2014-2015

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

PRESCRIPTION D'ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

ETAT DES LIEUX EN 2015

Honniball Chloé

Née le 28 janvier 1984 à Angers (49)

Sous la direction de M.

Duval Olivier

Membres du jury | Faure Sébastien

| Duval Olivier

| Rousset Béatrice

Soutenue publiquement le :

18 novembre 2015

université angers

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) .....
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le .. / .. / ….

université angers
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année Universitaire 2014-2015

Département Pharmacie

PROFESSEURS	*Disciplines*
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

PAST	*Disciplines*
BRUNA Étienne	Industrie

MAITRES DE CONFERENCES	*Disciplines*
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco – Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie-
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILET David	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES	*Disciplines*
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
RIOU Jérémie	Biostatistiques
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

A.H.U.	*Disciplines*
BRIS Céline	Biochimie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)	*Disciplines*
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais

ATER (Assistants Enseignement Supérieur et Recherche).	*Disciplines*
BOISARD Séverine	Chimie analytique
DESHAYES Caroline	Bactériologie
RODIER Marion	Pharmacologie
VERRIER Julie	Parasitologie et mycologie médicale

Département ISSBA

PROFESSEURS	*Disciplines*
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie – Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES	*Disciplines*
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
BONNIN Marie	Management intégré / qualité logistique
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
FAISANT Nathalie	Génie des produits industriels
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
OGER Jean-Michel	Chimie
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles

PRAG (Professeurs Agrégés)	*Disciplines*
HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)	*Disciplines*
LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

PAST	*Disciplines*
BERGER Virginie	Sureté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
COLLE Stéphane	Prévention des risques innovation et conception HQS du bâti
DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité
MATHIEU Éric	Ingénierie de projets dans les domaines de santé
NORMAND Yves	Systèmes d'information santé

POURIAS Marie-Annick	Projets professionnels – Formation continue
VERBORG Soisik	Management – Qualité

ATER (Assistants Enseignement Supérieur et Recherche).	***Disciplines***
MARTINEZ Émilie	Biologie et Physiologie de la nutrition

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, Monsieur Sébastien Faure,
Pour avoir accepté de présider cette thèse.

A mon directeur de thèse, Monsieur Olivier Duval,
Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre patience et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning chargé.

A Madame Béatrice Rousset,
Pour l'honneur que vous me faites d'accepter de faire partie de mon jury. Merci aussi pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ma 5ème année hospitalo-universitaire.

Mes remerciements s'adressent également :

A mes parents,
Pour leur soutien pendant toutes mes années d'études, leur amour, leur aide en toute situation et leurs encouragements, sans vous je n'y serais probablement pas arrivée.

A mon mari,
Pour son amour, son soutien au quotidien, ses mots qui ont su m'apaiser lors de la rédaction de ce travail.

A mes sœurs,

A mes amis de fac,
En particulier à Lucie, ma meilleure amie, avec qui on a partagé le lycée, puis la fac, pour tous ces bons moments ensemble, et qui a su me rassurer et me motiver plus d'une fois !

A Elise et Georges-Mathieu Tritsch,

Pour leur compréhension, leur soutien et leur patience à mon égard pour la soutenance de ma thèse.

A mes collègues et amies,

En particulier Cécile et Annie, pour leurs encouragements.

A Valérie,

Pour ses conseils et dépannages informatiques !

TABLE DES MATIERES

Liste des annexes……11
Liste des abréviations……12
INTRODUCTION……13
MATERIEL ET METHODE……15
1. GENERALITES ET INDICATIONS DES ANTIPSYCHOTIQUES……16
1.1 Définition……16
1.2 Pathologies infantiles traitées par les antipsychotiques……17
1.2.1 La schizophrénie……17
1.2.2 Les troubles bipolaires……17
1.2.3 Le syndrome autistique et les troubles envahissants du développement……18
1.2.4 Le syndrome de Gilles de la Tourette et les tics moteurs chroniques……18
1.3 Mécanisme d'action des antipsychotiques……19
1.4 Effets indésirables des antipsychotiques……21
1.5 Mise en place et surveillance du traitement……24
2. RESULTATS DES ETUDES……26
2.1 La rispéridone……26
2.1.1 Rispéridone et Troubles du comportement accompagnant un retard mental……27
2.1.2 Rispéridone et troubles du comportement liés à des troubles autistiques……29
2.1.3 Rispéridone et schizophrénie……31
2.1.4 Rispéridone et troubles bipolaires……32
2.1.5 Rispéridone et syndrome de Gilles de la Tourette……35
2.1.6 Rispéridone à action prolongée……36
2.2 La loxapine……37
2.3 La clozapine……38
2.3.1 Clozapine et schizophrénie infantile……39
2.3.2 Clozapine et troubles bipolaires……41
2.4 L'olanzapine……42
2.4.1 Olanzapine et schizophrénie……43
2.4.2 Olanzapine et troubles bipolaires……45
2.4.3 Olanzapine et syndrome de Gilles de la Tourette……47
2.4.4 Olanzapine, troubles envahissants du développement et autisme……48

2.5 L'aripiprazole 50
2.5.1 Aripiprazole et Syndrome de Gilles de la Tourette 51
2.5.2 Aripiprazole et Troubles bipolaires 53
2.5.3 Aripiprazole et schizophrénie 56
2.5.4 Aripiprazole, autisme et troubles envahissants du développement 57
2.6 La quétiapine 60
2.6.1 Quétiapine et schizophrénie 61
2.6.2 Quétiapine et troubles bipolaires 61
2.6.3 Quétiapine, autisme et troubles envahissants du développement 62
3. DISCUSSION 64
3.1 Troubles envahissants du développement, troubles autistiques 64
3.2 Syndrome de Gilles de la Tourette (et tics moteurs chroniques) 67
3.3 Schizophrénie 69
3.4 Troubles bipolaires 73
CONCLUSION 77
ANNEXES 79
BIBLIOGRAPHIE 115

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Rispéridone et troubles du comportement accompagnant un retard mental 80
Annexe 2 : Rispéridone et troubles du comportement liés à des troubles autistiques 82
Annexe 3 : Rispéridone et schizophrénie 83
Annexe 4 : Rispéridone et troubles bipolaires 84
Annexe 5 : Rispéridone et syndrome de Gilles de la Tourette 86
Annexe 6 : Loxapine 87
Annexe 7 : Clozapine et schizophrénie infantile 88
Annexe 8 : Clozapine et troubles bipolaires 90
Annexe 9 : Olanzapine et schizophrénie 91
Annexe 10 : Olanzapine et troubles bipolaires 94
Annexe 11 : Olanzapine et syndrome de Gilles de la Tourette 96
Annexe 12 : Olanzapine et troubles envahissants du développement et autisme 97
Annexe 13 : Aripiprazole et syndrome de Gilles de la Tourette 99
Annexe 14 : Aripiprazole et troubles bipolaires 101
Annexe 15 : Aripiprazole et schizophrénie 103
Annexe 16 : Aripiprazole, autisme et troubles envahissants du développement 104
Annexe 17 : Quétiapine et schizophrénie 106
Annexe 18 : Quétiapine et troubles bipolaires 107
Annexe 19 : Quétiapine, autisme et troubles envahissants du développement 108
Annexe 20 : Traitement des troubles envahissants du développement et troubles autistiques chez l'enfant à partir de 5 ans 109
Annexe 21 : Traitement du syndrome de Gilles de la Tourette chez l'enfant de plus de 5 ans et l'adolescent 111
Annexe 22 : Traitement de la schizophrénie chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent 112
Annexe 23 : Traitement des troubles bipolaires chez l'enfant de plus de 4 ans et l'adolescent 113
Annexe 24 : Structures chimiques des antipsychotiques les plus récents 114

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du médicament
HAS	Haute Autorité de Santé
DA	Dopamine
S	Sérotonine
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ème edition
CIM	Classification Internationale des Maladies
TEP/SEP	Troubles ou Syndromes Extrapyramidaux
SMN	Syndrome Malin des Neuroleptiques
NFS	Numération-Formule Sanguine
CPK	Créatinephosphokinase
EEG	Electroencéphalogramme
ECG	Electrocardiogramme
IMC	Indice de Masse Corporelle
ABC	Aberrant Behavior Checklist
CGI	Clinical Global Impression
VAS	Visual Analogue Scale
NCBFR	Nisonger Child Behavior Rating Form
QI	Quotient Intellectuel
VLT-C	Verbal Learning Test for Children
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement
CGI-C	Clinical Global Impression-Change
PANSS	Positive And Negative Symptoms Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CPRS	Conners' Parent Rating Scales
ADHD	Attention-Deficit with Hyperactivity Disorder
YMRS	Young Mania Rating Scale
YGTSS	Yale Global Tic Severity Scale
CGAS	Children's Global Assessment Scale
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
FDA	Food and Drug Administration
C-YBOCS	Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
MACS	Manual Ability Classification System
CBCL	Child Behavior Checklist
CMRS-P	Child Mania Rating Scale-Parents
RAAPP	Rating of Aggression Against People and/or Property
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CY-BOCS-PDD	Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for PDD
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scale
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale

INTRODUCTION

La recherche pharmaceutique se développe au quotidien, notamment dans le domaine de la neuropsychiatrie, tant du côté de la recherche des molécules actives que du côté des formes galéniques (voie sublinguale, injection-retard). Parmi cette catégorie de médicaments, les antipsychotiques prennent une place de plus en plus importante et le nombre de molécules ne cesse de croître. De plus, la prescription d'antipsychotiques devient un acte de plus en plus courant, et ce principalement chez l'adulte, car elle est bien documentée. Cependant elle reste plus restreinte et délicate chez l'enfant et l'adolescent, du fait du peu d'essais réalisés et des nombreux effets indésirables caractéristiques de cette classe médicamenteuse.

Ainsi, si la majorité des antipsychotiques de première génération a aujourd'hui l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent, et ce malgré les effets secondaires connus chez l'adulte comme chez l'enfant, les antipsychotiques de seconde génération, aujourd'hui reconnus pour être mieux tolérés chez l'adulte sont peu nombreux à posséder l'AMM pour leur administration chez l'enfant, du fait du peu d'études réalisées (actuellement une seule molécule est indiquée chez cette catégorie de patients).

Il faut garder à l'esprit que l'arsenal médicamenteux destiné à l'enfant pour traiter certaines pathologies telles que la schizophrénie, l'autisme ou encore les troubles du comportement accompagnant un retard mental, reste aujourd'hui relativement restreint, et que certains jeunes patients requièrent un traitement plus adapté mais hors AMM, que ce soit en terme de molécule utilisée ou de posologie. En effet, auparavant l'utilisation d'antipsychotiques chez cette population se basait sur des extrapolations à partir des résultats observés chez l'adulte. Mais le diagnostic de nombreuses pathologies psychiatriques, telles que les troubles bipolaires, les troubles anxieux ou encore la dépression, augmente considérablement chez les jeunes populations ; et compte tenu des facteurs biologiques évidemment différents entre l'enfant, l'adolescent et l'adulte, il apparait nécessaire de réaliser des études ciblées afin de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité de ce type de traitement.

C’est donc dans ces conditions que l’objectif de ce travail a été défini ; il consistera en une recherche bibliographique de données récentes concernant l’utilisation des différents antipsychotiques de seconde génération chez l’enfant et l’adolescent.

Après avoir précisé les caractéristiques des antipsychotiques (mécanisme d’action, effets secondaires, mise en place et surveillance du traitement…) nous recenserons ceux autorisés ou non chez l’enfant et l’adolescent en France. Nous réaliserons ensuite une synthèse des études actuellement disponibles concernant ces molécules. Ces diverses données nous permettront de faire un bilan et de discuter de l’utilisation ainsi que des avantages et inconvénients des différentes molécules étudiées pour traiter les différentes pathologies.

MATERIEL ET METHODE

Afin de réaliser notre travail, nous avons recensé les molécules appartenant à la famille des antipsychotiques disponibles en France. Nous avons ensuite distingué celles disposant d'une AMM chez l'enfant et l'adolescent de celles utilisées chez l'adulte uniquement.

