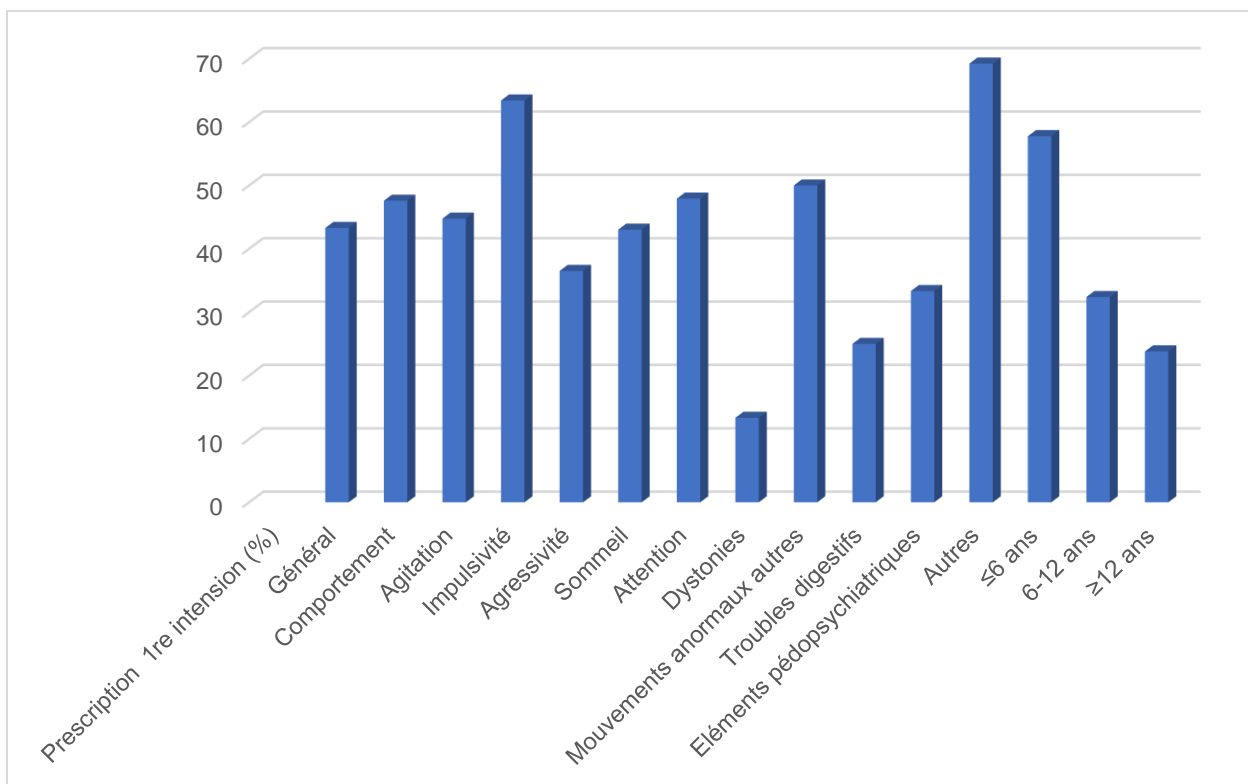
a) En première intention

La clonidine a été administrée en première intention pour 84 patients (43,3%) avec 69 patients (47,59%) pour des troubles du comportement, 47 patients (44,76%) pour l'agitation, 26 patients (63,41%) pour l'impulsivité et 23 patients (36,51%) pour

l'agressivité. Pour les troubles attentionnels la prescription en première intention était pour 23 patients (48%) et pour les troubles du sommeil 37 patients (43.02%). A nouveau ici, la prescription en premières intention peut se chevaucher sur plusieurs indications pour un même patient.

La prescription en première intention selon la classe d'âge était de 57,78 % (52/90 patients) pour les 6 ans et moins. Trente-deux virgule trente-neuf pourcent 32,39% (23/71 patients) pour les 6 à 12. Enfin, 23,81% (5/21) pour les 12 ans et plus.

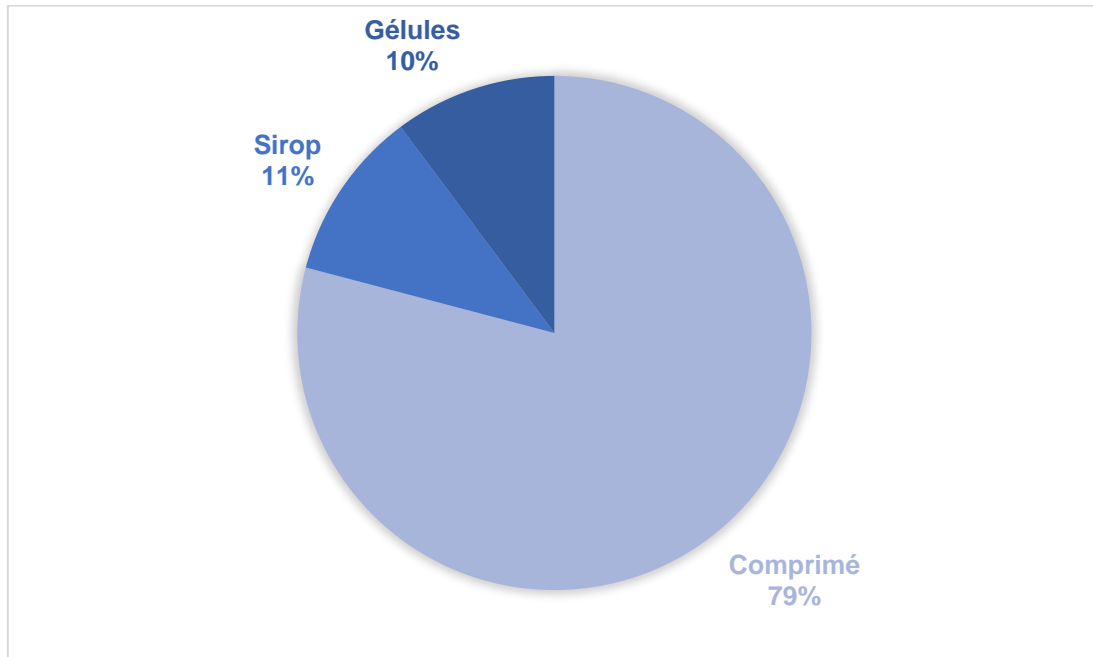
Figure 9 – Prescription en première intention selon l'indication et l'âge



b) Formes galéniques

L'introduction était progressive dans 92,3% des cas (144 patients). Les formes galéniques prescrites étaient principalement les comprimés sécables (79,1%), puis en sirops (10,7%) et gélules (10,2%). Figure 10

Figure 10 – Répartition des formulations galéniques prescrites



c) Posologies

Les doses médianes initiales, finales et maximales étaient respectivement de 2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$, 3,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ et 5,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$.

Tableau 5 – Modalités de prescription

	Nombre / Médiane	% / Q1Q3	
Introduction progressive	144/156	92,3	
Galéniques			
Comprimé	148/187	79,1	
Sirop	20/187	10,7	
Gélules	19/187	10,2	
Prescription 1re intension			
Général	84/194	43,3	
Trouble du comportement	69/145	47,59	
Agitation	47/105	44,76	
Impulsivité	26/41	63,41	
Agressivité	23/63	36,51	
Trouble du sommeil	37/86	43,02	
Trouble de l'attention	23/48	47,92	
Dystonies	2/15	13,33	
Autres mouvements anormaux	8/16	50	
Troubles digestifs	1/4	25	
Éléments pédopsychiatriques	2/6	33,33	
Autres	9/13	69,23	
Âge début traitement	5,0	4,0 ; 8,0	
Posologies			Min ; Max
Dose initiale	37,5	37,5 ; 75,0	5,0 ; 600
selon le poids (µg/kg)	2,1	1,4 ; 3,8	
Dose maximale	150	90 ; 273,8	7,5 ; 1650
selon le poids(µg/kg)	5,6	3,7 ; 9,8	
Dose finale	116,3	75 ; 225	7,5 ; 1575
selon le poids(µg/kg)	3,6	2,1 ; 7,1	

d) Dose maximale

Nous avons choisi d'analyser la prescription d'une dose maximale supérieure à 200 µg, car cela correspond à une dose équivalente à 4 µg/kg pour un enfant de 50 kg, qui est une dose maximale recommandée. Trente-sept virgule trente et un pourcent 37,31% des patients ont reçu une dose maximale supérieure à 200 µg (75/201

patients). Avec la notion qu'il existait des données manquantes sur la dose maximale et des données se chevauchant pour un patient qui pouvait avoir prescrit une dose supérieure à 200 µg pour plusieurs indications différentes.

