QUESTIONS À L'AUTEUR

ELSEVIER MASSON	**Revue :** NEUADO **Numéro d'article :** 735	**Merci de retourner vos réponses par e-mail ou par fax à :** **E-mail :** corrections.esme@elsevier.thomsondigital.com **Fax :** +33 (0) 1 71 16 51 88

Cher auteur,

Vous trouverez ci-dessous les éventuelles questions et/ou remarques qui se sont présentées pendant la préparation de votre article. Elles sont également signalées dans l'épreuve par une lettre « Q » suivie d'un numéro. Merci de vérifier soigneusement vos épreuves et de nous retourner vos corrections soit en annotant le PDF ci-joint, soit en les listant séparément.

Pour toute correction ou modification dans les figures, merci de consulter la page http://www.elsevier.com/artworkinstructions.

Articles de numéros spéciaux : merci d'ajouter (dans la liste et dans le corps du texte) la mention « dans ce numéro » pour toute référence à d'autres articles publiés dans ce numéro spécial.

Références non appelées : Références présentes dans la liste des références mais pas dans le corps de l'article – merci d'appeler chaque référence dans le texte ou de les supprimer de la liste.

Références manquantes : Les références ci-dessous se trouvaient dans le texte mais ne sont pas présentes dans la liste des références. Merci de compléter la liste ou de les supprimer du texte.

Emplacement dans l'article	Question / Remarque Merci d'insérer votre réponse ou votre correction à la ligne correspondante dans l'épreuve
Q1	Merci de vérifier que les prénoms et les noms ont été correctement identifiés.
Q2	Merci de nous transmettre la déclaration de conflits d'intérêts désormais obligatoire.
Q3	Merci de mettre la référence [5] à jour en nous transmettant au la tomaison et les folios.
Q4	Merci de mettre les références [21,44,66] à jour en nous transmettant au minimum le DOI.

Utilisation des fichiers électroniques
Si nous n'avons pas pu exploiter le fichier de votre article et/ou de vos figures, nous avons utilisé la méthode suivante :

☐ Scan de (ou de parties de) votre article ☐ Ressaisie de (ou de parties de) votre article ☐ Scan des figures

Merci de votre collaboration.

Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence (2011) xxx, xxx—xxx

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

ARTICLE ORIGINAL

Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent

Use of antipsychotics in child and adolescent

O. Bonnot [a,*], L. Holzer [b]

[a] *Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, centre maladies rares à expression psychiatrique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP—HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France*
[b] *Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, 48, avenue de Beaumont, 1011 Lausanne — CHUV, Suisse*

MOTS CLÉS
Antipsychotiques ;
Enfant ;
Adolescent ;
Syndrome métabolique ;
Effets indésirables

Résumé Initialement réservés aux psychoses non affectives, comme leur nom est censé l'indiquer, les antipsychotiques ont vu leurs indications s'étendre aux troubles de l'humeur et aux troubles du comportement. Les antipsychotiques de seconde génération (APSG) sont communément prescrit en France et en Europe dans le champs de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Cependant, comme en pédiatrie en général, ils sont le plus souvent prescrits hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Les APSG, comme les AP de première génération (AP1), ont montré une certaine efficacité, y compris dans les populations pédiatriques, pour le traitement de nombreuses pathologies psychiatriques, en particulier les troubles du spectre de la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles du comportement chez les patients autistes ou avec déficience intellectuelle. Cependant, des données récentes suggèrent que les enfants et les adolescents seraient plus sensibles que les adultes à certains effets indésirables, en particulier les prises de poids, la somnolence, le syndrome métabolique et l'hyperprolactinémie. Dans cette population, plus encore que chez l'adulte, l'évaluation et la prise en compte du rapport bénéfice/risque est essentielle. La littérature scientifique montre que les études sont moins nombreuses que dans les populations adultes ; ce point est particulièrement notable pour les troubles du comportement sans retard mental (qui sont une catégorie nosographique particulièrement hétérogène) et les schizophrénies à début précoce. C'est la question de la tolérance qui doit pondérer l'enthousiasme initial pour les APSG, notamment par rapport au risque métabolique. Il apparaît aujourd'hui que le profil de tolérance qui est différent en fonction des produits est également variable selon l'âge du sujet. En attendant le développement de nouvelles molécules, plus spécifiques dans leurs actions thérapeutiques et avec un meilleur profil de tolérance que les APSG, des études importantes incluant des populations pédiatriques et adultes sont absolument nécessaires et devront s'effectuer sur de longues

* Auteur correspondant.
Adresses e-mail : olivier.bonnot@psl.aphp.fr (O. Bonnot), laurent.holzer@chuv.ch (L. Holzer).