Ensuite, afin de recenser les essais réalisés avec ces médicaments chez la population enfants/adolescents, nous avons réalisé une étude bibliographique ; nous avons ainsi consulté les différents sites spécialisés de recherche sur Internet (SCI-Finder, Pubmed-Medline) et contacté les laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces antipsychotiques. Nous avons également consulté les sites officiels des organismes de santé (ANSM, HAS). Ce recensement nous a ensuite permis de déterminer quelles molécules sont les plus étudiées dans le traitement des différentes pathologies psycho-infantiles, et parmi elles quelles sont celles qui apparaissent comme les plus efficaces et les mieux tolérées dans chaque indication.

1. GENERALITES ET INDICATIONS DES ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques sont les médicaments utilisés pour le traitement des psychoses. Celles-ci regroupent les maladies mentales touchant la globalité de la personnalité du sujet, en modifiant son rapport à la réalité ; en effet cette altération de la personnalité s'accompagne de troubles de la pensée et du comportement, ainsi que d'une perte de contact avec la réalité. Le sujet n'est pas conscient de son état pathologique (ce qui distingue la psychose de la névrose). Les psychoses justifient souvent une prise en charge thérapeutique intense, qui peut passer par une hospitalisation en milieu spécialisé. [1]

Le terme psychose désigne de nombreuses pathologies bien distinctes, d'évolution aiguë ou chronique. Elles peuvent être de deux types : productives ou déficitaires. La forme productive est due à un excès de dopamine (DA) ou de sérotonine (S) dans le cerveau qui se traduit par des idées délirantes, des hallucinations ou encore un comportement et un discours désorganisés. La forme déficitaire, quant à elle, serait due à un déficit en dopamine, et se caractérise par un repli sur soi et une coupure par rapport à l'environnement affectif et social. Les deux formes peuvent être liées ; on parle alors de psychose maniaco-dépressive aujourd'hui plus communément appelée trouble bipolaire. [1]

1.1. DEFINITION

Le terme « neuroleptique » a été défini en 1957 par Delay et Deniker ; cette classe médicamenteuse doit répondre à cinq critères médicaux[2] :

- création d'un état d'indifférence psychomotrice : diminution de l'activité psychomotrice spontanée, inhibition des réflexes conditionnés et de l'apprentissage, indifférence psychique.
- diminution de l'agressivité, de l'agitation, et de l'excitation psychomotrice.
- réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques : action antipsychotique (désinhibitrice ou stimulante), activité anti-hallucinatoire, anti-délirante, anti-confusionnelle.
- production de syndromes neurologiques et végétatifs : akinésie ou hyperkinésie, rigidité, tremblements.
- effets sous-corticaux dominants.

Les neuroleptiques ou antipsychotiques dits « typiques » ou « de première génération » (regroupant les familles des phénothiazines, des butyrophénones, des thioxanthènes ainsi que celle des benzamides) répondent à ces cinq critères. En revanche, les neuroleptiques « atypiques », aujourd'hui appelés antipsychotiques de seconde génération, plus récents, ne répondent pas à tous ces critères, notamment pour les effets secondaires.

1.2. PATHOLOGIES INFANTILES TRAITEES PAR LES ANTIPSYCHOTIQUES

1.2.1. La schizophrénie

Elle se manifeste par des signes de dissociation mentale, de discordance affective et d'activité délirante, ce qui a pour conséquence une altération de la perception de soi-même, des troubles cognitifs, et des dysfonctionnements sociaux et comportementaux. Selon le DSM-V un patient schizophrène répond à 3 critères : des symptômes caractéristiques (à titre de délires, hallucinations, un discours et un comportement désorganisés, ou encore des symptômes négatifs tels qu'un émoussement affectif, un manque de langage et/ou de volonté), un dysfonctionnement social et une durée minimale de ces symptômes de 6 mois. La schizophrénie infantile se manifeste souvent par des troubles précoces dans l'expression du langage ainsi que dans la fonction motrice.[3][4]

1.2.2. Les troubles bipolaires

Cette pathologie, appelée auparavant psychose maniaco-dépressive, se caractérise par des fluctuations de l'humeur, allant de la phase dite maniaque (période d'excitation, hyperactivité, euphorie…) à la phase dite dépressive, qui peut aller jusqu'à un état mélancolique. La classification DSM-V distingue trois types de troubles bipolaires : le trouble bipolaire de type 1, celui de type 2 et la cyclothymie. Le trouble bipolaire de type 1 présente un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes et des épisodes dépressifs d'intensité variable (le diagnostic peut être posé même en l'absence de trouble dépressif). Une cause organique, iatrogénique ou toxique ne permet pas de retenir ce diagnostic. Le trouble bipolaire de type 2 se définit par l'existence d'un ou plusieurs épisodes hypomaniaques et un ou plusieurs

épisodes dépressifs majeurs. Enfin la cyclothymie, débutant souvent à l'adolescence se caractérise par de nombreuses phases dépressives ou hypomaniaques ; elle constitue une forme modérée du trouble bipolaire[4].

1.2.3. Le syndrome autistique et les troubles envahissants du développement

Ils présentent des formes cliniques très variées ; cependant ils sont tous caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales, des troubles du langage et de la communication, des modes restrictifs d'activité. Peuvent aussi s'associer des comportements maladaptés, tels qu'une agressivité envers les autres, des automutilations, une hyperactivité, de l'agitation ou encore des phénomènes répétitifs. La classification internationale des maladies (CIM 10) a répertorié 8 types de troubles envahissants du développement. Ces troubles apparaissent généralement au cours des 3 premières années de vie[4][5][6][7].

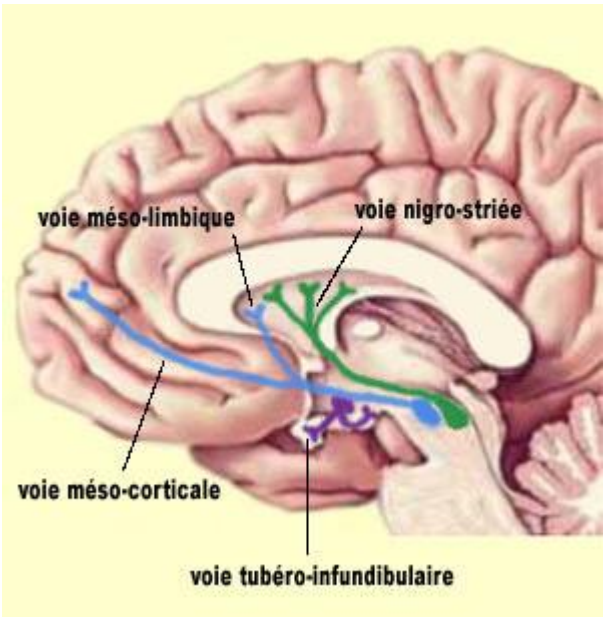
1.2.4. Le syndrome de Gilles de la Tourette et les tics moteurs chroniques

Cette pathologie se caractérise par des tics (mouvements ou productions phoniques, involontaires, soudains, répétitifs, stéréotypés et non rythmiques) qui se manifestent de façon différente chez chaque patient. Le DSM-V décrit les 5 critères du diagnostic de Gilles de la Tourette : présence de multiples tics moteurs et vocaux, qui interviennent plusieurs fois dans une même journée pendant plus d'un an, sans un intervalle sans tics de 3 mois ; ces perturbations altèrent le comportement social, apparaissent avant l'âge de 18 ans et ne sont pas dues directement à une substance ou une affection médicale générale.

Les tics moteurs sont des mouvements brefs et rapides impliquant un groupe de muscles (haussement des épaules, clignement des yeux, mouvements du cou…), les tics vocaux quant à eux peuvent se présenter comme des sons ou bruits simples (grognements, reniflements, raclements de gorge) ou peuvent être des syllabes, des phrases, des écholalies (répétition des mots prononcés par d'autres personnes), des palilalies (répétition de ses propres mots) ou encore des coprolalies (émission de mots obscènes).[4][8]

1.3. MECANISME D'ACTION DES ANTIPSYCHOTIQUES

Par définition, tous les antipsychotiques ont une activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs dopaminergiques agissent sur 4 voies distinctes au niveau cérébral : la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigrostriée et enfin la voie tubéro-infundibulaire.



[9]

La voie mésolimbique serait à l'origine des symptômes positifs des différentes psychoses : une hyperstimulation de cette voie jouerait un rôle dans l'apparition des symptômes agressifs et hostiles de la schizophrénie, ainsi que dans la production des hallucinations auditives, du délire et des troubles de la pensée. La voie mésocorticale quant à elle aurait une activité dans la production des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie ; en effet, ces symptômes seraient liés à une hypoactivité de cette voie cérébrale. La voie nigrostriée a une action sur les mouvements ; l'hyperactivité dopaminergique au niveau de cette voie provoquerait des mouvements hyperkinétiques tels que des chorées, tics ou encore dyskinésies. Enfin, la voie tubéro-infundibulaire inhibe à l'état normal la libération de prolactine. L'action des antipsychotiques sur ces quatre voies est détaillée dans le schéma en page 23. [1][2][10]

Il existe plusieurs types de récepteurs dopaminergiques: D1, D2, D3, D4 et D5, qui sont localisés différemment sur les quatre voies cérébrales (leur répartition est détaillée dans le schéma ci-dessous) et ont par conséquent des actions centrales et périphériques clairement distinctes. Etant donné que chaque antipsychotique a une affinité différente pour chacun de ces récepteurs, ceci permet donc d'expliquer les différences d'activité entre chaque antipsychotique, ainsi que la nature et l'intensité des effets secondaires qu'ils entrainent [11].

Type de récepteur	**Sous type**	**Localisation centrale**	**Localisation périphérique**	**Action**
R-D1	D1	Faisceau nigrostrié	Artères, reins, tractus digestif	Stimulation de l'adénylcyclase Augmentation de l'AMP cyclique Vasodilatation périphérique
	D5	Hippocampe, Hypothalamus	Artères, reins, tractus digestif	*Similitudes biologiques avec R-D1*
R-D2	D2 (sous-type majeur)	Faisceau nigrostrié Faisceau tubéro-infundibulaire Système limbique	Terminaisons synaptiques, système nerveux entérique, area postrema, hypophyse	Inhibition de l'adénylcyclase Activation de la phospholipase C
	D3 (mineur)	Faisceau mésocorticolimbique Système limbique	Rein, area postrema	*Similitudes biologiques avec R-D2* Rôle dans les fonctions cognitives et les émotions
	D4 (mineur)	Système limbique	Rein, cœur	*Similitudes biologiques avec R-D2* Rôle dans les fonctions cognitives et les émotions

Les antipsychotiques ont également des affinités différentes pour les sous-types de récepteurs dopaminergiques, qui sont eux-mêmes situés sur des voies différentes ; ceci expliquerait donc en partie les actions différentes des molécules.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, on définit classiquement deux catégories de molécules : les antipsychotiques dits « typiques » ou de « première génération » et les antipsychotiques dits « atypiques » ou de « seconde génération ». Ces derniers ne répondent pas aux cinq critères de la définition de Delay et Deniker, et sont connus pour avoir une meilleure tolérance, moins d'effets secondaires et une plus grande efficacité en comparaison aux antipsychotiques de première génération. Cette supériorité semble être due au fait que ces molécules possèdent d'autres composantes d'action que la composante antagoniste dopaminergique, nécessaire à l'action antipsychotique (par action au niveau des récepteurs D2 principalement). En effet, le blocage de certains autres récepteurs, majoritairement les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2, permettrait d'accroître l'efficacité du traitement puisque cela cible des systèmes de neurotransmetteurs tous deux impliqués dans l'impulsivité et/ou l'agressivité. Ces propriétés permettent également une amélioration de la tolérance à ces molécules, en réduisant les risques d'apparition de troubles extrapyramidaux (TEP). L'étude de l'activité sur les récepteurs 5-HT2A a montré des résultats significatifs puisque l'action antagoniste sur ces récepteurs inhibe la libération de sérotonine, ce qui conduit à une augmentation de la transmission dopaminergique (par interaction entre les neurones sérotoninergiques du noyau raphé dorsal et les neurones dopaminergiques au niveau de la voie nigrostriée, ce qui module l'activité dopaminergique). Cette activité plus complète présente donc un intérêt pour le traitement des formes résistantes des psychoses ou bien lors d'une intolérance à d'autres traitements antérieurs.