Les doses maximales supérieures à 200 µg/jour étaient prescrites pour les indications liées aux troubles du comportement à 37,77% (57 patients) avec 46 patients (39,66%) pour l'agitation, 17 patients (39,53%) pour l'impulsivité, et 24 patients (36,36%) pour l'agressivité. Pour les troubles de l'attention, 16 patients avaient une dose maximale supérieure à 200µg (33,33%) et 36 patients pour les troubles du sommeil (37,89%). Concernant les autres indications, les doses maximales supérieures à 200 µg/j étaient prescrites chez 7 patients (46,67%) pour les dystonies, 6 patients (40%) pour les autres mouvements anormaux, 2 patients (50%) chacun pour les troubles digestifs et les éléments pédopsychiatriques et 8 patients (61,54%) pour les prescriptions autres.

Tableau 6, figure 11.

Enfin, la prescription de doses maximales supérieures à 200 µg/jour était en fonction de la sévérité du TDI : 30,30% des patients sans TDI, 36,46% des patients avec un TDI léger/modéré et 49,09% des patients avec un TDI sévère et/ou un polyhandicap.

Tableau 6, figure 12.

Tableau 6 – Dose maximale > 200 µg/j selon l'indication et le niveau du TDI

	Nombre	%
INDICATIONS		
Comportement	57/155	36,77
Agitation	46/116	39,66
Impulsivité	17/43	39,53
Agressivité	24/66	36,36
Trouble du sommeil	36/95	37,89
Trouble de l'attention	16/48	33,33
Autres indications		
Dystonies	7/15	46,67
Autres mouvements anormaux	6/15	40
Troubles digestifs	2/4	50
Éléments pédopsychiatriques	2/4	50
Autres	8/13	61,54
NIVEAU TDI		
Absence	10/33	30,30
Léger/modéré	35/96	36,46
Sévère/polyhandicap	27/55	49,09

Figure 11 – Prescription >200 µg/jour selon l'indication

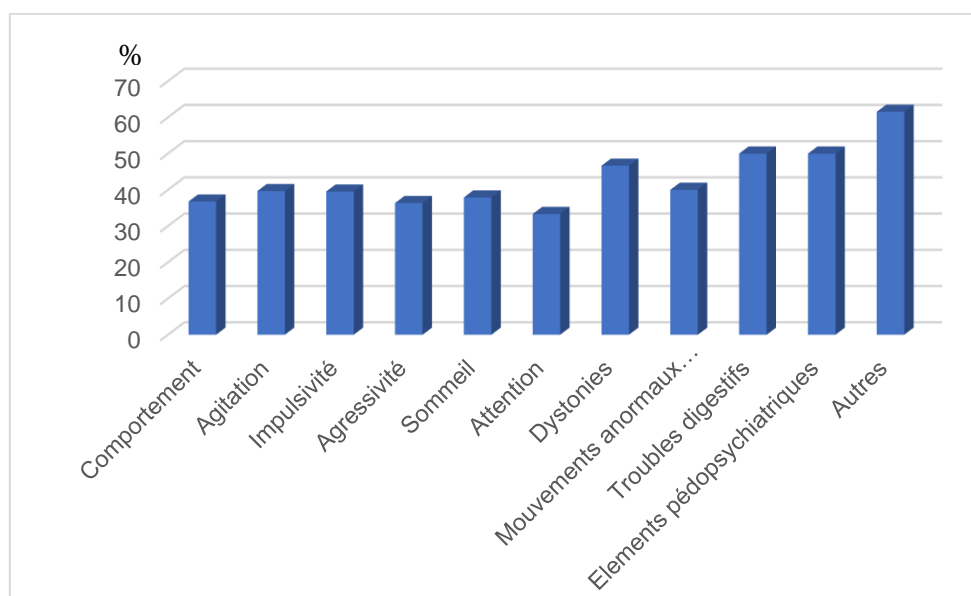
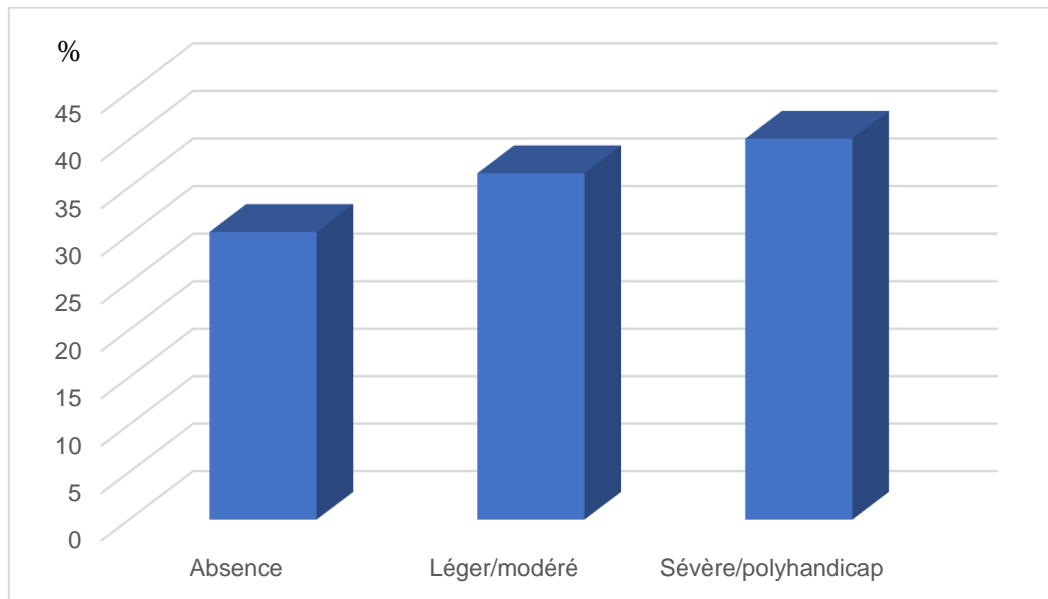


Figure 12 – Prescription >200 µg/jour selon le niveau de TDI



II. Efficacité de la clonidine dans la population étudiée

Les analyses statistiques concernant les indications, comparaient la présence par rapport à l'absence de l'indication.

L'efficacité globale du traitement a été rapportée chez 170 patients (86,3%). Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité selon les caractéristiques de la population (sexe, âge, étiologie et niveau du TDI).

Il y avait une différence significative d'efficacité pour un traitement prescrit pour le sommeil (91,67%) par rapport à l'absence de prescription pour le sommeil (85,42%) avec $p = 0,032$.

La durée médiane du traitement était de 41 mois, avec une durée minimale de zéro mois et maximale de 139 mois. En cas de prescription pour le sommeil la durée du traitement était significativement plus élevée qu'en son absence avec des durées respectivement de 55 mois et 33,5 mois ($p = 0,0001$).

Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité ni de durée de traitement pour les troubles du comportement et trouble de l'attention.

Les indications « autres » de prescription étaient comparées entre elles. Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité ni de durée de traitement entre ces catégories de prescription.

Le tableau 7 résume les analyses statistiques comparatives sur l'efficacité, les effets indésirables (EI), les doses et la durée du traitement, les résultats significatifs sont surlignés en jaune.