0222-9617/$ — see front matter © 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.
doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003

Pour citer cet article : Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatr Enfance Adolesc (2011), doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003

UNCORRECTED PROOF

Formation continue

durées. Des études comparatives avec des AP1 sont également souhaitables, Seuls ces types d'études permettront une réelle évaluation du rapport bénéfice/risque des APSG et de leur légitimité comme traitement de première intention chez l'enfant et l'adolescent.
© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS
Antipsychotics;
Efficacy;
Side effects;
Metabolic syndrome

Summary Antipsychotics are commonly prescribed in France and Europe in the field of child and adolescent psychiatry. However, most of the prescriptions are outside reglementary rules (AMM or PUMA). Second Generation AntiPsychotics (SGAP) have show their efficacy in many psychiatric diseases, especially in schizophrenia spectrum disorders, bipolar disorders or behaviour disorders in autism and intellectual deficiency patients. However, recent data suggest that child and adolescent population patients may have a different tolerance profile when compared with adults. This last point leads to a better assessment of the benefice/risk ratio in this population when using SGAP. It is important to notice that there are still few studies in the field of child and adolescent psychiatry, especially regarding behaviour disorder associated with autism spectrum disorders or intellectual deficiency. Authors of this article present a review of the literature regarding efficacy and tolerance of SGAP and call for further studies in this specific population, particularly in the basement of side effects. Moreover, randomized controlled studies comparing SGAP and first generation AP are needed as better tolerance is considered to be the key argument in the actual consensus of SGAP first choice in treatment.
© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Formation continue

Introduction

La prévalence des troubles psychiatriques invalidants chez l'enfant et l'adolescent est estimée à 20 % [1], ils font l'objet d'une reconnaissance accrue par la société et d'une attention particulière de l'industrie pharmaceutique. Alors que les efforts de recherche en psychopharmacologie peinent à trouver de nouvelles molécules ayant des actions spécifiques sur les différents troubles mentaux, une tendance à la généralisation des indications pour les molécules existantes s'est dessinée très nettement. Initialement réservés aux psychoses non affectives, comme leur nom est censé l'indiquer, les antipsychotiques ont vu leurs indications s'étendre aux troubles de l'humeur et aux troubles du comportement. Les antipsychotiques de seconde génération (APSG) sont communément prescrit en France et en Europe dans le champs de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent [2,3]. Cependant, comme en pédiatrie en général, ils sont le plus souvent prescrits hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les APSG ont montré une certaine efficacité, y compris dans les populations pédiatriques, pour le traitement de nombreuses pathologies psychiatriques, en particulier les troubles du spectre de la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles du comportement chez les patients autistes ou avec déficience intellectuelle. Cependant, des données récentes suggèrent que les enfants et les adolescents seraient plus sensibles que les adultes à certains effets indésirables, en particulier les prises de poids, la somnolence, le syndrome métabolique et l'hyperprolactinémie [4—6]. Dans cette population, plus encore que chez l'adulte, l'évaluation et la prise en compte du rapport bénéfice/risque est essentielle. Cet article propose une revue critique de la littérature tant sur l'efficacité que sur la tolérance des APSG chez l'enfant et l'adolescent.

Efficacité

Efficacité dans les schizophrénies à début précoce

Les schizophrénies sont, toutes formes confondues des pathologies fréquentes (0,5 à 1 % de la population générale) [7]. Il apparaît que cette pathologie est d'autant plus rare qu'elle est précoce. On estime que sur l'ensemble des patients présentant des schizophrénies, 1 % vont développer une schizophrénie à début précoce avant l'âge de dix ans, 4 % avant 15 ans et enfin 43 % des hommes et 28 % des femmes, avant 19 ans [7].

La prise en charge de ces pathologies sévères donne une place importante aux médicaments antipsychotiques, en particulier les APSG. L'essentiel des prescriptions chez l'enfant et l'adolescent se fait « hors cadre réglementaire ». L'AMM des APSG, qui peut varier selon les pays et les indications, implique, pour la France, une prescription à partir de 15 ans (aripiprazole et amisulpride), de 16 ans (clozapine) ou de 18 ans (olanzapine et risperidone). L'aripiprazole et la risperidone sont les plus couramment utilisées, la clozapine est réservée aux formes dites résistantes. L'amisulpride dispose de peux d'étude, en raison de son absence sur le marché américain. Il est à noter que, aux États-Unis, depuis mars 2010, l'aripiprazole, la risperidone et l'olanzapine dispose d'une approbation de la *food and drug administration* (FDA)[1] pour une prescription dans cette indication chez les adolescents de 13 à 17 ans.

Les études chez l'adultes ont montré une efficacité des APSG similaire à celle des AP de première génération (AP1) avec une tolérance bien meilleure [8], essentielle-

[1] Organisme réglementaire des États-Unis.