1.4. EFFETS INDESIRABLES DES ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques sont responsables de nombreux effets secondaires en raison de leurs interactions sur les différents récepteurs (dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques, acétylcholinergiques, histaminergiques) :

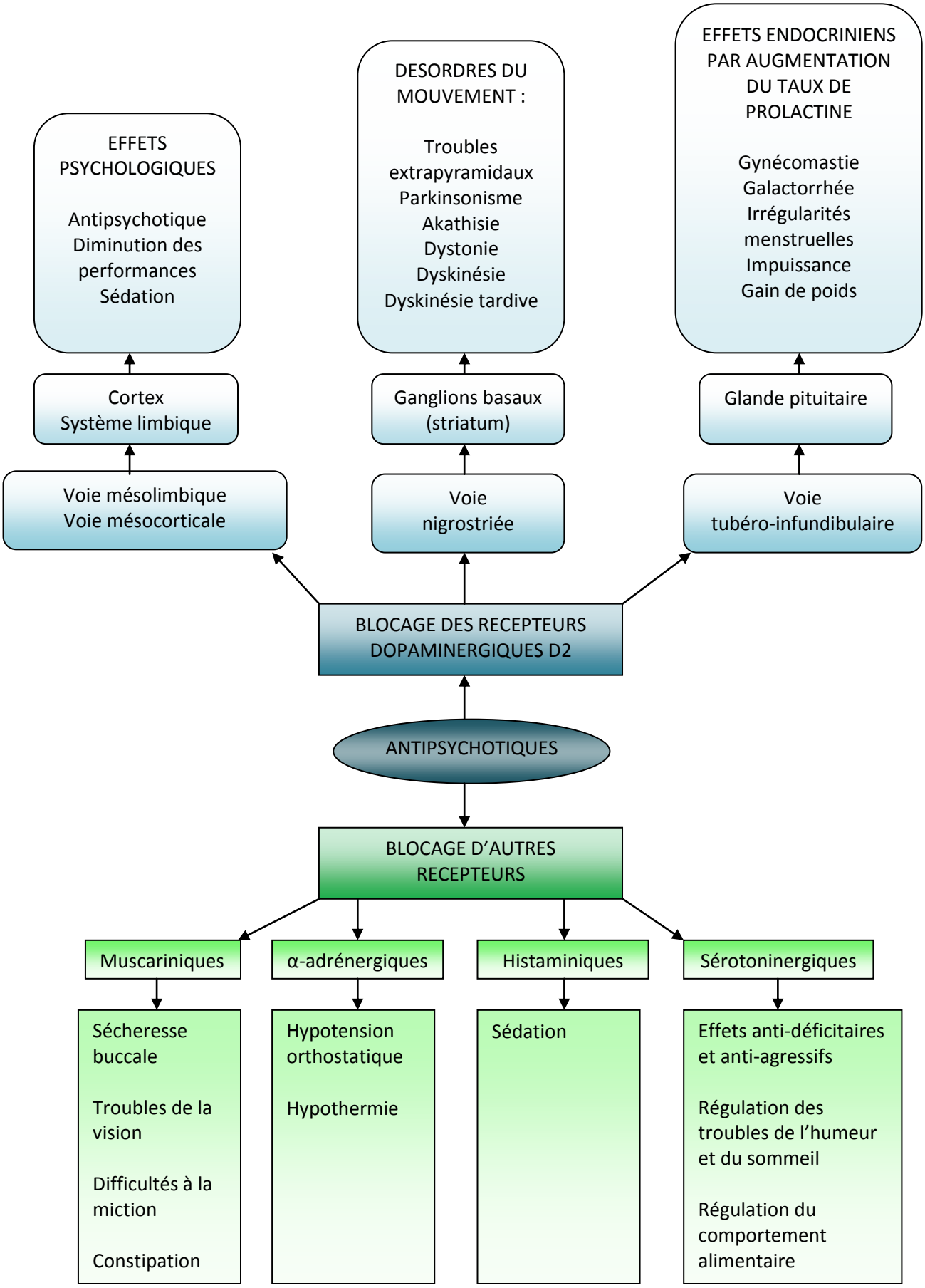
- Effets psychiques : état d'indifférence, état confusionnel, sédation, somnolence, réactivation anxieuse ou délirante (ils sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la voie méso-limbique)
- Effets neurologiques : troubles extrapyramidaux précoces et tardifs (dyskinésies aiguës et tardives) sauf avec la clozapine, syndrome parkinsonien (rigidité, akinésie,

tremblements), abaissement du seuil épileptogène (ils sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la voie nigrostriée)

- Effets neurovégétatifs : effets anticholinergiques (constipation, rétention urinaire, sécheresse buccale, troubles de la vision par augmentation de la pression intra-oculaire, confusion) et effets adrénolytiques (sédation, hypotension orthostatique)
- Effets cardio-vasculaires et complications : hypotension orthostatique (due à l'action sur les récepteurs α-adrénergiques), allongement de l'espace QT lors de l'électrocardiogramme avec risque accru de torsades de pointe (par action de type quinidinique sur les voies de conduction intracardiaque)
- Effets endocriniens et métaboliques : hyperprolactinémie, troubles du cycle menstruel, prise de poids, effet diabétogène, diminution de la libido, impuissance (ils sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire)
- Toxicité hématologique : elle peut aller d'une leucopénie légère et transitoire jusqu'à une agranulocytose, très documentée avec la clozapine
- Effets cutanés : photosensibilisation, dermatites de contact, urticaire
- Syndrome malin des neuroleptiques : Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un effet secondaire rare mais potentiellement fatal des traitements antipsychotiques, caractérisé par une rigidité musculaire et une hyperthermie. Il s'associe à au moins deux des critères suivants : dysphagie, tremblements, incontinence, changements du niveau de conscience (pouvant aller de la simple confusion au coma), mutisme, tachycardie, chute de tension, leucocytose, élévation des créatinephosphokinases (CPK). Ce syndrome semble résulter du blocage central et périphérique de la dopamine, et il apparaitrait plus chez le sujet jeune et en début de traitement. [2][12][13][14]

Ces effets indésirables sont illustrés dans le schéma en page 23.

Schéma de l'action des antipsychotiques au niveau des différents récepteurs[13]



1.5. MISE EN PLACE ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

L'utilisation d'antipsychotiques impose une surveillance étroite, avant, pendant et après le traitement. Cette surveillance se fait tant sur le plan clinique que sur le plan biologique.

Le bilan de base avant la mise en place du traitement comprend de nombreux paramètres : le poids et la taille de l'enfant, le pouls, la tension artérielle, l'inventaire des tics et mouvements anormaux préexistants, ainsi que plusieurs examens biologiques, qui permettent de surveiller la tolérance du traitement et prévenir l'apparition d'éventuels effets indésirables. Le bilan biologique comprend une Numération Formule Sanguine (NFS), la mesure de la vitesse de sédimentation, un bilan hépatocellulaire et lipidique, les dosages de la prolactinémie, de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée, le dosage initial des CPK, un électroencéphalogramme (EEG) ainsi qu'un électrocardiogramme (ECG). Il est aussi recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique, mais essentiellement lors de la prescription de phénothiazines. Chez les adolescents, il convient de compléter ces examens par l'évaluation d'une consommation éventuelle de substances psychoactives, y compris le tabac. Enfin, chez les filles, il est nécessaire de penser à la prise d'un contraceptif oral ainsi qu'à une éventuelle grossesse. Toutes ces précautions ont pour but de mettre en évidence de possibles contre-indications au traitement envisagé, de repérer les situations à risque (précautions d'emploi, surveillance particulière pendant le traitement) et enfin d'avoir des données cliniques et biologiques de base pour pouvoir ensuite mesurer l'efficacité et la sécurité du traitement par antipsychotique.

Le suivi du traitement recommande un bilan biologique semestriel (NFS, dosage des CPK, bilan hépatique), et une surveillance clinique étroite comprenant notamment la surveillance des constantes (pouls, tension artérielle, température), le contrôle de la fonction cardio-vasculaire et du poids du patient (avec une courbe de poids et de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces évaluations régulières ont pour objectif de détecter par exemple des troubles extrapyramidaux, des mouvements anormaux supplémentaires, une galactorrhée, ou encore une aménorrhée. Les parents ont alors un rôle important dans la détection de l'apparition de ces effets indésirables, ou lors de l'apparition d'une fièvre inexpliquée puisque le médecin doit alors être immédiatement contacté et le traitement interrompu.

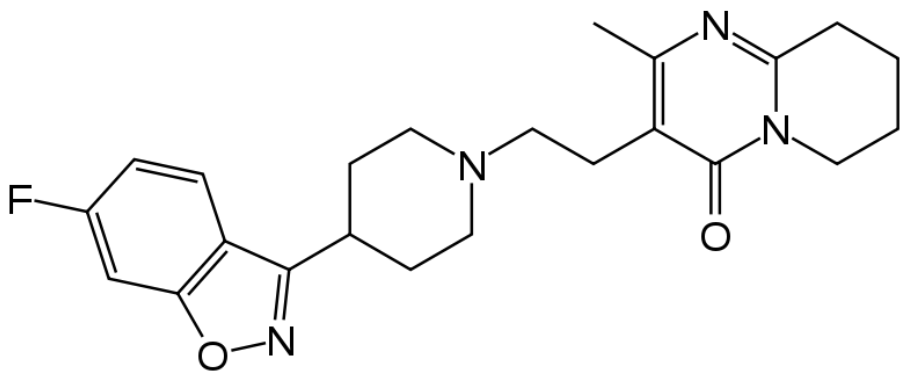
La biodisponibilité des antipsychotiques chez l'enfant (jusqu'à 10 ans environ) est plus importante que chez l'adulte ; en effet, le métabolisme est ralenti durant l'enfance et la fraction libre des antipsychotiques dans le sang est susceptible d'augmenter, du fait de la faible liaison aux protéines plasmatiques. Ceci entraînerait alors une plus forte toxicité de cette classe médicamenteuse chez l'enfant. La surveillance des taux plasmatiques serait donc importante afin d'adapter les doses et ainsi de prévenir la survenue d'effets indésirables. Il est aussi noté que la répartition de la dose quotidienne en plusieurs prises permettra aussi de limiter les pics plasmatiques toxiques pour l'enfant.

Au vu des effets indésirables courants chez l'adulte lors de la prise d'antipsychotiques, il convient de respecter certaines règles lors de la mise en place de ce type de traitement chez l'enfant comme chez l'adolescent. Il conviendra donc de commencer par de faibles doses, fractionnées au cours de la journée, puis d'augmenter les doses progressivement par paliers d'au moins 5 à 7 jours, en fonction des résultats cliniques effectués. Enfin, au vu de la prise de poids souvent constatée lors d'un traitement antipsychotique, il parait important d'ajouter aux précautions des conseils nutritionnels pour limiter au maximum cet effet. [1][8][12][15]

2. RESULTATS DES ETUDES

2.1. LA RISPERIDONE

Rispéridone



La rispéridone est à ce jour le seul antipsychotique de deuxième génération à avoir une AMM pour l'utilisation chez l'enfant; en effet celle molécule est indiquée dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Son mécanisme d'action résulte de l'activité antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2 et dopaminergiques D2. La rispéridone se lie aussi aux récepteurs α1-adrénergiques, et faiblement aux récepteurs histaminergiques H1 et α2-adrénergiques.[16]

2.1.1. Rispéridone et troubles du comportement accompagnant un retard mental

Nous avons étudié 4 essais concernant le traitement des troubles du comportement accompagnant un retard mental par la rispéridone.