Tableau 7 – Analyses statistiques comparatives

	Efficacité (%)	p	EI (%)	p	Dose initiale (µg/kg)	p	Dose maximale (µg/kg)	p	Dose finale (µg/kg)	p	Durée traitement (mois)	p
SEXE		0,220										
Garçon	84,21		/		/		/		/		/	
Fille	90,63		/		/		/		/		/	
AGE (ans)		0,870		0,073		0,0003		<0,0001		0,010		
≤6	87,1		51,04		2,59 [1,70 ; 4,31]		7,12 [4,5 ; 11 ;17]		4,31 [2,23 ; 7,48]		/	
6 à 12	84,13		37,78		1,73 [1,34 ; 3,00]		4,88 [2,95 ; 9,11]		2,97 [2,11 ; 5,87]		/	
≥12	85		33,33		1,42 [1,16 ; 2,13]		2,83 [2,07 ; 3,85]		2,05 [1,46 ; 3,66]		/	
ETIOLOGIE		0,940				0,094		0,018		0,020		
Inconnue	/		/		/		4,33 [2,50 ; 8,24]		4,92 [2,88 ; 8,18]		/	
Acquise	88,57		/		2,88 [1,70 ; 4,89]		7,51 [4,86 ; 10,72]		3,85 [2,05 ; 7,45]		/	
Génétique	86,32		/		1,97 [1,42 ; 3,52]		5,77 [3,85 ; 11,17]		3,07 [2,02 ; 4,33]		/	
NIVEAU TDI		0,680		0,360								
Absence	86,84		41,18		/		/		/		/	
Légère / modérée	86,96		35,35		/		/		/		/	
Sévère / polyhandicap	91,67		47,17		/		/		/		/	
INDICATIONS												
Comportement	86,49 vs 85,42	0,850	42,04 vs 39,58	0,760	2,08 [1,42 ; 3,52] vs 2,21 [1,27 ; 3,80]	0,84	5,00 [3,57 ; 8,33] vs 8,69 [4,79 ; 16,94]	0,0006	3,23 [2,05 ; 5,23] vs 4,90 [2,78 ; 10,36]	0,002	38 [23 ; 75] vs 52 [23 ; 67]	0,21
Attention	93,18 vs 84,87	0,150	53,19 vs 37,97	0,063	1,79 [1,34 ; 3,63] vs 2,24 [1,47 ; 3,75]	0,35	4,96 [4,02 ; 7,52] vs 6,35 [1,47 ; 3,75]	0,24	2,83 [2,08 ; 4,84] vs 3,58 [2,16 ; 7,46]	0,350	43 [34 ; 72] vs 41,5 [21 ; 67]	0,178
Sommeil	91,67 vs 85,42	0,032	38,14 vs 44,95	0,320	1,97 [1,34 ; 3,52] vs 2,27 [1,53 ; 3,80]	0,3	5,77 [3,81 ; 9,93] vs 5,49 [3,36 ; 8,70]	0,52	3,41 [2,22 ; 5,23] vs 3,99 [2,08 ; 7,50]	0,430	55 [33 ; 80] vs 33,5 [15 ; 54]	0,0001
Autres		0,150		0,930		/		/		/		0,26
Dystonies	100		40		5,11 [2,69 ; 9,38]		14,06 [8,43 ; 20,63]		7,50 [4,75 ; 14,55]		57 [49 ; 78,5]	
Autres mouvements anormaux	80		56,25		1,82 [1,14 ; 4,72]		8,94 [5,0 ; 20,62]		3,66 [1,88 ; 11,46]		54 [28 ; 94]	
Troubles digestifs	100		50		1,36 [1,16 ; 1,56]		12,08 [4,97 ; 23,97]		6,63 [3,13 ; 11,67]		33 [12 ; 69]	
Éléments pédopsychiatrique	80		50		1,44 [1,34 ; 2,94]		5,23 [3,40 ; 8,95]		4,67 [2,82 ; 4,89]		44 [15 ; 68]	
Autres	100		45,45		2,21 [1,29 ; 3,75]		7,06 [5,35 ; 11,51]		4,38 [2,88 ; 7,03]		33 [0 ; 72]	
EFFET INDESIRABLE										0,440		0,62
Absent	/		/		/		/		3,86 [2,36 ; 7,03]		42,5 [25 ; 67]	
Présent	/		/		/		/		3,21 [2,05 ; 7,11]		47,7 [27 ; 77]	

III. Tolérance du traitement dans la population étudiée

Tableau 8 – Tolérance du traitement

	Nombre / médiane	% / Q1Q3
Échappement	14/157	8,9
Durée avant échappement (mois)	30	12 ; 36
Aggravation sous traitement	2/206	2
Durée du traitement (mois)	41	24 ; 69
Effets indésirables	86/207	41,7
Sédation	68/81	84
Autres	13/81	16
Dose médiane à EI (µg) selon le poids (µg/kg)	112,5 4,7	75 ; 187,5 2,3 ; 7,5
Cause arrêt traitement		
Effet indésirable		21,5
Inefficacité / Efficacité insuffisante		38
Traitement n'est plus nécessaire		38
Aggravation sous traitement		2,5

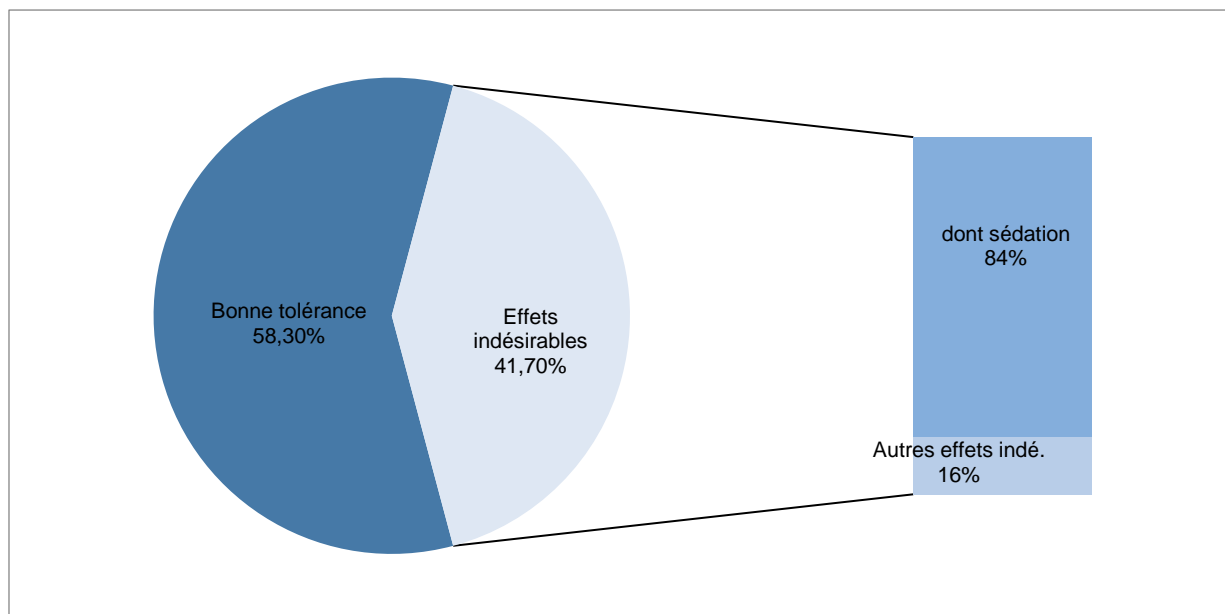
Le tableau 8 et les figures 13 et 14 résument les informations concernant la tolérance du traitement.

Quatorze patients (8,9%) ont présenté un échappement au traitement, avec une durée médiane avant échappement de 30 mois.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 86 patients (41,7%), ayant motivé un arrêt du traitement pour 44,7% d'entre eux. Les symptômes décrits étaient une sédation pour 68 patients (84%), pour les 13 autres patients (16%) étaient rapportés

d'autres symptômes tels que : hypotension, constipation, bradycardie, irritabilité, hypothermie, hallucination et paresthésies. L'apparition des effets indésirables était observée pour une dose médiane de 112,5 µg (4,7 µg/kg) avec une plage allant de 18,8 µg à 900 µg/jour.