Pour citer cet article : Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatr Enfance Adolesc (2011), doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003

UNCORRECTED PROOF

ment par rapport aux effets secondaires extrapyramidaux. Ces données justifieraient l'utilisation en première intention des APSG [9]. Chez l'enfant et l'adolescent, nous disposons de bien moins d'étude. Une méta-analyse « un peu ancienne » montre une meilleure efficacité des antipsychotiques de première génération (taux d'amélioration à l'échelle d'impression clinique globale [CGI] ≤ 3 ou à la Brief Psychiatric Rating Scale [BPRS] [lorsqu'il n'y a pas de CGI]) [10]. Huit études concernent les APSG, contre 13 concernant les AP1, pour un total de 85 sujets et 209 respectivement, âgés de six à 18 ans. Le taux de patients répondeurs est sensiblement supérieur pour les AP1 (55 % vs 72 %). Ces résultats sont à nuancer d'une part parce que les deux catégories d'AP sont efficaces et d'autre part parce que au moins sept études importantes ont eu lieu depuis cette analyse [11—17]. L'analyse de ces études d'une durée de six à 12 semaines et qui regroupent plus de 800 patients fait apparaître une efficacité des APSG significativement supérieure au placebo pour l'aripiprazole, la risperidone et l'olanzapine. On notera cependant que l'effet placebo, comme souvent en pédiatrie, est important (même si les différences sont significatives) ; à titre d'exemple dans l'étude de Findling, les sous-scores positifs et négatifs de la PANSS s'améliorent après six semaines en moyenne de 5,6 et 5,4 sous placebo versus de 8,1 et 6,6 sous 30 mg d'aripiprazole versus 7,6 et 6,9 sous 10 mg [12].

Quelques études ont évalué l'efficacité de la clozapine. L'étude de Kumra et al. compare la clozapine ($n = 18$) et l'Olanzapine ($n = 21$) à forte dose (26,2 mg [10—30]) chez des patients de $15{,}8 \pm 2{,}2$ ans [15]. Il apparaît que le nombre de répondeurs est en faveur de la clozapine (66 % contre 33 %, $p = 0{,}038$), y compris lorsque l'on isole les patients ayant déjà eu des doses « moins élevées » d'olanzapine (62 % contre 27 %, $p = 0{,}093$). L'étude de Shaw comparant la clozapine ($n = 12$) et l'olanzapine ($n = 13$) à des doses classiques ne montre pas de différence hormis une tendance en faveur de la clozapine sur les symptômes négatifs (Scale for the Assessment of Negative Symptoms [SANS], $p = 0{,}08$) [18].

Au total, il semble nécessaire d'apporter une conclusion prudente. Les études, en particulier la méta-analyse d'Armenteros et al., ne montrent pas une meilleurs efficacité des APSG par rapport aux AP première génération. L'attitude actuelle et consensuelle, qui consiste à proposer l'emploi systématique d'APSG en première intention est uniquement calquée sur les données de la psychiatrie adulte. Ce dernier point nécessite de s'interroger sur la tolérance de ces produits dans les populations pédiatriques qui pourrait être de nature à modifier le rapport bénéfice/risque d'autant plus que des travaux récents suggèrent que le profil d'effet indésirable est différent dans ces populations comparées aux adultes.

Efficacité dans les troubles bipolaires

Le trouble bipolaire de type I chez l'adolescent est aujourd'hui clairement reconnu ; sa prévalence est estimée à 0,1 % (1 % pour troubles bipolaires I et II) [19]. En revanche, les troubles bipolaires chez l'enfant prépubère restent controversés [20]. Il paraît donc important de garder une certaine prudence notamment quant aux traitements pharmacologiques chez les enfants les plus jeunes [21].

Il existe peu d'études contrôlées en double insu chez le sujet jeune évaluant l'efficacité des antipsychotiques dans l'indication des troubles bipolaires et la dernière méta-analyse de référence [22] concluait à une efficacité décevante des APSG. Cela peut s'expliquer par des critères méthodologiques marqués par un manque d'homogénéité en termes d'âge (enfants prépubères et/ou adolescents), en termes de phénotype (TB de type I, II, nos) et en termes de troubles comorbides (TDAH comorbide). Des études récentes sur des populations importantes (six études regroupant plus de 650 patients) viennent nuancer ces conclusions [23—28]. On peut citer en particulier une étude contrôlée, en double insu, évaluant l'efficacité thérapeutique de l'olanzapine versus placebo avec des critères méthodologiques rigoureux, ne prenant en compte en particulier que les adolescents, explorant l'efficacité thérapeutique de deux antipsychotiques atypiques : l'olanzapine et l'aripiprazole. L'échantillon clinique est celui de 161 adolescents âgés de 13 à 17 ans présentant un épisode maniaque ou mixte, soit un trouble bipolaire de type I [26]. En évaluant l'amélioration clinique ave la Young Mania Rating Scale (YMRS) [29], celle-ci est significativement supérieure dans le groupe des adolescents traités par olanzapine comparativement à ceux traités par placebo (45 % versus 18,5 %).