Une première étude clinique a été réalisée en double aveugle versus placebo chez 13 enfants et adolescents (6 sous rispéridone, 7 sous placebo) de 6 à 14 ans ayant un quotient intellectuel (QI) bas (66-85). L'étude fut menée pendant 4 semaines, à une dose moyenne finale de 0 ,05mg/kg/j (soit de 1,2mg/j). Les résultats ont montré que la rispéridone est significativement plus efficace que le placebo selon l'échelle ABC (Aberrant Behavior Checklist) pour les critères d'irritabilité, d'hyperactivité et de langage inapproprié. En revanche il a été noté dans le groupe placebo une réduction plus importante du critère de léthargie. Le score total de l'échelle CGI (Clinical Global Impression) fut lui aussi nettement amélioré versus le groupe placebo. Il en est de même pour l'échelle VAS (Visual Analogue Scale). Le traitement fut bien toléré puisqu'il n'y a pas eu de changement conséquent dans les analyses biologiques et les effets secondaires qui ont pu apparaître ont toujours été légers (fièvre, diarrhée, augmentation de l'appétit, toux) ou modérés (somnolence). Il fut également noté une légère prise de poids (+7%) chez deux patients dans le groupe rispéridone, mais la variation du poids moyen entre les deux groupes n'était pas significative. Par contre, aucune différence n'a été relevée entre le groupe placebo et le groupe rispéridone au niveau des effets extrapyramidaux.[17]

Une seconde étude en double aveugle fut réalisée pendant 6 semaines chez 118 enfants (55 sous rispéridone, 63 sous placebo) de 5 à 12 ans ayant un QI entre 36 et 84, et souffrant de troubles du comportement. La rispéridone fut administrée à une dose variant entre 0,02 et 0,06mg/kg/j, soit une moyenne de 1,16mg/j. Les premières mesures d'efficacité furent évaluées avec la sous-échelle des troubles de la conduite de l'échelle Nisonger Child Behavior Rating Form (NCBFR). Elles montrent que le traitement par rispéridone améliore significativement les troubles des conduites selon cette échelle et ce dès la première semaine. Il est aussi noté une amélioration des scores d'irritabilité, de retrait social/léthargie et d'hyperactivité dans l'échelle ABC, ainsi que pour l'échelle CGI ; en effet à la fin de l'étude 53,8% des sujets sous rispéridone sont répertoriés dans le groupe « much to very much improved » contre seulement 7,9% des sujets sous placebo. Enfin les résultats de l'étude ont signalé une amélioration du comportement agressif/destructeur au Behavior Problems

Inventory. Les effets indésirables furent relevés fréquemment et de façon majoritaires dans le groupe rispéridone (chez 98% des sujets sous rispéridone, et 70% des patients sous placebo). Les principaux furent des céphalées (chez 29% des patients sous rispéridone), une somnolence (51%), des vomissements, une prise de poids (51%) moyenne de 2,2kg (versus 0,9kg dans le groupe placebo (2% des patients)), une élévation de la prolactinémie (sans apparition de gynécomastie ni d'aménorrhée), une augmentation de l'appétit ainsi que des rhinites. En revanche, il n'a été ici encore relevé aucune différence au niveau des effets extrapyramidaux dans les deux groupes de l'étude ; deux patients traités par rispéridone en ont décrit, mais n'ont pas eu besoin de traitement correcteur. Notons que seuls 43 patients (78%) du groupe rispéridone et 44 patients (70%) du groupe placebo terminèrent l'étude. Les causes de l'arrêt furent une réponse insuffisante au traitement, une non-compliance au traitement, l'apparition d'effets secondaires, la perte du suivi ou encore la perte des médicaments.[18]

Cette seconde étude fut poursuivie chez 107 enfants pendant 48 semaines, dans le but d'évaluer la tolérance, la sécurité et l'efficacité de cette molécule. La dose moyenne de rispéridone administrée à tous les patients à la fin de cette étude est de 1,51mg/j. Les mêmes échelles d'évaluation furent utilisées (NCBRF, CGI, ABC). L'efficacité de la rispéridone démontrée lors de la première partie de l'étude fut confirmée lors de son extension. Les effets secondaires rapportés le plus fréquemment étaient des céphalées (32,7%), une somnolence (légère et disparaissant après quelques semaines de traitement) (32,7%), des rhinites (28%) ainsi qu'une prise de poids associée à une augmentation de l'appétit (20,6%). 11 patients (10,3%) ont arrêté l'essai à cause de ces effets indésirables (majoritairement à cause de la prise de poids, et un pour des troubles extrapyramidaux). Le taux moyen de prolactine a augmenté, jusqu'à 15,6 et 16,9mg/ml respectivement chez les garçons et les filles, puis est revenu à la normale, toujours sans apparition d'effets indésirables tels qu'une gynécomastie ou encore une aménorrhée. En revanche, aucun changement n'est apparu à l'ECG, et aucune dyskinésie tardive n'a été recensée. A la fin de cette étude prolongée, il a été constaté que l'amélioration se maintenait aussi à long terme sous rispéridone.[19]

Une étude d'un an fut réalisée sur 504 jeunes patients de 5 à 14 ans, qui reçurent une dose moyenne quotidienne de 1,6mg de rispéridone. Le traitement s'avéra significativement efficace dès la première semaine de traitement selon l'échelle NCBRF, et l'amélioration fut maintenue durant toute la durée de l'étude. Il fut montré également une amélioration

significative sur les échelles ABC et CGI. Les effets indésirables recensés furent essentiellement une somnolence (30%), des rhinites (27%) et des céphalées (22%).[20]

Enfin en 2007 fut effectué un relevé des études concernant les enfants souffrant de troubles du comportement et d'un quotient intellectuel (QI) bas. Ces sujets, âgés entre 5 et 14 ans, ont reçu soit un placebo, soit de la rispéridone (0,02 à 0,06mg/kg/j). L'efficacité fut évaluée à l'aide de l'échelle NCBRF ; l'amélioration fut significative dans le groupe rispéridone (-15,8 versus -6,4 pour le groupe placebo). En revanche selon l'échelle Verbal Learning Test for Children (VLT-C) il ne fut pas constaté de différence significative entre les deux groupes. Enfin, la somnolence relevée dans les effets secondaires n'a pas altéré les fonctions cognitives des patients.[21]

2.1.2. Rispéridone et troubles du comportement liés à des troubles autistiques

Trois études ont été relevées dans le traitement des troubles du comportement liés à des troubles autistiques.

Une étude clinique en double aveugle versus placebo a été effectuée en 2002 chez 101 enfants de 5 à 17 ans souffrant de troubles autistiques associés à des troubles du comportement, et ce pendant 8 semaines. 49 patients sont traités par la rispéridone (de 0,5 à 3,5mg/jour), et 52 par placebo. Les résultats de cette étude se basent sur l'échelle d'irritabilité ABC, et indiquent une diminution significative du score d'irritabilité (56,9% pour le groupe rispéridone versus 14,1% pour le groupe placebo) et une baisse de l'hyperactivité, ainsi qu'une amélioration clinique significative, basée sur l'échelle Clinical Global Impression-Improvement CGI-I ; en effet, le taux de réponse au traitement était de 69% pour le groupe rispéridone et de 12% pour le groupe placebo. Ces résultats se sont maintenus lors de la phase d'extension de l'étude sur 34 patients, qui a duré 6 mois (seuls 4 patients ont arrêté au cours de cette seconde période à cause d'une diminution de l'efficacité). Aucun effet secondaire grave n'a été relevé, et aucun enfant n'a quitté l'étude pour un problème de tolérance à la rispéridone. Les effets indésirables rapportés dans le groupe rispéridone furent une prise de poids (2,7±2,9kg), une augmentation de l'appétit, une fatigue et une somnolence, des sensations vertigineuses et enfin une hypersalivation. Tous ont été décrits comme modérés et transitoires. Quelques cas d'effets secondaires neurologiques ont été relevés (tremblements,

dyskinésie, akathisie, et troubles de la déglutition), mais seuls les tremblements étaient significativement plus importants dans le groupe rispéridone. En revanche aucun trouble extrapyramidal n'a été relevé dans les 2 groupes.[22]

Une étude canadienne versus placebo fut menée en 2004 pendant 8 semaines chez 79 enfants âgés de 5 à 12 ans, à une dose moyenne de 1,17mg/jour. Elle a montré que la rispéridone était efficace et bien tolérée pour le traitement des troubles du comportement associés aux troubles autistiques et autres troubles envahissants du développement. En effet, les résultats ont montré une diminution significative du score total de l'échelle ABC dans le groupe traité par rispéridone, notamment concernant les paramètres relatifs à l'irritabilité (réduction de 64% contre 31% pour les sujets recevant un placebo) ; les 4 autres sous-échelles de l'ABC ont elles aussi montré une réduction significative des symptômes. On a aussi observé une amélioration des sous-échelles de la NCBFR « troubles de la conduite », « anxiété », « hyperactivité », et « hypersensibilité », ainsi qu'une amélioration du score de l'échelle CGI-C (Clinical Global Impression-Change). Il en est de même pour l'estimation de l'amélioration selon l'échelle VAS. L'effet indésirable le plus souvent rapporté sous rispéridone fut la somnolence (72,5% versus 7,7%) pour les sujets sous placebo). Les autres, plus rares, furent des infections de l'appareil respiratoire (37,5%), des rhinites (27,5%), ainsi qu'une augmentation de l'appétit (22,5%). Tous ces effets furent principalement de faible intensité et transitoires, et régressèrent après une adaptation des doses. Par ailleurs, un unique cas de trouble extrapyramidal fut répertorié, mais suite à une surdose accidentelle de rispéridone.[23]

L'étude la plus récente date de 2013, et a duré 26 semaines. Elle a regroupé 79 patients âgés de 5 à 17 ans, qui ont reçu des doses variables de rispéridone selon leur poids : 1,25mg/j pour les patients entre 20 et 45kg, 1,75mg/j pour ceux pesant plus de 45kg. Au terme de l'étude les 2 groupes ont montré une amélioration significative dans leur comportement et dans la réduction de l'agressivité. 71% des patients terminèrent les 26 semaines, les autres ayant arrêté principalement à cause d'une réponse insuffisante au traitement (6%) ou à cause des effets secondaires (6%). Ces principaux effets indésirables furent une augmentation de l'appétit (11%), une prise de poids et des vomissements (9%), ainsi qu'une sédation, fièvre et infections respiratoires (5%). Parmi les patients, un cas de cycle menstruel irrégulier pourrait être dû à une modification du taux de prolactine.[24]

2.1.3. *Rispéridone et schizophrénie*

Plusieurs études ont été réalisées chez l'enfant et l'adolescent souffrant de schizophrénie. La première effectuée en 1997, concernait 10 enfants et adolescents schizophrènes âgés de 11 à 18 ans. Il leur a été administré pendant 6 semaines, une dose quotidienne de 0,05-0,104mg/kg/j (4-10mg/j) de rispéridone. Au terme de l'étude, il a été constaté une amélioration sur l'échelle PANSS (Positive And Negative Symptoms Scale) (passant de 70,7 points à 19,9 points) ainsi que sur l'échelle CGI (passant de 4,5 à 3,1). Les effets secondaires relevés furent une somnolence (8 patients sur 10), une prise de poids (8 patients), des réactions dystoniques (2 patients), ainsi que des troubles extrapyramidaux (3 patients) qui ont nécessité un traitement correcteur. Aucun de ces effets n'a contraint à l'arrêt du traitement, et il n'a été recensé aucun changement de la prolactinémie.[25]

Zalsman réalisa une étude chez 11 adolescents schizophrènes âgés de 15,5 à 20 ans avec une dose de rispéridone allant de 1 à 4,5mg/j (la dose moyenne étant de 3,14mg/j). Après 6 semaines de traitement, celui-ci s'avère bénéfique : le score total de l'échelle PANSS a diminué de 28%, et les symptômes positifs et négatifs ont aussi diminué. La plupart des sujets ont présenté une somnolence significative (8/11) ainsi qu'une dépression (7/11). 4 patients ont eu une akathisie, 2 une dystonie. Une prise de poids fut recensée chez 8 patients, allant de 1 à 19 kg. En revanche aucune modification de la prolactinémie n'a été observée.[26]

En 2004, une étude comparative fut menée pendant 8 semaines entre rispéridone, olanzapine et halopéridol, chez des enfants et adolescents psychotiques âgés de 9 à 18 ans. Les 50 patients souffraient de troubles schizophréniques (52%) et/ou de troubles de l'humeur de type psychotique (42%). Cette étude a montré une efficacité de la rispéridone sur les troubles schizophréniques, puisque les échelles BPRS-C (Brief Psychiatric Rating Scale) et CPRS (Conners' Parent Rating Scales) ont montré une amélioration significative de leur score. 53% des patients traités par la rispéridone ont nécessité un traitement correcteur des troubles extrapyramidaux ; les effets secondaires les plus reportés à la fin de l'étude furent une sédation (26%) et des céphalées (31%) ; il fut aussi rapporté des troubles de la vision, une sécheresse buccale, de la nervosité, des nausées, de la constipation et des douleurs musculo-squelettiques. Là aussi fut observée une prise de poids (4,9±3,6 kg), mais pas de variation significative de la prolactinémie.[27]

La dernière étude est une étude randomisée en double aveugle versus placebo. Elle a concerné 269 patients âgés de 13 à 17 ans, 160 sous placebo, 55 recevant une dose quotidienne de 1-3mg de rispéridone, et 54 recevant 4-6mg de rispéridone par jour, et ce pendant 6 semaines. L'échelle PANSS a montré une nette amélioration, avec des scores de 21,3 points pour le groupe 1-3mg/j, 21,2 points pour le groupe 4-6mg/j et 8,9 points seulement pour le groupe placebo. Aucune différence ne fut relevée entre les deux groupes rispéridone ; les auteurs ont donc conclu que le groupe avec la dose la plus faible possède donc un meilleur rapport bénéfice/risque pour cette population de patients.[28]

2.1.4. Rispéridone et troubles bipolaires

8 études ont été recensées pour le traitement des troubles bipolaires par la rispéridone chez l'enfant et l'adolescent.