Figure 13 – Tolérance du traitement et répartition des effets indésirables



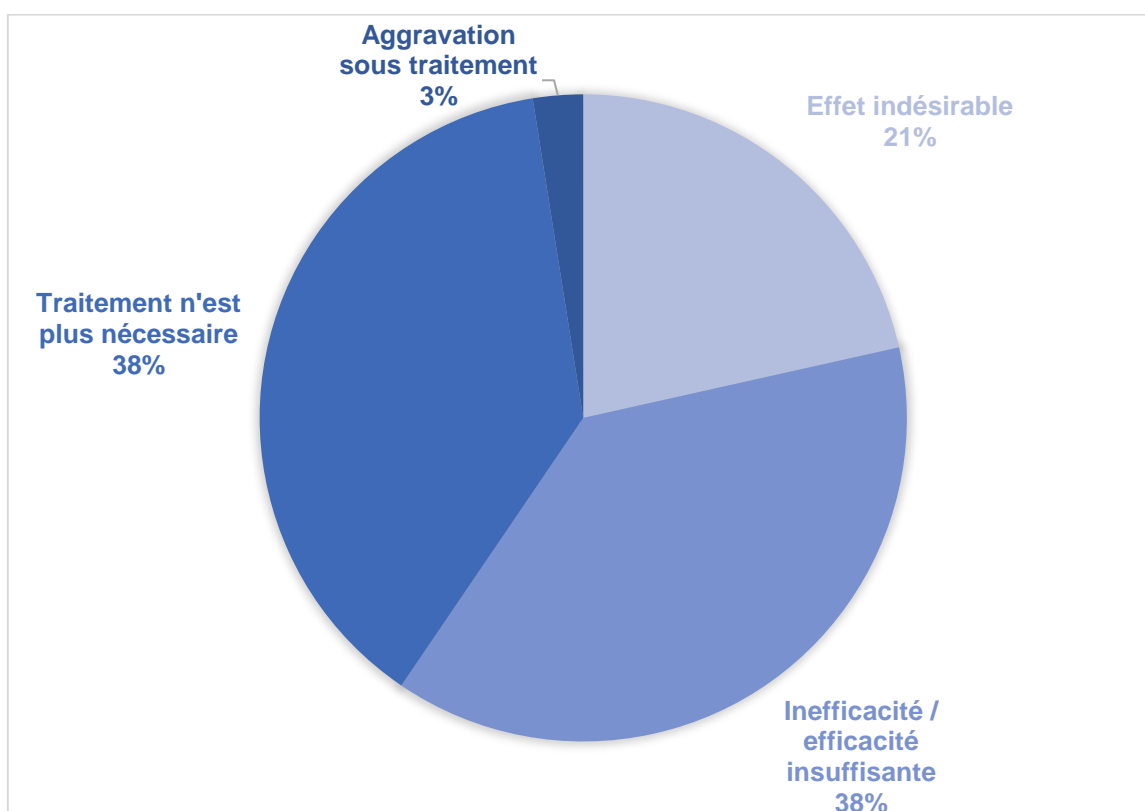
Il n'y avait pas de différence significative d'effets indésirables selon les caractéristiques de la population ni selon les indications.

Parmi les patients ayant eu un effet indésirable, 56,52% ont poursuivi l'augmentation du traitement malgré la survenue de ces effets (la dose maximale s'est révélée supérieure à la dose déclarative de l'apparition des effets indésirables).

Il n'y avait pas non plus de différence significative sur la durée du traitement selon la présence ou non d'un effet indésirable ($p = 0,62$) avec respectivement une durée médiane de 47,5 mois et 42,5 mois.

Les causes d'arrêt du traitement incluaient les effets indésirables (21,5%), l'inefficacité ou une efficacité insuffisante (38,0%), le traitement n'était plus nécessaire (38%), et, dans des cas plus rares, l'aggravation des symptômes sous traitement (2,5%).

Figure 14 – Causes d'arrêt du traitement



IV. Posologie dans la population étudiée

Les doses maximale et finale étaient significativement plus faibles en présence d'une indication de prescription pour le comportement. Avec une dose maximale médiane de 5,00 µg/kg en présence de l'indication comportement et 8,69 µg/kg en son absence ($p = 0,0006$). Et une dose finale médiane de 3,23 µg/kg en présence de l'indication comportement et 4,90 µg/kg en son absence ($p = 0,0021$).

Il existait une différence significative ($p = 0,0180$) de la dose maximale par kilogramme selon la cause de la pathologie neurologique avec une dose médiane maximale plus élevée chez les patients ayant une cause acquise (7,51 µg/kg) par rapport à la cause génétique (5,77 µg/kg) ou de cause inconnue (4,33 µg/kg).

Il existait également une différence significative ($p = 0,020$) de la dose finale par kilogramme selon la cause avec une dose médiane finale par kilogramme plus élevée chez les patients ayant une cause acquise ($4,92 \mu\text{g/kg}$) par rapport à la cause génétique ($3,85 \mu\text{g/kg}$) ou de cause inconnue ($3,07 \mu\text{g/kg}$).

La différence n'était pas significative pour la dose initiale selon l'étiologie ni pour les doses initiales, maximales et finales dans les indications sommeil et attention. Concernant les indications « autres » les tests statistiques n'ont pas pu être réalisés pour comparer les doses initiales, maximales et finales en raison du peu de nombre de patients.

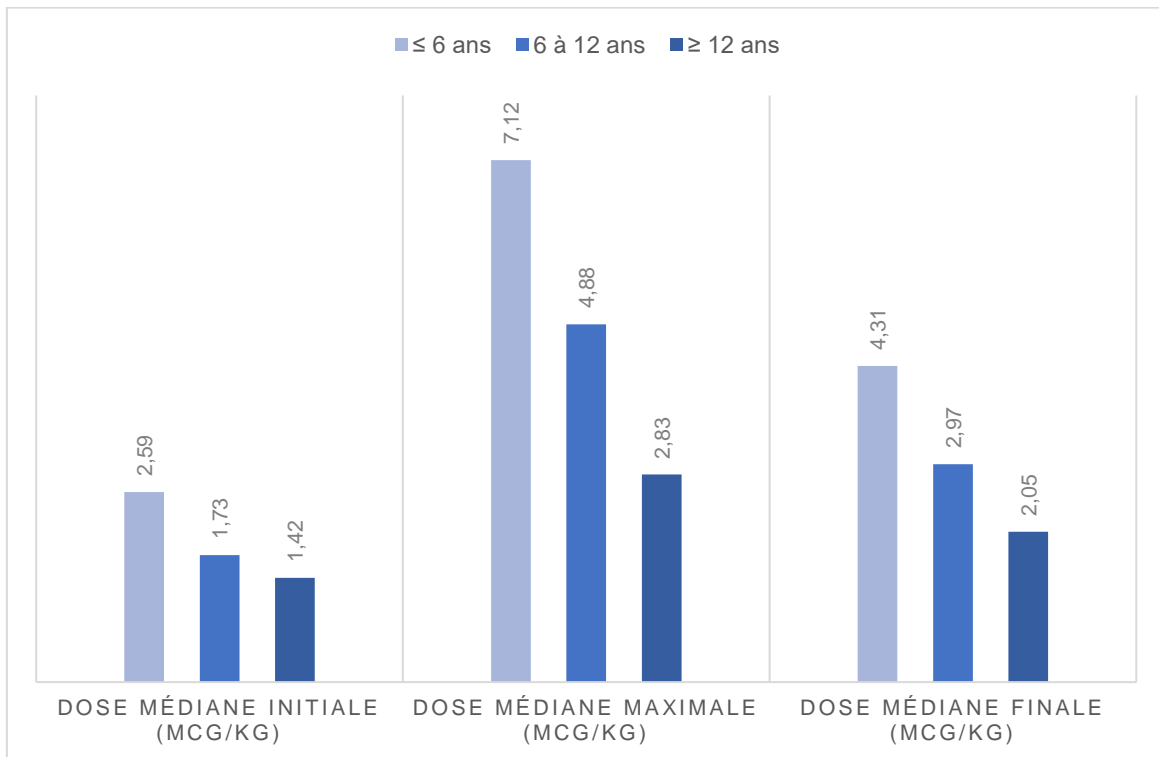
Concernant les posologies selon l'âge, il existait pour les trois doses initiale, maximale et finale, une différence significative selon l'âge avec des doses-kg plus élevées chez les enfants de 6 ans et moins. Tableau 9, figure 15.

Tableau 9 – Doses initiales, maximales et finales selon la classe d'âge

	6 ans et moins	6 à 12 ans	12 ans et plus	p
Dose médiane initiale ($\mu\text{g/kg}$)	2,59	1,73	1,42	<0,0001
Dose médiane maximale ($\mu\text{g/kg}$)	7,12	4,88	2,83	0,0003
Dose médiane finale ($\mu\text{g/kg}$)	4,31	2,97	2,05	0,01

Il n'y avait pas de différence significative de la dose finale par kilogramme ($p = 0,44$) selon la présence ou non d'un effet indésirable avec des doses finales médianes respectivement de $3,21 \mu\text{g/kg}$ et $3,86 \mu\text{g/kg}$.