Notons enfin que la « FDA » autorise la prescription des sels de lithium dans le traitement des troubles bipolaires chez les adolescents âgés de plus de 12 ans. L'aripiprazole, l'olanzapine et la risperidone viennent d'obtenir aussi dans l'indication du trouble bipolaire de type I une autorisation de prescription entre 10 et 17 ans par la FDA. En France, la plupart des prescriptions sont hors AMM [30,31]. Les sels de lithium sont autorisés dans l'indication des troubles bipolaires à partir de 16 ans. Aucune autre molécule n'a l'AMM dans cette indication chez le sujet jeune.

Pour plus d'information sur ces questions, voire un état de la question récent [21].

Efficacité dans les troubles du comportement[2]

Les troubles du comportement concernées par les AP sont essentiellement dans le cadre de patients présentant un retard mental avec ou sans trouble envahissant du développement (TED).

Pour la population présentant un TED et des troubles du comportement, et au delà des « case reports » et des petites séries de cas, on retrouve quatre études contrôlées pour la risperidone versus placebo pour un total de 240 sujets de cinq à 18 ans [32—35]. Au total, l'efficacité sur l'agressivité et sur les comportements répétitifs était notable, les effets indésirables principaux étant une prise de poids, une hypersalivation et une sédation. On trouve une étude versus placebo pour l'olanzapine incluant 11 sujets et montrant une amélioration globale (CGI) [36]. Il n'existe aucune étude versus placebo concernant la clozapine et l'aripirazole même si des études ouvertes avec l'aripiprazole montrent un taux de réponse satisfaisant. Il apparaît selon une revue récente que malgré leur usage extensif pour les troubles du comportement chez les patients présentant des TED que les APSG

[2] Les troubles hyperactifs avec déficit attentionnel ne sont pas traités ici.

Pour citer cet article : Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatr Enfance Adolesc (2011), doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003

Formation continue
UNCORRECTED PROOF

n'ont pas encore suffisamment de preuves scientifiques de leur efficacité dans cette indication [37].

Les études concernant les comportements agressifs et violents chez des patients ayant un retard mental sans association à un TED, sont beaucoup plus nombreuses, elles justifieraient un article complet. Nous ne présenterons ici que les plus pertinentes. Là encore, la risperidone bénéficie d'un nombre très élevé d'études qui montrent dans leur ensemble un bénéfice pour les troubles du comportement, principalement lorsqu'il s'agit de trouble des conduites au sens des classifications américaines (DSMIV, [38]). On peut citer comme exemple l'étude d'Aman et al. [39] en double insu versus placebo sur 118 patients de cinq à 12 ans (Quotient Intellectuel Total [QIT] de 36 à 84) durant six semaines. Les données montrent une efficacité sur la réduction sur la symptomatologie de troubles des conduites en 1 semaine et qui persiste sur la durée de l'étude. Cette étude a été étendue sur une durée de 48 semaines pour 107 sujets, et l'effet sur la symptomatologie de trouble des conduites a été durable durant cette observation [40]. Une autre étude concerne la risperidone, elle est ouverte mais sur une population de presque 500 enfants (également avec un déficit intellectuel de 36 à 84 de QIT) ; l'évaluation de l'agressivité a été effectuée avec une échelle (Nisonger Child Behaviour Rating Form) et montre une amélioration en trois à quatre semaines durable sur un an (durée de l'étude) [41]. L'olanzapine a été étudiée également dans cette indication mais les études disposent d'un échantillon très restreint (de 16 à 23 adolescents). Dans le cas des troubles du comportements, nous pourrions conclure, en accord avec certains auteurs [42] que la risperidone a montré une certaine efficacité mais, en raison d'une tolérance moyenne (prise de poids, sédation en particulier) il est conseillé de l'utiliser dans les formes graves de troubles des conduites. Elle a, cependant, reçu l'AMM pour les troubles du comportement chez les patients avec retard mental (avec ou sans TED) présentant des troubles du comportement entre sept et 11 ans. Les études existantes prennent peu en compte le contexte environnemental et les prises en charge non médicamenteuse qui, nous le savons, ont une grande importance dans ces troubles.

Tolérance

La question essentielle concerne la tolérance des APSG chez l'enfant et l'adolescent. En effet, c'est elle qui va permettre d'évaluer le rapport bénéfice/risque qui est d'autant plus important dans cette population que les durées de prescriptions peuvent être très longues. De plus, des données, déjà anciennes mais rarement citées, font état d'un profil d'effet indésirable différent et plus sévère dans cette population. Une étude de pharmacovigilance concernant un large échantillon de prescriptions d'olanzapine ($n = 4\,332\,000$ dont 24 000 enfants et 23 400 adolescents) a mis en évidence une surreprésentation de certains effets secondaires déclarés chez l'enfant et l'adolescent par rapport à ceux retrouvés chez l'adulte. Il s'agit des effets sédatifs (présents à un risque relatif 4,5 fois supérieur chez les enfants et 1,9 fois supérieur chez les adolescents comparé aux adultes), de la prise de poids (présent à un risque relatif 4,3 fois supérieur chez les enfants et 3,2 fois supérieur chez les adolescents comparé aux adultes), des dyskinésies tardives (4,5 fois supérieur chez les enfants comparé aux adultes mais similaire entre adultes et adolescents) même si elles sont très rares, et d'une augmentation de la prolactinémie [4].