La première étude menée chez des enfants et adolescents souffrant de troubles bipolaires eut lieu en 1999. Elle fut réalisée chez 28 jeunes de 4 à 17 ans pendant plusieurs mois (de 0,25 à 34 mois), à raison d'une dose de 1,7±1,3mg/jour de rispéridone (ces patients avaient déjà un traitement en cours). Après ajout de la rispéridone, il a été noté une amélioration sur les échelles CGI-manie (avec une réduction de 2,5 points par rapport au score de départ 5,4 ± 1,0) et CGI-agressivité (avec une réduction de 2,5 points par rapport au score de départ 5,1 ± 1,2). Les symptômes psychotiques ont aussi réduit de 2,1 points par rapport à la base de départ 3,6 ± 0,4, et les scores composant l'échelle ADHD (Attention-Deficit with Hyperactivity Rating Scale IV) ont eux aussi été réduits, bien que de façon moins nette que pour les autres résultats (soit une réduction de 0,7 points par rapport au score de base de 5,0 ± 0,8. Les effets secondaires rapportés furent une prise de poids (18% des patients), une sédation (18%) ainsi qu'une variation de la prolactinémie (avec une moyenne de 32,8±12,05ng/ml, la normale étant de 0 à 15ng/l).[29]

Biederman a mené une étude sur 30 enfants et adolescents de 6 à 17 ans souffrant de troubles bipolaires pendant 8 semaines. 22 patients terminèrent l'étude, les autres ayant arrêté par manque d'efficacité du traitement et par manque de suivi, et un sujet à cause d'une hypotension orthostatique. Au cours de cet essai, le score de l'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) a significativement diminué, passant de 27,9±9,1 à 13,5±9,7. L'échelle totale

BPRS a elle aussi diminué, de 12,6 points, avec une amélioration significative sur les symptômes maniaques, mais pas sur les symptômes négatifs ni l'anxiété et la dépression. Quant à l'échelle CPRS, son score a été réduit de 10,2 points, passant de 40,9±11,5 à 30,7±11,0.[30]

Le même groupe de recherche a mené en parallèle une autre étude chez 16 patients plus jeunes, de 4 à 6 ans pendant 8 semaines, avec une dose quotidienne de 1,4±0,5 mg. Un seul sujet a stoppé le traitement avant la fin de l'étude à cause d'un manque d'efficacité. Le score sur l'échelle YMRS a diminué de 18,3 points (avec un score de base de 35.2±8.2). L'évaluation de l'amélioration selon l'échelle CGI-Mania montre que 69% des patients sous rispéridone ont été répertoriés dans les groupes « amélioré » ou « très amélioré ». Les effets indésirables rapportés furent une augmentation de l'appétit, des infections, allergies et coups de froid ainsi que des maux de tête. Il a été aussi constaté lors de cette étude une prise de poids de 2,2±0,4 kg ainsi qu'une élévation de la prolactinémie (en moyenne 35,7 ng/ml).[31]

Plus récemment, une étude fut réalisée chez 4 garçons et 2 fillettes âgés de 5 à 15 ans souffrant de troubles bipolaires et ayant déjà eu d'autres traitements inefficaces (divalproate de sodium) sur les symptômes agressifs. La dose quotidienne de rispéridone ajoutée au traitement déjà existant était de 0,85mg/jour. Chez tous les patients de cette étude, on a constaté une réduction des symptômes d'agressivité. Un sujet a souffert de somnolence et d'akathisie, qui a disparu après modification de la répartition journalière de la dose ; en revanche, aucun enfant n'a arrêté l'essai à cause d'effets secondaires.[32]

Une autre étude a testé la rispéridone associée au divalproate de sodium ou au lithium. Pavuluri et al ont conduit cet essai auprès de 37 jeunes patients bipolaires maniaques âgés de 5 à 18 ans. La dose quotidienne de rispéridone était de 0,75±0,75mg, celle de divalproate de 106 µg/j et celle de lithium de 0,9mEq/l. Les scores des différentes échelles utilisées ont diminué pour les deux groupes ; en effet le score de l'échelle YMRS a diminué de 23,53 points dans le groupe rispéridone/lithium, et de 22 points dans le groupe rispéridone/divalproate. La même amélioration fut notée avec l'échelle CGI-BP Manie ; les réductions sont de 3,56 (au départ 5,35 ± 1,41) et 3,82 (au départ 5,70 ± 0,87) points pour chacun des groupes. Le principal effet secondaire recensé fut une prise de poids, observée chez plus de 30 % des patients, quel que soit le groupe. Les autres effets constatés furent une sédation (23,5% et 20%), des nausées (23,5% et 15%), une augmentation de l'appétit (23,5% et 20%) ainsi que des maux d'estomac (23,5% et 10%).[33]

Pavuluri et al. ont aussi comparé la rispéridone au divalproate de sodium dans le traitement des épisodes maniaques chez l'enfant. 66 enfants et adolescents âgés de 8 à 18 ans furent enrôlés dans cet essai ; 33 reçurent la rispéridone (0,5-2mg/j) et 33 le divalproate (60-120µg/ml) pendant 6 semaines. Les échelles YMRS et CDRS furent utilisées pour évaluer l'efficacité. Les résultats ont montré une amélioration plus rapide avec la rispéridone selon l'échelle CDRS, sans différence significative entre les deux groupes dans les scores finaux ; cependant le taux de réponse fut plus élevé avec la rispéridone (78,1% versus 45,5% avec le divalproate). Le taux d'arrêt de traitement fut moins haut pour le groupe rispéridone (24%) que pour le groupe divalproate (48%) ; l'augmentation de l'irritabilité dans ce dernier groupe fut la cause principale de ces arrêts. Il ne fut relevé aucune prise de poids dans les deux groupes.[34]

Une étude randomisée en double-aveugle versus placebo a été menée chez des enfants et adolescents (10-17 ans) diagnostiqués comme souffrant de troubles bipolaires de type I, en épisode maniaque ou mixte. Les sujets furent divisés en trois groupes : un recevant 0,5 à 2,5mg/j de rispéridone (n=50), un second recevant 3 à 6mg/j de rispéridone (n=61) et le dernier recevant un placebo. Au terme des trois semaines d'étude, les résultats observés sur l'échelle YMRS ont montré une amélioration significative dans les groupes rispéridone par rapport au groupe placebo. Les effets indésirables les plus souvent constatés ont été une somnolence, une fatigue et des céphalées. La prise de poids fut légèrement plus élevée avec la rispéridone, sans toutefois avoir une différence entre les 2 groupes. Il a été donc été conclu lors de cette étude que la rispéridone est efficace dans le traitement des phases maniaques ou des épisodes mixtes chez les enfants souffrant de troubles bipolaires, avec un meilleur rapport bénéfice-risque à un dosage de 0,5 à 2,5mg/j.[35]

Biederman a mené en 2008 une étude concernant le déficit de l'attention et l'hyperactivité chez des enfants bipolaires. Il a traité ces symptômes chez 31 patients âgés de 4 à 15 ans. Les résultats furent modestes, puisque seuls 29% des sujets ont montré une réduction sur l'échelle ADHD et un score inférieur ou égal à 2 sur l'échelle CGI-I.[36]

2.1.5. *Rispéridone et syndrome de Gilles de la Tourette*

Nous avons relevé 3 études pour le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette par la rispéridone. Le syndrome de Gilles de la Tourette se caractérise par des tics phoniques et moteurs multiples ainsi que des troubles comorbides divers comme par exemple des troubles obsessionnels compulsifs. Bien que les tics soient un phénomène relativement fréquent chez les enfants (12%), les tics moteurs chroniques ne se développent que chez 2 à 5% des enfants, et le syndrome de Gilles de la Tourette chez moins de 1% de cette population.[37]

Une étude fut menée en Corée sur 15 enfants et adolescents. 7 sujets ont été diagnostiqués comme souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette, et 8 comme souffrant de tics chroniques. Deux échelles de mesures furent utilisées : la « Yale Global Tic Severity Scale » (YGTSS) et la « Global Assessment of Functioning Scale » ; elles montrèrent toutes les deux une amélioration des symptômes chez 13 patients sur 15, et ce à une dose de rispéridone augmentée progressivement (0,53±0,13mg la première semaine, 0,90±0,28mg la troisième semaine, et 1,23±0,37mg la sixième semaine). Le score de l'échelle YGTSS a diminué de 36% et le score de la Global Assessment of Functioning Scale a augmenté de 66,8±10,8 au départ jusqu'à 73,1±10 points. Un sujet n'a pas montré de réduction des tics, et un autre sujet s'est avéré avoir plus de tics. En ce qui concerne les effets indésirables, seul un patient a montré une légère sédation qui n'a pas nécessité l'arrêt du traitement.[38]

Une seconde étude a comparé l'efficacité et la tolérance au traitement par rispéridone ou par pimozide. 19 enfants âgés de 7 à 17 ans et diagnostiqués comme souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette ou de tics moteurs chroniques ont suivi cet essai pendant 4 semaines. L'efficacité de chaque traitement fut évaluée avec l'échelle YGTSS (le score de base était de 43,3±17,5). C'est ainsi que la rispéridone apparait comme plus efficace puisqu'on a constaté une réduction plus importante du score concernant cette molécule (25,2±13,6) par rapport au pimozide (34,2±14,2). Aucun changement dans l'ECG ne fut décrit, en revanche la prise de poids fut plus importante dans le groupe rispéridone (en moyenne 1,9kg) que dans le groupe pimozide (en moyenne 1,0kg). Notons que bien qu'aucun effet indésirable sérieux n'ait été relevé, 6 patients sur 19 ont arrêté le protocole avant le terme.[39]

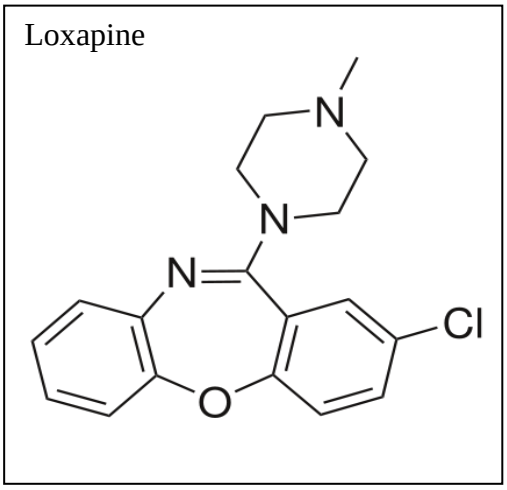
Enfin une dernière étude a été recensée, évaluant l'efficacité et la sécurité de la rispéridone chez l'adulte et l'enfant souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette. Elle fut réalisée pendant 8 semaines en double aveugle versus placebo et concerna 8 adultes et 26 enfants. Au terme de cette étude, l'échelle YGTSS a montré une réduction de la sévérité des tics de 36% chez les 12 enfants sous rispéridone, contre 11% pour les 14 enfants sous placebo. Une prise de poids moyenne de 2,9kg fut constatée dans le groupe rispéridone, mais il n'a pas été observé de troubles de la conduction cardiaque, de modifications biologiques ou encore de troubles extrapyramidaux lors de cette étude.[40]

2.1.6. Rispéridone à action prolongée

Il existe une forme à action prolongée de la rispéridone, administrée par voie injectable, dont l'AMM est restreinte aux patients adultes. Nous n'avons cependant recensé qu'une seule étude concernant l'utilisation de cette molécule chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans.