Figure 15 – Doses initiales, maximales et finales selon la classe d'âge



DISCUSSION

I. Etat des lieux de la prescription de clonidine

L'objectif de notre travail était de réaliser un état des lieux de la prescription de la clonidine dans le service de Neuropédiatrie. Nous avons recueilli un échantillon de 232 prescriptions entre 2018 et 2022, ce qui, en termes d'effectif de population, a peu été réalisé dans les études précédentes sur la clonidine.

Malgré un certain nombre de données manquantes, ce travail permet de constater une efficacité et la bonne tolérance du traitement dans la vie réelle. En effet l'efficacité globale du traitement par clonidine est de 86,83% sans différence significative d'efficacité selon les caractéristiques de la population (sexe, âge, étiologie, niveau de TDI).

Il existait une différence significative des doses médianes maximales et finales entre la prescription de clonidine dans le cadre d'une pathologie neurologique d'origine génétique et acquise. Les doses étaient plus élevées en cas de pathologie d'origine acquise, alors que les doses initiales ne présentaient pas de différence.

La prescription initiale de clonidine ne diffère pas selon le profil du patient, cependant selon l'étiologie et la présentation clinique des doses supérieures peuvent être nécessaires notamment dans les pathologies d'origine acquise, où les symptômes majoritaires par rapport aux pathologies génétiques étaient l'impulsivité (29,27% vs 19,05%) les dystonies (60% vs 21,74%) les troubles digestifs (13,33% vs 8,7%), à noter qu'il n'a pas été réalisé de tests statistiques afin de comparer ces différences ni pour comparer les doses pour les indications autres (dystonies, troubles digestifs), du fait la faible proportion de patients dans chaque catégorie. Nous notons cependant que

les doses prescrites pour les dystonies semblent supérieures (dose maximale médiane 14,06 µg/kg et dose finale médiane 7,50 µg/kg), ainsi que celle pour les troubles digestifs (dose maximale médiane 12,08 µg/kg et dose finale médiane 6,63 µg/kg), ce qui pourrait expliquer la différence sur les doses entre les pathologies acquise et génétiques. A noter que pour les dystonies, dans l'étude Sayer en 2017 il n'a pas été rapporté de dose médiane, la dose maximale était en revanche de 75 µg/kg/jour (23).

La clonidine est un traitement bien toléré avec un taux d'effet indésirable de 41,7%. Le signe le plus rapporté était la sédation à 84%, les autres effets indésirables étaient : hypotension, bradycardie, constipation, irritabilité, hallucination, hypothermie, paresthésies. Comme cité précédemment l'hypotension la bradycardie et l'hypothermie sont les effets les plus fréquemment décrits dans la littérature (12).

La dose médiane entraînant un effet indésirable chez nos patients était de 4,7 µg/kg/jour et la dose moyenne était de 6,5 +/- 7,5 µg/kg/jour.

Seuls 44,7% ont arrêté le traitement du fait de la survenue d'effets secondaires. Par ailleurs, il n'existait pas de différence significative sur la durée du traitement selon la présence ou non d'un effet indésirable. En effet les effets indésirables de la clonidine sont parfois transitoires ou non invalidant permettant la poursuite du traitement, ce qui a été confirmé dans l'étude de Tomoya Hirota et all qui a étudié les effets des agonistes alpha-2 versus placebo. Les agonistes, induisaient plus d'effet indésirable de type fatigue, sédation, somnolence, hypotension, bradycardie. Cependant il n'y avait pas de différence significative d'arrêt de traitement secondaire à une mauvaise tolérance du traitement, ce qui est concordant avec nos résultats (12).

Pour certains patients de notre cohorte (56,52%) leur dose maximale atteinte était supérieure à la dose à effet indésirable, ainsi la présence d'un effet indésirable à une certaine dose n'empêchait pas la croissance progressive des posologies.

Particularité de la population étudiée :

La population des enfants de moins de 6 ans était plus représentée (49,5%), avec des doses initiales, maximales et finales significativement plus élevées dans cette population.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que la prescription en comprimé, qui est la formulation galénique la plus fréquemment prescrite (79,1%), est plus accessible mais ne permet pas, à cet âge-là, d'adapter le traitement de façon progressive et fine. En effet les comprimés de clonidine disponibles en France sont des comprimés de 150 µg sécables jusqu'en quart de comprimé soit 37,5 µg. Les formulations en gélules et sirop sont plus adaptés à ces âges, mais demandent une prescription sous forme de préparation magistrale parfois plus difficile à obtenir en pharmacie de ville.

II. Pertinence des indications dans la population étudiée

1. Trouble du sommeil

La clonidine était prescrite pour le sommeil chez 44,4% des patients. Indication pour laquelle elle était significativement plus efficace (91,67%) par rapport aux autres indications. La durée du traitement était significativement plus longue dans cette indication. Il a été montré que la clonidine diminue le temps d'endormissement (13).

Actuellement, la mélatonine est le traitement prescrit en première ligne pour les troubles du sommeil de l'enfant et a l'AMM en France avec la forme à libération prolongée Slenyto® pour les indications suivantes :

- Le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou des troubles neurogénétiques avec une sécrétion diurne atypique de mélatonine et/ou des

réveils nocturnes, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. (Vidal)

- Le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans, présentant un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. (Vidal)

Dans l'étude Australienne réalisée par Heussler (43), la mélatonine était le traitement de première ligne des troubles de sommeil de type difficulté d'endormissement, que ce soit pour des enfants avec un développement normal ou des enfant présentant des troubles neuropsychiatriques (TSA, TDAH, retard de développement, trouble du comportement), avec 89,1% de prescription. Pour ces troubles, la clonidine était prescrit dans 48% des cas et les antihistaminiques dans 29% des cas.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu analyser les critères d'amélioration du sommeil (latence d'endormissement, réveils nocturnes, temps de sommeil total). Il serait ainsi intéressant de reprendre cette sous population pour déterminer si la décision de prescription se faisait suite à un échec du traitement par mélatonine, des difficultés d'endormissement au premier plan et déterminer les co-prescriptions chez ces patients. De même une étude comparant l'efficacité de la mélatonine à libération immédiate vs libération prolongée vs clonidine permettrait d'ajuster les indications de prescriptions.

2. Comportement et attention

Il existe une forte prescription de traitements psychotropes hors AMM chez l'enfant, selon les études, à hauteur de 28% de médicaments ayant une action sur le système nerveux central (SNC) sont prescrit chez les enfants (44). En particulier chez les enfants présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) associé, ce qui est le cas

chez 16,7% des patients ayant un TDI. Les troubles du comportements présents chez les enfants présentant un TDI associé ou non à un TSA sont nombreux : l'agitation, l'hyperactivité, les crises clastiques avec intolérance à la frustration, l'hétéro et/ou auto-agressivité, l'anxiété.

La prévalence d'utilisation de traitements psychotropes chez les enfants présentant un TDI est de 9,6%. Les médicaments les plus utilisés étant les psychostimulants (3 fois plus qu'en population générale), la clonidine (9 fois plus qu'en population générale) et les neuroleptiques (11 fois plus qu'en population générale). La clonidine est plus particulièrement employée dans les troubles du comportement de type « self-absorbed » (terme non codifié en traduction française) et les comportements perturbateurs, et est souvent associée à un traitement neuroleptique (45).

Dans notre population, on retrouvait également une polythérapie pour 70,9% des patients à l'initiation : mélatonine, antiépileptique, neuroleptique, benzodiazépine, hydroxyzine, alimémazine méthylphénidate.

Pour les patients avec troubles du comportement (agitation, impulsivité et agressivité), nous avons retrouvé une efficacité de 86,49% dans cette indication sans différence significative d'efficacité de la clonidine par rapport aux autres indications. Les doses maximales et finales étaient significativement plus faibles dans cette indication, alors que la dose initiale n'était pas différente. Il est possible de mettre cette différence en lien avec l'apparition d'effet indésirable du type somnolence.

Dans notre étude, la dose médiane initiale de la clonidine prescrite pour les troubles du comportement était de 2,08 µg/kg/jour avec une dose médiane finale de 3,23 µg/kg/jour. Ces résultats correspondent à ce qui est recommandé dans la littérature, soit 2 à 4 µg/kg/jour (46). Cependant une autre étude a montré une efficacité dose-dépendante de la clonidine entre 4 – 6 – 8 µg/kg/jour (18).

Nous avons également étudié plus particulièrement les troubles de l'attention, l'efficacité du traitement était de 87,5% spécifiquement dans cette indication.