L'étude des effets indésirables est complexe car ils ne sont pas systématiquement recherchés ou relevés dans les essais publiés, et leur présentation rend parfois difficile les comparaisons (nombre de patients au dessus d'un seuil, moyenne ou médiane des différences etc.). Nous pouvons distinguer les éléments du syndrome métabolique, l'hyperprolactinémie et les autres effets indésirables.

Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est défini par l'association de trois critères sur cinq concernant le taux de triglycérides, de cholestérol dans sa composante HDL, la glycémie à jeun ainsi que le tour de taille (on préfère l'index de masse corporelle ou IMC) et la tension artérielle systolique [43] dont les seuils de normalité, en particulier chez l'enfant et l'adolescent font l'objet de controverses. Nous avons retenus les critères les plus courants qui ne se réfèrent pas à des valeurs absolues mais à des percentiles qui varient en fonction de l'âge[3].

La littérature dans ce domaine est encore réduite mais l'on retrouve des articles récents évaluant plusieurs voire tous les éléments que notre équipe a récemment analysés [44].

En ce qui concerne le poids, il apparaît, lorsque cela est étudié, que tous les APSG produisent une augmentation de poids supérieure au placebo. On peut retrouver une trentaine d'étude donnant cette information, pour un total de plus de 3000 patients incluant plusieurs types de pathologie. Les données suggèrent fortement que la prise de poids est la plus importante avec l'olanzapine, suivie de la clozapine, de la risperidone et de l'aripriprazole. À titre d'exemple, on va retrouver des prises de poids pour l'olanzapine de l'ordre de 0,4 à 0,7 kg/semaine [45—49]. Pour la risperidone, on observe une augmentation de poids de 4,9 kg sur six semaines pour 8 patients [50], de 1,6 kg sur huit semaines pour six patients [51], de 8,1 kg sur 12 semaines pour18 patients [37], 8,6 kg sur 24 semaines pour 18 patients [52], 7 kg sur 24 semaines pour 37 patients [53]. Enfin, l'aripiprazole sur six semaines n'a montré qu'une prise de poids modérée de moins d'un kg sur une population de 200 enfants et adolescents [42]. Si le mécanisme des prises de poids reste encore à ce jour controversé et peu clair, il est probablement associé à une baisse de l'activité physique habituelle, de la sensation de satiété et à une augmentation de l'appétit et de la consommation alimentaire [54].

Les autres éléments du syndrome métabolique sont étudiés dans une dizaine d'étude et montrent des profils différents selon les molécules, il ont été étudiés récemment par notre équipe [44] avec des résultats en accords avec la littérature dans ce domaine [6,14] (Tableau 1). Signalons que certains produits comme la clozapine ne peuvent être

[3] Ces valeurs de références peuvent être trouvées sur le site du centre maladie rare à expression psychiatrique : http://crepsymar.aphp.fr/crepsymar.php?page=recommandations.

Pour citer cet article : Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatr Enfance Adolesc (2011), doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003

Formation continue
UNCORRECTED PROOF

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

	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Risperidone
↗ Poids	+	++++	++++	++
↗ Glucose	+/—	?	+	++
↗ Cholestérol	0	?	+++	0
↗ Triglycérides	0	+++	++++	+/—
Hyperprolactinemie	0	?	+++	++++
Sédation	++	++++	++	++
Syndrome Extrapyramidal	+	0?	++	+

Basé sur l'analyse de la littérature, adapté de [49].

totalement évalué sur ce plan en raison de l'existence de trop peu d'étude ou de faible population.

Citons à titre d'exemple, l'étude de Mc Evoy qui porte sur de jeunes adultes présentant un 1er épisode psychotique et qui est d'une durée prolongée de 52 semaines. Il apparaît que les produits comparés (risperidone et olanzapine) présentent tous les deux des perturbations métaboliques mais dans des proportions différentes ; exprimées en variation par rapport à la normale on note que l'hypertriglycéridémie, l'hyperglycémie et l'hypocholestérolémie HDL va atteindre 7 ; 5 et 25 % des sujets à l'inclusion pour passer à 25 ; 12 et 32 à 12 semaines et 40 ; 25 et 50 à 52 semaines pour l'olanzapine. Les résultats pour la risperidone sont meilleurs avec des variations inférieures à 10 %. Une autre étude récente a comparé ces deux produits, chez l'enfant et l'adolescent cette fois (n = 119, huit à 19 ans). Ce travail confirme le profil métabolique des produits avec des variations à huit semaines de 20 % pour les triglycérides, peu de variation pour le cholestérol et une augmentation de 100 % pour l'insulinémie à jeun dans le cas de l'olanzapine. Pour la risperidone l'étude ne retrouve pas d'anomalie en dehors d'une augmentation de moins de 10 % des triglycérides et peu d'effet indésirable métabolique [55].