En effet une étude publiée en mai 2013 relate les effets à courte durée (6 mois) de la rispéridone injectable à action prolongée chez 19 enfants souffrant de troubles bipolaires. Cette étude a montré de bons résultats puisque tous les patients ont terminé l'étude et ont montré des changements significatifs sur les échelles CGAS (Children's Global Assessment Scale) (avec un score initial de 20,6 contre 49,2 à la fin de l'étude) et CGI-S (avec un score initial de 5,9 contre 3,9 au terme des 6 mois). 13 patients (68,4%) eurent des effets secondaires : augmentation de la prolactinémie (57,9%) augmentation de l'appétit (31,6%), prise de poids (36,8%, allant de 1,1kg jusqu'à 5,7kg au terme des 6 mois), somnolence (15,8%), diminution de l'appétit (10,5%), somnolence (10,5%), tremblements modérés (10,5%), nausées (10,5%).[41]

2.2. LA LOXAPINE



La loxapine est l'un des plus anciens antipsychotiques atypiques mis sur le marché en France (AMM en 1978). Elle est aujourd'hui indiquée chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans pour le traitement des états psychotiques aigus et des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). La loxapine est un antipsychotique avec une affinité particulière pour les récepteurs D2, D4 et 5HT2[16].

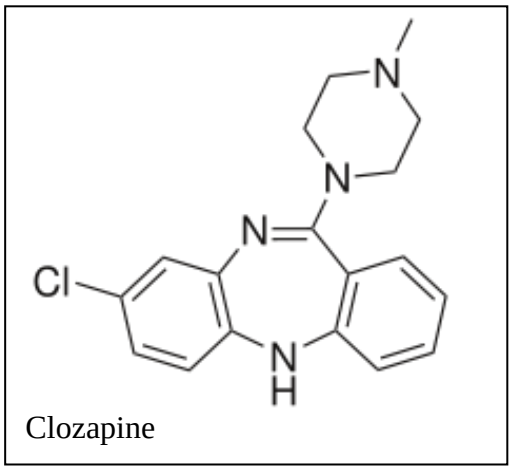
Un cas datant de 2006 a été recensé chez une fillette autiste de 10 ans ayant résisté aux autres traitements proposés (halopéridol, olanzapine, buspirone, fluoxétine, gabapentine et quétiapine). Après ces échecs thérapeutiques un traitement par loxapine fut mis en place à une dose quotidienne de 5mg. En 10 jours la patiente est devenue nettement moins agressive. Il fut observé une légère somnolence qui disparut en modifiant la dose de loxapine. La patiente a continué à avoir une amélioration de son comportement pro-social, une réduction de la fréquence, de l'intensité et de la durée de ses accès d'agressivité, et ce sans effet indésirable grave (absence de troubles extrapyramidaux, sédation et prise de poids modérées, et pas de changements métaboliques et biologiques).[42]

Peu d'études ont été réalisées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 15 ans. Une étude réalisée en 1976 relate une meilleure efficacité de la loxapine par rapport à l'halopéridol chez 75 adolescents schizophrènes non-autistes[43]. Une autre étude en 1979 propose la

loxapine comme une bonne alternative chez les jeunes patients obèses ou ayant des facteurs de risque favorisant un syndrome métabolique, du fait de la prise de poids moins importante par rapport aux autres antipsychotiques[44].

De rares cas d'intoxication chez l'enfant (un chez un enfant de 20 mois, l'autre chez un garçon de 8 ans) ont été rapportés ; ces intoxications ont toujours été accidentelles. Les effets indésirables, apparus en général au bout d'une heure, sont un état léthargique avec absence de réponse aux stimuli ainsi que des troubles extrapyramidaux qui régressent en quelques heures[45].

2.3. LA CLOZAPINE



Clozapine

La clozapine est indiquée depuis 1991 en France chez les patients schizophrènes résistant aux autres traitements, ou ayant avec les autres antipsychotiques, même atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. Elle possède une forte affinité pour bloquer les récepteurs D4, mais une faible affinité pour les récepteurs D1, D2, D3 et D5. Elle a aussi une forte action anticholinergique, anti-α-adrénergique et antihistaminique, ainsi que des propriétés antagonistes sérotoninergiques[16].

Les études concernant l'utilisation de la clozapine en pédopsychiatrie se concentrent essentiellement sur le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent.

2.3.1. *Clozapine et schizophrénie infantile*

La première étude réalisée chez cette classe de patients fut basée sur une analyse rétrospective chez 21 adolescents, dont 12 âgés de moins de 18 ans, dont les traitements antérieurs n'avaient pas apporté une réponse clinique suffisante, et qui ont eu des effets extrapyramidaux avec d'autres antipsychotiques. La clozapine fut administrée pendant 130 jours à une dose moyenne de 415mg/j (soit de 225 à 800mg/j). Une amélioration complète ou marquée fut observée chez 52% des patients, mais 4 patients n'ont montré aucun changement de comportement pendant le traitement. Les effets secondaires observés furent transitoires, et incluaient une somnolence diurne, des vertiges, une hypotension orthostatique et une hypersalivation. Une tachycardie persistante fut recensée chez certains adolescents, et un tiers des patients ont vu leur EEG modifié au cours du traitement. En revanche aucun cas d'agranulocytose ne fut rapporté.[46]

Une seconde étude a eu pour but d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la dose optimale de clozapine dans le traitement de la schizophrénie infantile. Elle a concerné 6 jeunes (9,4±2,9 ans) qui ont reçu une dose quotidienne de 200±79,1mg de clozapine. Les échelles SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) et SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) ont montré une amélioration ; en effet 5 patients sur 6 ont été considérés comme répondeurs sur la SANS, et 6 sur 6 sur la SAPS. Les effets indésirables relevés sont une sialorrhée (5/6), une tachycardie (4/6), une sédation (1/6) et une énurésie (1/6) ; un enfant a eu une chute du taux sanguin de leucocytes neutrophiles, et un autre une élévation des transaminases hépatiques.[47]

Une autre étude a évalué la fréquence d'utilisation des médicaments d'urgence oraux et injectables lors d'un traitement chronique par clozapine (476±119mg/j) chez 20 patients entre 8,5 et 15 ans. Le traitement a montré une réduction significative de la fréquence d'utilisation des autres médicaments pour calmer les comportements agressifs chez les jeunes patients schizophrènes.[48]

Un groupe d'étude a suivi pendant plus d'un an le traitement par clozapine de 26 patients réfractaires aux traitements classiques ; la clozapine s'est avérée efficace de part une réduction significative du nombre de jours d'hospitalisation chez 25 de ces enfants par an. De plus 14 enfants ont vu cette durée encore réduite au cours des 3 ans qui ont suivi cette étude ;

les effets secondaires constatés durant cette année furent une neutropénie (chez 26,9% des patients) mais sans agranulocytose.[49]

Seules quatre études contrôlées en double-aveugle furent menées sur la clozapine.

La première a comparé la clozapine à l'halopéridol pendant 6 semaines. Elle a concerné 21 jeunes patients âgés de 14±2,3 ans. L'efficacité de la clozapine (à une dose moyenne finale de 176±149mg/j) fut supérieure à l'halopéridol dans toutes les échelles de mesure de psychose utilisées ; cependant les cas de neutropénie furent majeurs et entrainèrent l'arrêt du traitement par clozapine pour 5 patients ; et 3 patients stoppèrent la clozapine par absence de réponse.[50]

La seconde étude fut menée chez 25 enfants de 7 à 16 ans pendant 8 semaines, en comparant cette fois la clozapine (327±113mg/j) à l'olanzapine (18,1±4,3mg/j). La clozapine fut associée à une réduction significative des symptômes sur toutes les échelles de mesures (CGI-S, SAPS et SANS) ; cette amélioration est supérieure à celle présentée par l'olanzapine. En revanche, les effets indésirables sont nombreux : prise de poids, anomalies lipidiques, neutropénie, hypersalivation, sédation, incontinence, anomalies de l'ECG et de l'EEG, akathisie et troubles métaboliques. Après 2 ans de suivi, 15 patients recevaient encore de la clozapine, avec une efficacité clinique visible, mais de nouveaux effets secondaires ont commencé, tels que des anomalies lipidiques (6 patients) et des crises épileptiques (1 patient).[51]

La troisième étude en double aveugle a elle aussi comparé la clozapine à l'olanzapine. Pendant 12 semaines les patients âgés de 10 à 18 ans ont reçu 403,1±201,8mg/j de clozapine ou 26,2±6,5mg/j d'olanzapine. Là encore la clozapine est apparue comme supérieure à l'olanzapine, mais cette dernière fut clairement mieux tolérée. [52]

La dernière étude en double aveugle compare pendant 12 semaines l'effet de la clozapine et de l'olanzapine à haute dose (supérieure à 30mg/j), chez 33 enfants et adolescents (avec une moyenne d'âge de 15,5 ans) schizophrènes réfractaires aux autres traitements, sur les modifications lipidiques et le métabolisme glucidique. Les effets secondaires majeurs sous les deux traitements sont une prise de poids et des problèmes métaboliques. En effet à la douzième semaine, 92,9% des patients sous clozapine et 78,9% des patients sous olanzapine

sont considérés comme en surpoids ou obèses. En revanche le taux de prolactine est beaucoup plus élevé dans le groupe olanzapine, 41,3ng/ml (contre 13,9ng/ml pour le groupe clozapine). L'efficacité du traitement fut évaluée avec les échelles BPRS, SANS, CGI-I et CGAS ; les deux traitements apparaissent comme efficaces, mais à utiliser avec précautions à cause des effets indésirables métaboliques engendrés. La clozapine semble agir rapidement, et son effet semble se maintenir dans la durée, puisqu'à la 24ème semaine les résultats sont toujours bons.[53]

2.3.2. Clozapine et troubles bipolaires

Le premier cas de traitement de trouble bipolaire par clozapine rapporté concerne un adolescent de 15 ans, très réfractaire aux autres traitements. Un traitement par clozapine (300mg/j)/lithium (1350mg/j) fut instauré progressivement ; après 15 jours de traitement puis 4 semaines de traitement, l'amélioration de l'humeur et des symptômes psychotiques est évidente (50% d'amélioration sur l'échelle BPRS, le score CGAS a nettement progressé, 57% de réduction sur la CGI-S et 75% d'augmentation sur la CGI-I. Les seuls effets secondaires observés furent une sédation et de la fatigue, mais qui n'ont pas nécessité une réduction du dosage de clozapine. Après 9 mois de traitement, il n'y a pas eu de réapparition de symptômes psychotiques ou maniaques.[54]

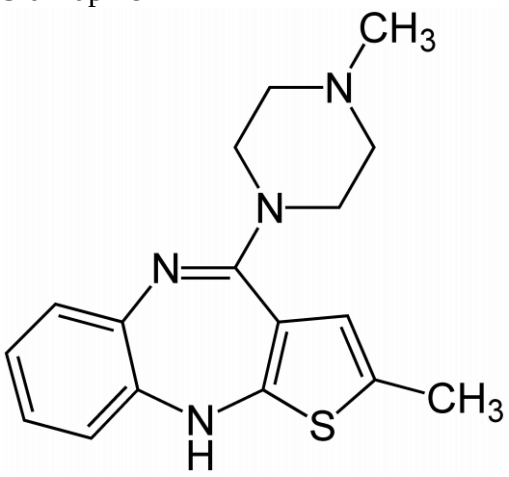
Kant étudia l'utilisation de la clozapine chez 39 adolescents souffrant de troubles bipolaires et âgés en moyenne de 14 ans. La clozapine fut administrée à une dose moyenne de 102mg/j. Une fois le traitement stabilisé, le traitement apparut comme bénéfique sur le plan clinique, et les patients ont eu besoin de moins de co-médications (stabilisateurs de l'humeur, antidépresseurs, anxiolytiques) que lors des traitements précédents avec d'autres antipsychotiques. Quelques sujets ont arrêté la clozapine à cause d'une agranulocytose (n=1), d'une neutropénie (n=2), d'une prise de poids excessive (n=2) ; par ailleurs une prise de poids a été notée chez 20 sujets.[55]