Il existait des effets indésirables chez 53,19% des patients versus 38% dans les autres indications, cette différence n'était cependant pas statistiquement significative ($p = 0,063$).

Nous avons choisi le symptôme trouble de l'attention et non TDAH, car le diagnostic de TDAH n'était pas systématiquement posé dans les courriers, notamment chez les patients de moins de 6 ans (soit la moitié des patients). Il en découle un biais de sélection par rapport à l'indication « trouble de l'attention » qui est subjectif sans critère défini.

Les troubles de l'attention isolés (en dehors du TDAH) ne sont, à notre connaissance, pas évalués dans la littérature.

Une étude de 2000 comparait le méthylphénidate, la clonidine et la combinaison des deux dans le TDAH comorbide d'un trouble opposition/provocation ou d'un trouble des conduites chez des enfants de 6 à 16 ans (47). Il s'agissait d'une étude randomisée en aveugle sur 3 mois comprenant 8 patients dans chaque groupe. Ils retrouvaient une amélioration significative des symptômes d'inattention, d'impulsivité, d'opposition et du trouble des conduites dans les trois groupes. L'étude suggérait ainsi la sécurité et l'efficacité de la clonidine seule ou en combinaison avec le méthylphénidate dans le traitement du TDAH avec opposition/provocation ou trouble des conduites associé. Une méta-analyse de 2017 (48) sur les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques du TDAH suggérait que les médicaments non psychostimulants dont la clonidine pourraient être considérés en seconde intention après un échec d'un traitement psychostimulant. Ils retrouvaient également une efficacité de la

combinaison d'un traitement psychostimulant comme le méthylphénidate et non psychostimulant comme la clonidine, cependant le niveau de preuve était faible et ils préconisaient des études complémentaires afin d'évaluer la sécurité de cette association.

Ainsi dans le traitement des troubles du comportement et de l'attention, la clonidine semble efficace mais sa prescription est limitée par la présence d'effets indésirables, notamment la somnolence. Par ailleurs nous avons dans cette étude des chevauchements en termes d'indication de prescription et en termes de co-prescription, ceci limitant l'interprétation des résultats. Enfin comme précisé précédemment, l'indication trouble de l'attention, n'était ici pas déficit selon des critères précis donc peu reproductible. Il serait intéressant de pouvoir évaluer l'efficacité et la tolérance de la clonidine dans une seule population de prescription définie avec ou sans traitement associé.

3. Mouvements anormaux : dystonies et tics

a) Mouvements anormaux

Dans notre cohorte, peu de patients ont reçu un traitement prescrit pour des mouvements anormaux. Sur l'ensemble de la cohorte, seulement 6,5 % des prescriptions concernaient les dystonies (15 patients) et 6,9 % d'autres mouvements anormaux (16 patients avec choréo-athétose, tics et syndrome de Gilles de la Tourette ou mouvement anormal non précisé).

L'efficacité dans ces indications était de 100% pour les dystonies et 80% pour les autres mouvements anormaux.

Dans notre recueil, nous avons exclus les patients pour lesquels la prescription de clonidine était ponctuelle dans le cadre de crises dystoniques ou d'un état de mal dystonique, puis arrêté par la suite.

Dans la littérature (23) nous retrouvons une dose initiale utilisée pour le traitement des dystonies de 1 µg/kg par jour à 2 µg/kg trois fois par jour, mais plus fréquemment 1 µg/kg trois fois par jour. La posologie optimale était en moyenne obtenue en 9,5 mois. La dose moyenne quotidienne était de 20 µg/kg/jour, avec un maximum à 75 µg/kg/jour en une à 8 prises par jour. La clonidine était efficace dans 83% des cas, les critères d'efficacité étaient la tolérance de la position assise, l'amélioration du sommeil, la réduction de la douleur, l'amélioration du tonus et des mouvements involontaires. L'efficacité était à 63% maintenue après 6 mois de traitement. Il était rapporté 50% d'effet indésirable, principalement la somnolence. Il y avait 25% d'arrêt du traitement dû aux effets indésirable et/ou à l'inefficacité du traitement.

Dans notre cohorte la dose médiane initiale était de 5,11 µg/kg/jour soit plus élevée que celle de la littérature. Cependant la dose maximale était de 51,72 µg/kg/jour (avec une dose médiane maximale de 14,06 µg/kg/jour) soit plus faible que dans la littérature, la dose médiane finale était de 7,40 µg/kg/jour.

Le tableau 9 compare les modalités de prescription de clonidine entre des études de cas de la littérature et notre étude.

Tableau 9 – Résumé d'études de cas de la littérature (49) en comparaison à nos résultats

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Notre étude
Âge	9 ans	11 ans	7 ans	14 ans	14 ans	-
Étiologie	Paralysie cérébrale, prématurité	Neurodégénérescence par déficit en pantothénate kinase	Choréo-athétose, polyhandicap étiologie inconnue	Encéphalopathie épileptique GNAO1	Paralysie cérébrale	Encéphalopathie acquise ou génétique, encéphalite, paralysie cérébrale, CLN2
Symptômes	État de mal dystonique	Dystonie généralisée sévère prolongée	Mouvements anormaux sévères	Crise dystonique et choréo-athétose sévère	État de mal dystonique	Dystonies
Voie	Iv puis patch	Entérale (gastrostomie)	-	Iv puis entérale (SNG)	Iv puis entérale (jéjunostomie)	Per os
Dose max	9 µg/kg/h (iv) 900 µg/7j (patch)	2,1 µg/kg/h	3,9 µg/kg/h	3,5 µg/kg/h	2,7 µg/kg/h	51,72 µg/kg/j (~2,1 µg/kg/h)

b) Tics et syndrome de Gilles de la Tourette

Parmi les autres mouvements anormaux de notre cohorte figuraient les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette. Cependant, très peu de patients concernaient cette catégorie.

Selon la société européenne pour l'étude du syndrome de Gilles de la Tourette (ESSTS), il convient de traiter le syndrome de Gilles de la Tourette associé à un TDAH en première intention par la clonidine ou la guanfacine pour des tics légers à modérés (24). Les recommandations d'instances Canadiennes (50) et Chinoises (51) proposent uniquement la clonidine en première intention en patch dosé à 1 mg/semaine initialement puis 1 à 2 mg/semaine à dose thérapeutique.

Une étude menée sur des enfants présentant un syndrome de Gilles de la Tourette et un TDAH comorbide (28) fait état de l'administration de la clonidine sous forme de patch transdermique à des doses de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et placebo pendant 8

semaines, avec un changement de patch tous les 7 jours. L'étude a mis en évidence une corrélation entre la dose de clonidine administrée et l'amélioration des scores de tics moteurs, ainsi qu'une amélioration des scores de tics vocaux avec la durée du traitement.

Ainsi la clonidine semble être un traitement adapté, efficace et bien toléré, chez les enfants présentant des tics symptômes du syndrome de Gille de la Tourette en particulier lorsqu'il y a un TDAH associé, le traitement permettant d'agir à la fois sur les tics et sur les symptômes du TDAH. L'extension de l'autorisation du patch dans cette indication serait à évaluer.

4. Autres indications

Concernant les éléments pédopsychiatriques (troubles obsessionnels, anxiété, opposition/provocation, syndrome catatonique), l'efficacité du traitement était de 80% cependant l'effectif de cette population dans notre étude n'était pas suffisant (6 patients). Dans la littérature, il n'y a pas assez de preuve de l'efficacité de la clonidine dans le traitement de l'anxiété et il n'y pas d'études portant sur le trouble panique, les phobies et le trouble d'anxiété social. D'autres études sont donc nécessaires pour recommander la clonidine dans ces indications (52).

La clonidine est peu étudiée dans la littérature chez l'enfant polyhandicapé (pas d'article retrouvé). Cette population était moyennement représentée (55 patients) mais la clonidine semblerait efficace dans cette population, avec une efficacité de 91,67%. Des études dans cette population pourraient être intéressantes pour analyser de façon plus spécifique dans quelles indications la clonidine aurait un intérêt. Dans notre étude, certaines indications étaient plus spécifiques de l'enfant polyhandicapé comme les vomissements, la douleur et le confort, indications qui sont peu étudiées dans la littérature.