L'adjonction de metformine atténue les risques métaboliques liés à l'utilisations des APSG, ce que tend à confirmer une récente méta-analyse portant sur six études randomisées versus placebo dont deux chez l'enfant et l'adolescent [56].

Ces données métaboliques, chez l'adolescent, donnent toute leur importance aux mesures de prévention inspirées du Programme national nutrition santé qui doivent être associées à la prescription des APSG (activité physique et éducation nutritionnel). Il s'agit d'un enjeu majeur tant, d'une part pour la qualité de vie de nos patients, la prévention des risques liés à l'obésité et au syndrome métabolique, que d'autre part pour la compliance et l'image corporelle de nos patients.

Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est un effet connu de longue date des traitements AP chez l'adulte. Cette élévation est même considérée comme le reflet de l'action positive des AP sur les réseaux dopaminergiques et en particulier sur le système tubéro-infundibulaire qui régule la sécrétion hypophysaire de la prolactine [57]. La mise au point des antipsychotiques de deuxième génération, appelés également atypiques a fait apparaître une distinction entre la risperidone et les AP1 qui augmentent beaucoup la sécrétion de prolactine [58] et les APSG qui l'augmentent de façon modérée comme la clozapine [59] et l'olanzapine [60]. Il est à noter que la risperidone est l'AP ayant fait l'objet du plus grand nombre de rapport auprès de la FDA pour hyperprolactinémie [61] Chez l'adolescent on retrouve également une hyperprolactinémie modérée sous clozapine [62] et une augmentation de 80 % du taux de prolactine à huit semaines pour la risperidone [55], souvent asymptomatique cependant. L'amisulpride entraîne également une importante augmentation de la prolactine. Si l'hyperprolactinémie peut rester asymptomatique chez l'enfant et l'adolescent, elle peut néanmoins occasionner une glactorrhée chez la fille et une gynécomastie chez le garçon [3,63], notamment à l'adolescence. L'adjonction de 10 mg/jour d'aripiprazole devrait permettre de corriger l'hyperprolactinémie induite par la risperidone ou l'amisulrpide [64].

Les liens entre hyperprolactinémie, AP et risque d'ostéoporose précoce font l'objet d'un intérêt spécifique dans le cas des schizophrénies, en particulier depuis une étude d'envergure montrant une augmentation du risque de fracture de hanche chez les patients sous AP [65]. De plus des données récentes montrent un déficit en vitamine D, bien supérieure à celui de la population générale, chez les adolescents présentant des troubles psychiatriques sévères [66]. Même si des études dans des populations plus importantes sont nécessaire pour prouver l'implication de certains APSG, il semble important de proposer une supplémentation en vitamine D chez les patients présentant des troubles sévères et prenant des antipsychotiques. L'objectif est de permettre aux adolescents d'avoir un taux de vitamine D supérieur au seuil protecteur de l'ostéoporose précoce [5,66].

Autres effets indésirables

Tous les APSG sont responsable d'une somnolence et une asthénie accrue, cet effet sédatif est cependant particulièrement important avec la clozapine [44]. À des degrés variables, ils peuvent tous entraîner des symptômes extrapyramidaux. De fréquence moindre, d'autres effets indésirables ont été répertoriés parmi lesquels les dyskinésies tardives, le syndrome malin des neuroleptiques et la

Pour citer cet article : Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatr Enfance Adolesc (2011), doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003

UNCORRECTED PROOF
Formation continue

leucopénie voire l'agranulocytose qui ne concerne pas que la clozapine exclusivement.

Mentionnons également que certains effets indésirables peuvent être dose-dépendants et qu'il est souvent opportun de s'appuyer sur un taux plasmatique de l'APSG pour ajuster la conduite à tenir lors de la survenue d'effets secondaires [67]. Au-delà des variations interindividuelles dans le métabolisme des APSG qui définissent des métaboliseurs lents, rapides et ultra-rapides, les interactions médicamenteuses sont fréquentes chez les enfants et adolescents en cas de polymédication ou de consommations de substances.

Bien que la clinique quotidienne et quelques données de la littérature [4] suggèrent que les effets indésirables des APSG sont plus important que nous l'avions d'abord pensé et que leur profil est différents de ce que l'on observe chez l'adulte, il est encore difficile de l'affirmer. Des études dans ce domaine, et en particulier des comparaisons entre populations d'enfant et d'adolescent et populations adultes sont nécessaires. Cela étant dit, il est primordial de prévenir et de prendre en charge ces effets indésirables qui sont facteurs de non compliance et de diminution de la qualité de vie.