La clozapine fut également évaluée chez 10 patients entre 12 et 17 ans souffrant de crises maniaques sévères qui n'ont pas été soulagées par d'autres médicaments conventionnels. 15 à 28 jours après le traitement par clozapine (142,5±73,6mg/j), tous les patients ont répondu positivement selon l'échelle CGI-I. Les changements sur les autres échelles utilisées (YMRS, BPRS, CGAS, CGI-S) ont été significatifs. Les effets secondaires

ont été fréquents (augmentation de l'appétit, sédation, énurésie, sialorrhée) mais pas sévères donc n'ont pas entraîné une baisse du dosage. La prise de poids après 6 mois de traitement fut de 6,96±3,08kg (+10,7%). En revanche lors de cette étude aucune neutropénie ou crise épileptique ne fut rapportée.[56]

2.4. L'OLANZAPINE

Olanzapine



L'olanzapine est indiquée en France depuis 1996 chez l'adulte dans le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques, ainsi qu'en prévention chez les patients présentant un trouble bipolaire ayant déjà répondu au traitement par olanzapine lors d'un épisode maniaque. Cette molécule présente une affinité pour de nombreux récepteurs, tels que les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A/2C, 5HT3, 5HT6, dopaminergiques D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, muscariniques, α_1-adrénergiques, ainsi que les récepteurs histaminiques H_1. Elle a une préférence pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT2[16].

L'olanzapine a été étudiée chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires, du syndrome de Gilles de la Tourette et les troubles du développement. Elle a obtenu de la FDA (Food and Drug Administration) en décembre 2009 une indication pour le traitement des adolescents de 13 à 17 ans souffrant de schizophrénie ou d'accès maniaques dans les troubles bipolaires de type I.

2.4.1. *Olanzapine et schizophrénie*

Une étude en double aveugle a été menée avec des doses flexibles d'olanzapine (72 patients) versus placebo (35 patients). Une amélioration significative a été observée sur la psychopathologie et sur la sévérité de la maladie chez les patients traités par olanzapine. Cependant, ces mêmes patients ont eu des effets indésirables, tels qu'une somnolence, des changements dans les dosages des enzymes hépatiques, une élévation de la prolactinémie, ainsi qu'une prise de poids importante ; les auteurs ont également noté qu'en comparaison avec une population adulte, la prise de poids a été plus importante chez la population juvénile.[57]

Une étude fut élaborée en 2008 sur 96 adolescents âgés de 12 à 19 ans souffrant pendant 24 semaines. Ces patients souffraient de différents types de schizophrénie, de type paranoïde, désorganisée, ou encore de troubles schizo-affectifs. L'olanzapine fut administrée au départ à une dose de 10mg/j, et varia de 6,9 à 19,5mg/j au cours de l'étude. Un premier résultat fut relevé à la sixième semaine ; il y a eu une amélioration selon l'échelle BPRS-total score, avec des taux de réponse supérieurs à 60% pour tous les diagnostics excepté pour les troubles schizophréniformes. L'étude fut étendue à 18 autres semaines pour les sujets répondeurs, au cours desquelles, 26 patients sur 60 arrêtèrent le traitement, dont 13 par manque d'efficacité. Cependant, le taux de patients qui étaient considérés comme nettement malades ou plus selon l'échelle CGI-S diminua de 83,3% à 37,5% en 6 semaines de traitement ; l'échelle CGI-I démontra elle aussi une amélioration chez 59,4% des patients, et une aggravation ou non amélioration ne fut rapportée que chez 5,2% des sujets. La grande majorité des patients (92,7%) eurent des effets indésirables. Les plus souvent rapportés furent une prise de poids (30,2%, 5,1±3,7kg) et une augmentation de la prolactinémie (25%) ; quelques troubles extrapyramidaux furent recensés (chez 28,1% des patients) le plus souvent à titre de tremblements, mais il ne fut pas observé de cas d'agranulocytose. Seuls 3 sujets sur 96 stoppèrent l'étude à cause d'effets secondaires.[58]

Une étude fut menée sur un an chez 20 patients âgés de 6 à 15 ans. Au terme de cet essai, 74% des sujets ont été considérés comme répondeurs au traitement par olanzapine, avec une amélioration de 20% ou plus sur l'échelle BPRS. En revanche les symptômes positifs ont mieux répondu au traitement que les symptômes négatifs et l'anxiété. Tous ces patients ont

terminé l'étude avec un IMC au-dessus de la normale, et 4 d'entre eux ont arrêté prématurément l'olanzapine à cause de cette prise de poids.[59]

Une étude récente a suivi 107 adolescents (72 sous olanzapine, d'âge moyen 16,1 ans, et 35 sous placebo, d'âge moyen 16,3 ans). Pendant 6 semaines ils reçurent une dose flexible d'olanzapine entre 2,5 et 20mg/j ou un placebo. Le traitement fut évalué avec les échelles BPRS, CGI-S, et PANSS. 68,1% des patients sous olanzapine terminèrent l'étude (contre 42,9% pour le groupe placebo). L'olanzapine montre une amélioration significative sur toutes les échelles de mesure. En revanche elle a entraîné une prise de poids plus importante (4,3kg versus 0,1kg pour les patients sous placebo) ; les taux sanguins de prolactine et de triglycérides ont augmenté eux aussi pendant l'étude.[60]

Deux essais rapportent les résultats thérapeutiques de l'olanzapine observés chez des enfants résistant à d'autres traitements antipsychotiques.

La première étude traite 8 enfants ou adolescents âgés de 6 à 18 ans pendant 8 semaines, avec une posologie de 17,5±2,3mg/j. Selon l'échelle CGI, une amélioration modérée est rapportée chez 37,5% des enfants, ainsi qu'une amélioration minimale chez 25%. Il est également noté une amélioration de 19% du score total du BPRS, ainsi que 33% du score Bunney-Hamburg et 21% du SANS, et ce par rapport à l'état clinique après 1 à 4 semaines sans aucun traitement. 4 enfants ont poursuivi la prise d'olanzapine au-delà de 8 semaines et ont continué d'améliorer ces scores. Par contre 4 enfants qui avaient auparavant été traités par clozapine répondent moins bien à l'olanzapine. Les effets indésirables relevés au cours de cette étude furent une augmentation de l'appétit, des troubles gastro-intestinaux, des maux de tête, une somnolence, des insomnies (ayant nécessité des benzodiazépines) ainsi qu'une augmentation de l'agitation des patients ; par ailleurs, la prise de poids moyenne à 6 semaines de traitement était de 3,4kg. [61]

La seconde étude, menée par Mozes et al, a traité 9 enfants et adolescents de 9 à 14 ans avec l'olanzapine à 5-20mg/j pendant 12 semaines, puis ils continuèrent pendant un an. Ils observèrent une amélioration durable des symptômes pour 8 enfants et ce pendant un an, selon 3 échelles d'évaluation : la BPRS diminua de 55 à 37 points, la PANSS diminua de 124 à 97 points, et la CGI fut réduite de 6,1 à 4,7 points.[62]

Deux études ont été menées chez des enfants ayant présenté un premier épisode schizophrénique. La première concernait 15 enfants âgés de 6 à 13 ans, traités par 2,5 à 5mg/j

d'olanzapine, et ce pendant 11,3 jours. L'évaluation s'est faite selon l'échelle de Likert et les résultats obtenus furent : amélioration importante 5/15, amélioration modérée 5/15, amélioration légère 3/15, absence d'effets 2/15.[63] La seconde administrait une dose de 6, 1±2, 3mg/j d'olanzapine à 19 enfants et adolescents entre 6 et 15 ans. 74 % des enfants ont été considérés comme répondeurs selon les scores du BPRS-C et du CGAS. Il a été noté une réponse plus rapide sur les symptômes positifs, environ 6 semaines, par rapport aux symptômes négatifs, environ un an.[64]

Une étude comparant rispéridone, olanzapine et halopéridol fut menée pendant 8 semaines sur 43 adolescents de 14 à 20 ans. Les patients traités par olanzapine reçurent une dose quotidienne de 12,9±3,1mg. Le score de base sur l'échelle PANSS était de 71,6 points. Il fut constaté une amélioration de 13,9 points. Les symptômes positifs ont régressé de 3,3 points et les symptômes négatifs de 4,3 points. Lors de cette étude, les trois traitements se sont avérés efficaces, toutefois sans différence significative entre chaque.[65]

2.4.2. Olanzapine et troubles bipolaires

Les premières études concernant l'utilisation de l'olanzapine dans le traitement des troubles bipolaires chez l'enfant et l'adolescent datent de 1999 et 2000. Elles suggérèrent déjà une efficacité de l'olanzapine sur ces troubles, mais n'étaient pas suffisantes pour conclure quant à son efficacité réelle et sa sécurité d'emploi.

En 2001, 23 patients de 5 à 14 ans ont été recrutés pour une étude qui a duré 8 semaines. 22 d'entre eux avaient déjà expérimenté d'autres traitements qui s'étaient avérés non efficaces. La dose journalière administrée était à la fin de 9,6±4,3mg (soit de 2,5 à 20mg/j). Une amélioration significative (62% d'amélioration) a été observée grâce à l'échelle YMRS, sur tous les items, avec une réduction de 19 points. Le score de l'échelle CGI-S des troubles bipolaires a lui aussi progressé significativement (38% d'amélioration), tout comme celui de l'échelle CGI-S manie (40% d'amélioration), celui de l'échelle CGI-S dépression (37% d'amélioration), le score total de la BPRS (62% de progrès), le score CDRS (32% d'amélioration) et enfin le « sous-score » des symptômes psychotiques positifs (90% d'amélioration). Le traitement par olanzapine a été globalement bien toléré ; un seul patient a dû arrêter au bout de 6 semaines à cause d'une augmentation des symptômes dépressifs,

associée à des idéations suicidaires qui ont nécessité une hospitalisation. Les effets indésirables décrits étaient une augmentation de l'appétit (n=14), une somnolence (n=10), des douleurs abdominales (n=7), et une prise de poids d'en moyenne 5,0±2,3kg (n=7). Dans les analyses biologiques, seule la prolactinémie a augmenté de manière significative chez 6 patients, mais en restant dans les valeurs normales (1 seul patient a dépassé la valeur normale haute).[66]

La seconde étude a duré 8 semaines chez des enfants de 4 à 6 ans. Les 31 patients, dont 15 sous olanzapine, furent évalués avec l'échelle YMRS pour les symptômes maniaques, l'échelle CDRS pour les symptômes de dépression, l'échelle BPRS pour les symptômes psychotiques et enfin l'échelle CGI pour estimer l'amélioration générale du patient. La dose quotidienne est de 6,3±2,3mg. Il fut relevé une amélioration clinique et statistique significative ; en effet le score YMRS a diminué de 34,2±6,4 à 22,1±8,3 points ; le score BPRS est passé de 46,7±13,5 à 37,8±11,9 points, et le score CDRS a lui réduit de 42,4±14,8 à 34,1±11,5 points. Le taux sanguin de prolactine a légèrement augmenté mais de manière non significative ; en revanche la prise de poids fut plus remarquable, avec une moyenne de 3,2±0,7kg (soit une augmentation de l'IMC de 12,9±7,1%). Les autres effets secondaires majeurs observés ont été une augmentation de l'appétit, des infections/allergies/coups de froid (mais non considérés comme liés au traitement), une sédation, des maux de tête, ainsi que des troubles gastro-intestinaux et urinaires.[67]

Une troisième étude, plus récente, a comparé l'olanzapine à un placebo pendant 3 semaines chez 161 adolescents de 13 à 17 ans. La dose journalière varia de 2,5 à 20mg et son efficacité est évaluée à l'aide de l'échelle YMRS. Les résultats furent significativement meilleurs pour le groupe traité par olanzapine. Les mêmes effets secondaires que dans l'étude précédente ont été décrits, à savoir une prise de poids importante (3,7kg versus 0,3kg pour le groupe placebo), et une augmentation de la prolactinémie. Ici ont été répertoriées en plus d'autres modifications biologiques : la glycémie, le taux de cholestérol total, le taux d'acide urique, ainsi que les enzymes hépatiques ALAT et ASAT.[68]

Enfin en 2009 Wozniak a comparé l'efficacité de l'association olanzapine-topiramate à l'olanzapine en monothérapie dans le traitement des troubles bipolaires pédiatriques. 40 patients de 6 à 17 ans suivirent l'essai pendant 8 semaines. Les deux traitements se sont montrés efficaces selon l'échelle YMRS, sans différence significative sur l'échelle CGI-I. Les effets secondaires furent rares et peu intenses, excepté pour la prise de poids ; en effet le

groupe recevant l'olanzapine en monothérapie a pris en moyenne 5,3±2,1 kg et le groupe recevant olanzapine/topiramate a pris 2,6±3,6 kg.[69]

2.4.3. *Olanzapine et syndrome de Gilles de la Tourette*

Les études concernant l'utilisation de l'olanzapine dans le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette et des tics moteurs chroniques sont moins nombreuses que pour les autres pathologies.