III. Modalités de prescriptions dans la population étudiée

Une difficulté représentée par ce traitement est la disponibilité des formulations galéniques, en effet en France la clonidine existe sous forme de comprimé de 150 µg ce qui peut entraîner des difficultés à un ajustement fin du traitement en particulier chez les enfants plus jeunes. En effet, la prescription était, dans notre cohorte, en comprimé à 79,1%, et dans une moindre proportion en préparation magistrale sirop à 10,7% ou gélule à 10,2%. Il existe dans d'autres pays des formulations moins dosées à 100 µg. Une perspective serait de tenter d'élaborer des formulations galéniques plus adapté à l'enfant, soit des comprimés moins dosées, une formulation sirop plus facilement accessible, ou bien d'étendre l'utilisation de la formulation en patch transdermique (actuellement disponible avec autorisation d'accès compassionnel) qui a montré un meilleur profil de tolérance, en prenant en compte les limites que pose la peau des enfants qui est plus perméables aux substances.

CONCLUSION

Malgré les limites inhérentes à une étude rétrospective, nous avons pu démontrer, que la clonidine semblait un traitement efficace dans la population pédiatrique en particulier dans les troubles du sommeil, avec un bon profil de tolérance.

Elle se présente comme une option pertinente, notamment chez les enfants de moins de 6 ans, chez qui elle a été prescrite majoritairement en première intention, en l'absence d'alternative thérapeutique disponible actuellement, du fait du manque de médicament bénéficiant d'une l'AMM pour les patients de cet âge. Concernant les troubles du comportement et de l'attention, la prescription de la clonidine est limitée par la présence d'effets indésirables plus notables dans ces indications.

REFERENCES

1. van ZWIETEN PA. PHARMACOLOGY OF CENTRALLY ACTING HYPOTENSIVE DRUGS.
2. Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. *Anesth Prog.* 2015;62(1):31-8.
3. Clonidine - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 13 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/clonidine>
4. Goyal S, Sharma A, Goswami D, Kothari N, Goyal A, Vyas V, et al. Clonidine and Morphine as Adjuvants for Caudal Anaesthesia in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* août 2020;48(4):265-72.
5. Fabre V, Adrien J, Bonnavion P, Hamon M. [Sleep and wakefulness regulation: molecular players]. *Bull Acad Natl Med.* oct 2011;195(7):1551-65; discussion 1565.
6. French IT, Muthusamy KA. A Review of Sleep and Its Disorders in Patients with Parkinson's Disease in Relation to Various Brain Structures. *Front Aging Neurosci.* 23 mai 2016;8:114.
7. Gandhi K, Heitz JW, Viscusi ER. CHAPTER 61 - TREATMENT OF PAIN. In: Waldman SA, Terzic A, Egan LJ, Elghozi JL, Jahangir A, Kane GC, et al., éditeurs. *Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009 [cité 13 mai 2025]. p. 883-93. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416032915500652>
8. Yasaei R, Saadabadi A. Clonidine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 9 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124/>
9. Basker S, Singh G, Jacob R. Clonidine In Paediatrics – A Review. *Indian J Anaesth.* juin 2009;53(3):270-80.
10. Manzon L, Nappe TM, DelMaestro C, Maguire NJ. Clonidine Toxicity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 4 mai 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459374/>
11. Amico K, Cabrera R, Ganti L. Outcomes following clonidine ingestions in children: an analysis of poison control center data. *Int J Emerg Med.* 4 juill 2019;12:14.
12. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 Agonists for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youth: A Systematic Review and Meta-Analysis of Monotherapy and Add-On Trials to Stimulant Therapy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1 févr 2014;53(2):153-73.

13. Jang YJ, Choi H, Han TS, Sung D, Woo JY, Kim TH, et al. Effectiveness of Clonidine in Child and Adolescent Sleep Disorders. *Psychiatry Investig.* sept 2022;19(9):738-47.
14. Macdougall AI, Addis GJ, Mackay N, Dymock IW, Turpie AGG, Ballingall DLK, et al. Treatment of Hypertension with Clonidine. *Br Med J.* 22 août 1970;3(5720):440-2.
15. Mehta JL, Lopez LM. Rebound Hypertension Following Abrupt Cessation of Clonidine and Metoprolol: Treatment With Labetalol. *Archives of Internal Medicine.* 1 févr 1987;147(2):389-90.
16. Reid JL, Dargie HJ, Davies DS, Wing LMH, Hamilton CA, Dollery CT. CLONIDINE WITHDRAWAL IN HYPERTENSION: Changes in Blood-pressure and Plasma and Urinary Noradrenaline. *The Lancet.* 4 juin 1977;309(8023):1171-4.
17. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics.* oct 2020;51(05):315-35.
18. Agarwal V, Sitholey P, Kumar S, Prasad M. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Clonidine in Hyperactive Children With Mental Retardation. *Mental Retardation.* août 2001;39(4):259-67.
19. Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep Problems in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Prevalence and the Effect on the Child and Family. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 1 avr 2008;162(4):336-42.
20. Wilens TE, Biederman J, Spencer T. Clonidine for Sleep Disturbances Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1 mars 1994;33(3):424-6.
21. Object object. Safety, Tolerability and Efficacy of Drugs for Treating Behavioural Insomnia in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review with Methodological Quality Assessment. [cité 22 avr 2025]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/81677306?utm_source=linkout
22. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Movement Disorders.* 2013;28(7):863-73.
23. Sayer C, Lumsden DE, Kaminska M, Lin JP. Clonidine use in the outpatient management of severe secondary dystonia. *European Journal of Paediatric Neurology.* juill 2017;21(4):621-6.
24. Roessner V, Eichele H, Stern JS, Skov L, Rizzo R, Debes NM, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022;31(3):425-41.

25. Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH. Systematic review: Pharmacological treatment of tic disorders – Efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. juill 2013;37(6):1162-71.
26. Singer HS. Tics and Tourette Syndrome. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. août 2019;25(4):936.
27. Joo SW, Kim HW. Treatment of Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and/or Tourette's Disorder with Clonidine Extended Release. *Psychiatry Investig*. janv 2018;15(1):90-3.
28. Chen Y, Ke Z, Ouyang Y, Han Y, Liang D, Gao X, et al. Clonidine Patch for Tourette Syndrome With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig*. 25 avr 2024;21(4):387-95.
29. Barzegar M, Piri R, Naghavi-Behzad M, Ghasempour M. Clonidine Sedation Effects in Children During Electroencephalography.
30. ASHRAFI MR, MOHEBBI H, MOHAMADI M, AZIZI E, ZAMANI GR, TAVASOLI A, et al. Clonidine Versus Chloral Hydrate for Recording Sleep EEG in Children. *Iran J Child Neurol*. 2020;14(1):85-92.
31. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of Perioperative Systemic α_2 Agonists on... : *Anesthesiology*. [cité 23 avr 2025]; Disponible sur: https://journals.lww.com/anesthesiology/fulltext/2012/06000/effect_of_perioperative_systemic__2_agonists_on.24.aspx
32. West N, Christopher N, Stratton K, Görges M, Brown Z. Reducing preoperative anxiety with Child Life preparation prior to intravenous induction of anesthesia: A randomized controlled trial. *Pediatric Anesthesia*. 2020;30(2):168-80.
33. Keskes M, Amouri N, Ketata S, Derbel R, Charfi M, Zouche I, et al. The interest of intranasal clonidine in the prevention of perioperative children's anxiety: a prospective randomized trial. *Pan Afr Med J*. 25 sept 2023;46:37.
34. Grottke O, Müller J, Dietrich PJ, Krause TH, Wappler F. Vergleich der Prämedikationsqualität unterschiedlicher Clonidinkonzentrationen und Midazolam im Rahmen einer TCI bei orthopädischen Schulteroperationen. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*. 10 déc 2003;38:772-80.
35. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Asano M, Obara H. Oral clonidine premedication reduces vomiting in children after strabismus surgery. *Can J Anaesth*. 1 nov 1995;42(11):977-81.
36. Gauda EB, Chavez-Valdez R, Northington FJ, Lee CK, Rudek MA, Guglieri-Lopez B, et al. Clonidine for sedation in infants during therapeutic hypothermia with neonatal encephalopathy: pilot study. *J Perinatol*. mars 2022;42(3):319-27.
37. Alao A, Selvarajah J, Razi S. The Use of Clonidine in the Treatment of Nightmares among Patients with Co-Morbid PTSD and Traumatic Brain Injury. *Int*