Conclusion

La littérature scientifique, comme notre pratique quotidienne, suggèrent fortement que les APSG, comme ceux de première génération ont une action sur les symptômes psychiatriques dans les schizophrénies à début précoce, les troubles bipolaires et les formes sévères de troubles externalisés, principalement s'il existe un déficit intellectuel. Les études sont cependant moins nombreuses que dans les populations adultes ; ce point est particulièrement notable pour les troubles du comportement sans retard mental (qui sont une catégorie nosographique particulièrement hétérogène) et les schizophrénies à début précoce. La question de l'efficacité ne doit pas faire oublier celle de la tolérance qui pondère l'enthousiasme initial pour les APSG, notamment par rapport au risque métabolique. Il apparaît aujourd'hui que le profil de tolérance qui est différent en fonction des produits est également variable selon l'âge du sujet. En attendant le développement de nouvelles molécules, plus spécifiques dans leurs actions thérapeutiques et avec un meilleur profil de tolérance que les APSG, des études importantes incluant des populations pédiatriques et adultes sont absolument nécessaires et devront s'effectuer sur de longues durées. La durée de l'étude est, en effet, un facteur primordial car les patients sont jeunes et peuvent être amenés à prendre ces traitements pendant ne nombreuses années dans certaines indications. Des études comparatives avec des AP1 sont également souhaitables, Seuls ces types d'études permettront une réelle évaluation du rapport bénéfice/risque des APSG et de leur légitimité comme traitement de première intention chez l'enfant et l'adolescent.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts. Q2

Références

[1] Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U. S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication—Adolescent Supplement (NCS-A). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010;49(10):980—9.

[2] Hugtenburg JG, Heerdink ER, Tso YH. Psychoactive drug prescribing by Dutch child and adolescent psychiatrists. Acta Paediatr 2005;94(10):1484—7.

[3] Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, Deligne J, Carel D, Falissard BB. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. BMC Psychiatry 2009;9:72.

[4] Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41(12): 1439—46.

[5] Bonnot O, Inaoui R, Lloret C, Cohen D. Surveillance of metabolic syndrome, hyperprolactinemia and cardiac side effects in children and adolescent treated with antipsychotic. Actuality and recommendations. Neuropsychiatr Enfance Adolesc 2009, Q3 doi:10.1016/j.neurenf.2009.09.004 [Article in press].

[6] Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. JAMA 2009;302(16):1765—73.

[7] Bonnot O, Cohen D. Les schizophrènies à début précoce. In: Danion-Grillat A, Bursztejn C, editors. Psychiatrie de l'Enfant. Paris: Lavoisier; 2011. p. 270—9.

[8] Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, Goff DC, Davis SM, Chakos M, et al. The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. Schizophr Res 2005;80(1):9—18.

[9] Citrome L, Stroup TS. Schizophrenia, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and number needed to treat: how can CATIE inform clinicians? Int J Clin Pract 2006;60(8):933—40.

[10] Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006;15(3):141—8.

[11] Haas M, Eerdekens M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. Br J Psychiatry 2009;194(2):158—64.

[12] Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. Am J Psychiatry 2008;165(11):1432—41.

[13] Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009;48(1):60—70.

[14] Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. Am J Psychiatry 2008;165(11):1420—31.

[15] Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and ''high-dose'' olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. Biol Psychiatry 2008;63(5):524—9.

Pour citer cet article : Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatr Enfance Adolesc (2011), doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003