- J Psychiatry Med. 1 août 2012;44(2):165-9.
38. Marchi M, Grenzi P, Boks MP. Clonidine for post-traumatic stress disorder: a systematic review of the current evidence. *Eur J Psychotraumatol.* 15(1):2366049.
 39. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal. *Lancet.* 20 juin 2020;395(10241):1938-48.
 40. Gold MarkS, Redmond DE, Kleber HerbertD. CLONIDINE BLOCKS ACUTE OPIATE-WITHDRAWAL SYMPTOMS. *The Lancet.* 16 sept 1978;312(8090):599-602.
 41. Saito J, Hanawa T, Matsumoto T, Yoshikawa N, Harada T, Iwahashi K, et al. Stability of clonidine hydrochloride in an oral powder form compounded for pediatric patients in Japan. *J Pharm Health Care Sci.* 1 sept 2021;7:31.
 42. Review of Guidelines on Clonidine for Various Indications: Rapid Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 [cité 1 mai 2025]. (CADTH Health Technology Review). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK607348/>
 43. Heussler H, Chan P, Price AMH, Waters K, Davey MJ, Hiscock H. Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: An Australian Paediatric Research Network survey. *Sleep Medicine.* 1 févr 2013;14(2):189-94.
 44. Tobi H, Scheers T, Netjes KA, Mulder EJ, de Bildt A, Minderaa RB. Drug utilisation by children and adolescents with mental retardation: a population study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 juin 2005;61(4):297-302.
 45. De Bildt A, Mulder EJ, Scheers T, Minderaa RB, Tobi H. Pervasive Developmental Disorder, Behavior Problems, and Psychotropic Drug Use in Children and Adolescents With Mental Retardation. *Pediatrics.* 1 déc 2006;118(6):e1860-6.
 46. Spiller HA, Klein-Schwartz W, Colvin JM, Villalobos D, Johnson PB, Anderson DL. Toxic clonidine ingestion in children. *The Journal of Pediatrics.* févr 2005;146(2):263-6.
 47. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A Pilot Study of Methyphenidate, Clonidine, or the Combination in ADHD Comorbid with Aggressive Oppositional Defiant or Conduct Disorder. *Clin Pediatr (Phila).* 1 janv 2000;39(1):15-25.
 48. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One.* 12 juill 2017;12(7):e0180355.
 49. Nakou V, Williamson K, Arichi T, Lumsden DE, Tomlin S, Kaminska M, et al. Safety and efficacy of high-dose enteral, intravenous, and transdermal clonidine

for the acute management of severe intractable childhood dystonia and status dystonicus: An illustrative case-series. *European Journal of Paediatric Neurology*. nov 2017;21(6):823-32.

50. Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders: Pharmacotherapy - Tamara Pringsheim, Asif Doja, Daniel Gorman, Duncan McKinlay, Lundy Day, Lori Billingham, Alan Carroll, Yves Dion, Sandra Luscombe, Thomas Steeves, Paul Sandor, 2012 [Internet]. [cité 4 mai 2025]. Disponible sur:
https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674371205700302?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
51. Liu ZS, Cui YH, Sun D, Lu Q, Jiang YW, Jiang L, et al. Current Status, Diagnosis, and Treatment Recommendation for Tic Disorders in China. *Front Psychiatry*. 13 août 2020;11:774.
52. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 23 déc 2020;11:595584.

ANNEXE

Annexe – Effet indésirable de la clonidine selon le Vidal

Systemes	Fréquence de moyenne à élevée (≥1/1 000)	Fréquence basse (<1/1 000)	Fréquence inconnue
ANOMALIE DES EXAMENS DE LABORATOIRE		Glycémie augmentée (<i>Rare</i>) Hyperglycémie (<i>Rare</i>)	
DERMATOLOGIE		Pâleur (<i>Occasionnel</i>) Urticaire (<i>Occasionnel</i>) Éruption cutanée (<i>Occasionnel</i>) Prurit (<i>Occasionnel</i>) Alopécie (<i>Occasionnel</i>)	
DIVERS	Fatigue (<i>Fréquent</i>)	Asthénie (<i>Occasionnel</i>)	
ENDOCRINOLOGIE		Gynécomastie (<i>Occasionnel</i>)	
HÉPATOLOGIE			Exploration fonctionnelle hépatique (anomalie)
NUTRITION, MÉTABOLISME			Poids (diminution)
OPHTALMOLOGIE		Hyposécrétion lacrymale (<i>Occasionnel</i>)	Trouble de l'accommodation
ORL, STOMATOLOGIE	Sensation de vertige (<i>Très fréquent</i>) Vertige (<i>Très fréquent</i>)	Hyposécrétion nasale (<i>Occasionnel</i>) Douleur parotidienne (<i>Occasionnel</i>)	Hyposialie
PSYCHIATRIE	Délire (<i>Peu fréquent</i>)	Libido (diminution) (<i>Occasionnel</i>)	Confusion mentale Hallucination Dépression Cauchemar Trouble du sommeil

SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE	Bradycardie sinusale (<i>Peu fréquent</i>)	Hypotension orthostatique (<i>Occasionnel</i>) Palpitation (<i>Occasionnel</i>) Syndrome de Raynaud (<i>Occasionnel</i>) Bloc auriculoventriculaire (<i>Rare</i>) Malaise (<i>Occasionnel</i>)	Insuffisance cardiaque (aggravation) Bradyarythmie Hypertension artérielle
SYSTÈME DIGESTIF		Constipation (<i>Occasionnel</i>) Vomissement (<i>Occasionnel</i>) Occlusion intestinale (<i>Très rare</i>) Diarrhée (<i>Occasionnel</i>) Nausée (<i>Occasionnel</i>)	
SYSTÈME NERVEUX	Paresthésie (<i>Peu fréquent</i>)	Céphalée (<i>Occasionnel</i>)	Somnolence
UROLOGIE, NÉPHROLOGIE	Trouble de l'érection (<i>Fréquent</i>)	Impuissance (<i>Occasionnel</i>)	Débit d'urine diminué Dysurie

AUTEURE : Nom : Mpondo

Prénom : Cécile

Date de soutenance : 28/05/2025

Titre de la thèse : État des lieux de la prescription de clonidine en Neuropédiatrie au CHU de Lille : étude rétrospective sur des patients suivi en Neuropédiatrie entre 2018 et 2022.

Thèse - Médecine - Lille « 2025 »

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie + option Neuropédiatrie

Mots-clés : clonidine, neuropédiatrie, sommeil, comportement, attention

Résumé :

Introduction : La clonidine est un médicament indiqué dans l'hypertension artérielle de l'adulte. Il existe d'autres indications rapportées dans la littérature dans lesquelles la clonidine semble efficace et avec peu d'effet indésirable, notamment les troubles du sommeil, le TDAH, les dystonies, les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette. Certaines de ces indications ont été validées à l'international.

L'objectif de cette étude était de réaliser un état des lieux de la prescription de clonidine dans le service de neuropédiatrie et d'évaluer son efficacité et sa tolérance.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 232 prescriptions de clonidine en traitement de fond dans le service de neuropédiatrie du CHU de Lille entre 2018 et 2022.

Résultats : L'efficacité de la clonidine était estimée à 86,3% et de façon significative pour les troubles du sommeil (91,67%) versus les autres indications. La présence d'effets indésirables était de 41,7% principalement la sédation (84%), qui ne conduisait pas nécessairement à l'arrêt du traitement (44,7% d'arrêt de traitement parmi ces patients). Les posologies rapportées au poids étaient plus importantes chez les enfants de 6 ans et moins. Les doses maximales et finales rapportées au poids étaient plus faibles lorsque la prescription concernait le comportement, en revanche elles étaient plus élevées lorsque l'étiologie de la pathologie neurologique était d'origine acquise.

Conclusion : La clonidine semble être un traitement efficace avec un bon profil de tolérance, particulièrement dans les troubles du sommeil. Son utilisation peut être limitée par la présence d'effets indésirables tels que la somnolence dans les autres indications. D'autres indications plus rares et peu décrites encore dans la littérature pourraient faire l'objet d'études ultérieures notamment la douleur, le confort, les vomissements chez l'enfant porteur d'un polyhandicap.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Sylvie Nguyen

Asseseurs : Monsieur le Professeur Renaud Jardri

Madame le Docteur Sylvie Joriot

Directeur de thèse : Madame le Docteur Roseline Caumes