Formation continue
UNCORRECTED PROOF

[16] Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, et al. A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18(4):317—26.
[17] Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhaver MD, Quiroz JA, Kushner SF. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. J Child Adolesc Psychopharmacol 2009;19(6):611—21.
[18] Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. Arch Gen Psychiatry 2006;63(7):721—30.
[19] Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. Arch Gen Psychiatry 2003;60(7):709—17.
[20] Carlson GA. Treating the childhood bipolar controversy: a tale of two children. Am J Psychiatry 2009;166(1):18—24.
[21] Gramond A, Consoli A, Maury M, Purper D. Les Thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatr Enfance Adolesc 2011 [in press].
[22] Consoli A, Deniau E, Huynh C, Purper D, Cohen D. Treatments in child and adolescent bipolar disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry 2007;16(3):187—98.
[23] Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2009;70(10):1441—51.
[24] Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord 2009;11(7):687—700.
[25] Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, et al. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. Bipolar Disord 2010;12(6):593—605.
[26] Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. Am J Psychiatry 2007;164(10):1547—56.
[27] Tramontina S, Zeni CP, Ketzer CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. J Clin Psychiatry 2009;70(5):756—64.
[28] Wozniak J, Mick E, Waxmonsky J, Kotarski M, Hantsoo L, Biederman J. Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2009;19(5):539—45.
[29] Youngstrom EA, Danielson CK, Findling RL, Gracious BL, Calabrese JR. Factor structure of the Young Mania Rating Scale for use with youths ages 5 to 17 years. J Clin Child Adolesc Psychol 2002;31(4):567—72.
[30] Marcelli D, Cohen D. Enfance et psychopathologie. Paris: Masson; 2008.
[31] Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. Psychotropic medication use in the child and adolescent psychiatry wards of a French hospital. Pharm World Sci 2008;30(5):600—4.
[32] Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Child Neurol 2006;21(6):450—5.
[33] Luby J, Mrakotsky C, Stalets MM, Belden A, Heffelfinger A, Williams M, et al. Risperidone in preschool children with autistic spectrum disorders: an investigation of safety and efficacy. J Child Adolesc Psychopharmacol 2006;16(5):575—87.
[34] Shea S, Turgay A, Carroll A, Schulz M, Orlik H, Smith I, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. Pediatrics 2004;114(5):e634—41.
[35] McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, Hong D, Aman MG, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Engl J Med 2002;347(5):314—21.
[36] Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2006;16(5):541—8.
[37] McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, Posey DJ. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl. 4):15—20.
[38] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR (Text Revision). 4th edition Whashington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
[39] Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. Am J Psychiatry 2002;159(8):1337—46.
[40] Findling RL, Aman MG, Eerdekens M, Derivan A, Lyons B. Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ. Am J Psychiatry 2004;161(4):677—84.
[41] Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, Van Dongen S. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44(1):64—72.
[42] Findling RL. Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl. 4):9—14.
[43] Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. Curr Opin Pediatr 2007;19(2):183—91.
[44] Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. 2011. Non publié — En préparation.
[45] Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40(8):887—94.
[46] Frazier JA, Biederman J, Tohen M, Feldman PD, Jacobs TG, Toma V, et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11(3):239—50.
[47] Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, et al. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41(3):337—43.
[48] Grothe DR, Calis KA, Jacobsen L, Kumra S, DeVane CL, Rapoport JL, et al. Olanzapine pharmacokinetics in pediatric and adolescent inpatients with childhood-onset schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2000;20(2):220—5.
[49] Keltner NL. Biological perspectives. Metabolic syndrome: schizophrenia and atypical antipsychotics. Perspect Psychiatr Care 2006;42(3):204—7.
[50] Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedge DJ, Gorman J. Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36(5):694—700.

UNCORRECTED PROOF
Formation continue

Pour citer cet article : Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatr Enfance Adolesc (2011), doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003

[51] Findling RL, Maxwell K, Wiznitzer M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. Psychopharmacol Bull 1997;33(1):155—9.
[52] Kelly DL, Conley RR, Love RC, Horn DS, Ushchak CM. Weight gain in adolescents treated with risperidone and conventional antipsychotics over six months. J Child Adolesc Psychopharmacol 1998;8(3):151—9.
[53] Martin A, Landau J, Leebens P, Ulizio K, Cicchetti D, Scahill L, et al. Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. J Child. Adolesc Psychopharmacol 2000;10(4):259—68.
[54] Gothelf D, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, et al. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. Am J Psychiatry 2002;159(6):1055—7.
[55] Sikich L. Efficacy of atypical antipsychotics in early-onset schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychiatry 2008;69(Suppl. 4):21—5.
[56] Ehret M, Goethe J, Lanosa M, Coleman CI. The effect of metformin on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving atypical antipsychotic agents: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2010;71(10):1286—92.
[57] Langer G, Sachar EJ, Gruen PH, Halpern FS. Human prolactin responses to neuroleptic drugs correlate with antischizophrenic potency. Nature 1977;266(5603):639—40.
[58] Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley Jr C, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychopharmacol 1997;17(5):407—18.
[59] Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. Am J Psychiatry 1999;156(2):294—8.
[60] David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. Clin Ther 2000;22(9):1085—96.
[61] Szarfman A, Tonning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. Pharmacotherapy 2006;26(6):748—58.
[62] Sporn AL, Vermani A, Greenstein DK, Bobb AJ, Spencer EP, Clasen LS, et al. Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46(10):1349—56.
[63] Holzer L, Eap CB. Risperidone-induced symptomatic hyperprolactinaemia in adolescents. J Clin Psychopharmacol 2006;26(2):167—71.
[64] van Kooten M, Arends J, Cohen D. Preliminary report: a naturalistic study of the effect of aripiprazole addition on risperidone-related hyperprolactinemia in patients treated with risperidone long-acting injection. J Clin Psychopharmacol 2011;31(1):126—8.
[65] Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. Br J Psychiatry 2007;190:129—34.
[66] Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viard M, Bodeau N, Coussieux F, Cohen D. Children and adolescents with severe mental illness need Vitamin D supplementation regardless of disease or treatment. J Child Adolesc Psychopharmacol 2011 [in press].
[67] Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. Drug Saf 2006;29(9):735—68.

Formation continue
UNCORRECTED PROOF

Pour citer cet article : Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatr Enfance Adolesc (2011), doi:10.1016/j.neurenf.2011.07.003