Un essai en double-aveugle fut mené pendant 52 semaines chez 4 patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette sévère (ayant une fréquence élevée de tics, 2 à 10 par minute, vocalisations). Ces patients reçurent 5 ou 10mg/j d'olanzapine ou 2 ou 4mg de pimozide. Les réductions sur les échelles d'évaluation furent très significatives pour l'olanzapine à 10mg versus son score de base et versus 2mg de pimozide, et significatives pour l'olanzapine à 5mg versus 4mg de pimozide. Le traitement par olanzapine s'est avéré bien toléré puisque seule une légère sédation fut décrite au cours de l'étude.[70]

La seconde étude fut réalisée en simple-aveugle, avec 2 semaines de traitement par placebo, puis 8 semaines de traitement par olanzapine. Elle concerna 10 jeunes, âgés de 7 à 13 ans ayant eu un premier diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette ou ayant des antécédents de comportement agressif. La dose de départ était de 1,25 à 2,5mg/j, et finit à 14,5mg/j. Les résultats montrèrent une amélioration clinique et statistique significative, grâce à l'évolution favorable des scores des échelles CBCL et YGTSS. Le traitement fut bien toléré puisque les 10 patients atteignirent la fin de l'étude, et le seul effet secondaire significatif fut la prise de poids (2-20lbs, soit 12,0lbs±5,71 c'est-à-dire 0,9-9,0kg, soit 5,44kg±2,59).[71]

En 2008, douze enfants et adolescents souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette et âgés de 7 à 14 ans (11,3±2,4 ans) ont été enrôlés dans une étude de 6 semaines, en recevant des doses flexibles d'olanzapine ; les patients pesant moins de 40kg reçurent une dose initiale de 2,5mg/j qui fut augmentée progressivement si besoin ; les patients de plus de 40kg reçurent eux aussi la même dose initiale, mais elle fut augmentée plus rapidement que pour l'autre groupe (dans les 2 groupes la dose quotidienne maximale était de 20mg). Au cours de cet essai l'olanzapine fut associée à une réduction significative (de 30%) de la sévérité des tics sur l'échelle YGTSS, ainsi qu'à une amélioration importante sur l'échelle CGI-I. Les

symptômes d'hyperactivité et de troubles envahissants du développement ont eux aussi montré une amélioration concernant les scores d'inattention (33% de réduction) et d'hyperactivité/impulsivité (50% de réduction). Les effets secondaires furent modérés ; les plus fréquemment rapportés furent une sédation/somnolence (moins importante en fin d'étude) et une prise de poids ; en effet les patients prirent en moyenne au cours de cette étude 4,1±2,0kg.[72]

2.4.4. Olanzapine, troubles envahissants du développement et autisme

La première étude concerne 12 enfants, âgés de 5 à 17 ans, diagnostiqués comme souffrant de retard mental (n=7), de troubles autistiques (n=6), de troubles envahissants du développement (n=2), de troubles psychotiques (n=3) ou encore d'hyperactivité et déficit de l'attention (n=2). 83% de ces jeunes patients avaient déjà pris auparavant d'autres médicaments qui s'étaient montrés inefficaces. L'olanzapine a été administrée pour réduire certains symptômes : agressivité, hyperactivité, troubles du sommeil, agression sur soi-même et hallucinations. Administrée à une dose de 2,5 à 15mg/j, l'olanzapine ne s'est montrée efficace que sur 3 patients, 2 souffrant d'hyperactivité et d'agressivité, un ayant des hallucinations. 8 des 12 patients ont arrêté l'étude au bout de 50 jours en moyenne ; les causes de cet arrêt prématuré sont l'apparition d'effets indésirables pour 6 d'entre eux, la non-efficacité de la molécule sur les symptômes ciblés pour 5 jeunes, et une augmentation du temps de sommeil pour 2 autres.[73]

Une seconde étude fut menée sur 8 patients ; 5 souffrant de troubles autistiques et 3 d'autres troubles envahissants du développement. Ils reçurent pendant 12 semaines de l'olanzapine à une dose moyenne de 7,8±4,7mg/j. L'amélioration des symptômes fut significative sur l'échelle CGI-S en ce qui concerne les symptômes d'autisme, l'hyperactivité, le langage, l'agressivité, les comportements autodestructeurs, l'irritabilité et la colère, l'anxiété ou encore les symptômes dépressifs ; en revanche il ne fut pas constaté d'amélioration quant aux comportements répétitifs. Le traitement fut bien toléré au cours de ces 12 semaines, et les effets indésirables majeurs notés furent une augmentation de l'appétit chez 6 patients (associée à une prise de poids, la moyenne passant de 62.50 ± 25.37 kg à 70.88 ± 25.06 kg) et une sédation chez 3 patients ; aucun effet extrapyramidal ni aucune anomalie lipidique ne furent notés.[74]

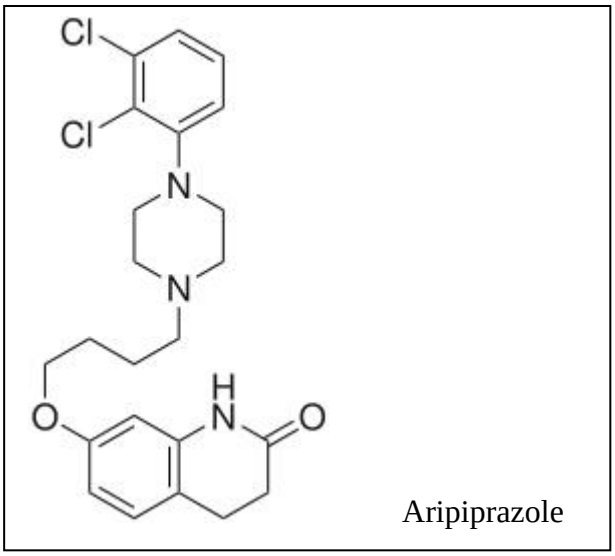
Une troisième étude fut menée pour comparer l'olanzapine à l'halopéridol. Pendant 6 semaines, 12 enfants âgés de 7,8±2,1 ans reçurent l'une ou l'autre des molécules. La dose utilisée pour l'olanzapine était de 7,9±2,5mg/j. Au terme de cet essai, 5 des 6 patients sous cette molécule furent considérés comme répondeurs selon les échelles CGI et CPRS. Les effets secondaires rapportés furent une somnolence et une prise de poids.[75]

25 autres enfants et adolescents souffrant d'autisme ou d'autres troubles envahissants du développement participèrent à une étude pendant 3 mois. La dose moyenne à la fin de l'étude était de 10,7mg/j. 23 des jeunes patients terminèrent l'étude et montrèrent une amélioration significative sur l'échelle ABC, et sur la liste TARGET (une liste évaluant 5 symptômes cibles). En revanche selon les échelles d'évaluation CGI-I et CGI-S, seulement 3 enfants furent considérés comme répondeurs au traitement. Par ailleurs 3 enfants ont subi des troubles extrapyramidaux, qui ont régressé après diminution de la dose quotidienne d'olanzapine administrée. Une prise de poids, une augmentation de l'appétit et une diminution des forces furent les autres effets secondaires constatés. [76]

En 2006 une étude concerna 11 jeunes de 6 à 14 ans, traités pendant 8 semaines en double-aveugle par olanzapine (à des doses flexibles entre 2,5 et 20mg/j) ou placebo. Il fut observé une amélioration significative sur l'échelle CGI-I (50% pour le groupe olanzapine versus 20% pour le groupe placebo). L'échelle CY-BOCS fut également utilisée mais les résultats ne montrèrent pas de différence significative entre les 2 groupes. L'olanzapine a en revanche été associée à une nette prise de poids (7,5±4,8lbs versus 1,5±1,5lbs pour le placebo) (soit 3,4±2,17kg versus 0,68±0,68kg pour le placebo). [77]

Plus récemment, 40 enfants entre 7 et 17 ans (âge moyen 12,2±2,2 ans) reçurent 5 à 10mg/j d'olanzapine pendant 13 semaines. Le traitement a montré une amélioration significative des symptômes sur l'échelle ABC (sous-échelles léthargie, irritabilité, hyperactivité, comportement stéréotypé, langage inapproprié). 12 patients sur 40 (30%) ont été considérés selon le score de l'échelle CGI-S comme « améliorés » de façon significative. Le traitement par olanzapine fut bien toléré puisqu'aucun changement biologique ni prise de poids significative ne fut relaté. [78]

2.5. L'ARIPIPRAZOLE



Aripiprazole

L'aripiprazole est l'un des derniers antipsychotiques atypiques mis sur le marché en France, en 2004. Il est actuellement indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez le sujet de 15 ans ou plus, ainsi que dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récidives d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole, et dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines. [16]

Cette molécule diffère des autres de part son mécanisme d'action ; en effet son activité résulte de l'activité agoniste partielle sur les récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT1a et de l'activité antagoniste partielle sur les récepteurs 5-HT2a. Par ailleurs, l'aripiprazole présente également une affinité pour les récepteurs D3, D4, 5-HT2c, 5-HT7, α1-adrénergiques, et histaminiques H1.[16]

Considéré comme étant bien toléré chez l'adulte, notamment grâce à une prise de poids moins importante en comparaison avec les autres molécules, de plus en plus d'études sont réalisées chez l'enfant et l'adolescent, et ce pour différentes pathologies. A l'heure actuelle, son efficacité et sa tolérance ont été étudiées dans les cas de syndrome de Gilles de la

Tourette, de troubles bipolaires, de schizophrénie ainsi que dans les syndromes d'autisme et de troubles envahissants du comportement.

2.5.1. Aripiprazole et syndrome de Gilles de la Tourette

Plusieurs études ont été répertoriées dans le cadre du traitement du syndrome de Gilles de la Tourette et des tics par aripiprazole.

La première est une étude rétrospective concernant 6 jeunes atteints de ce syndrome; ces patients âgés de 8 à 19 ans ont été traités pendant 12 semaines, à une dose moyenne de 0,21mg/kg/j (soit 5 à 20mg/j). Les instruments d'évaluation utilisés furent l'échelle YGTSS et l'échelle CY-BOCS. Les résultats ont montré une amélioration sur les 2 échelles ; on a observé une diminution de 56% sur l'échelle YGTSS, et une diminution de 71% sur l'échelle CY-BOCS. Le traitement parut bien toléré ; les effets indésirables décrits furent des claquements de dents, une sensation de bouche sèche et de fatigue, ainsi que des tremblements des mains. Ces effets furent modérés et transitoires ou disparaissant après diminution de la dose administrée. En ce qui concerne la prise de poids, 5 patients sur 6 prirent en moyenne 1,9kg (soit de 0,6 à 3kg) pendant que le 6ème, qui suivait un régime, a perdu 5kg.[79]

La seconde étude concerne 24 sujets âgés de 7 à 18 ans traités par aripiprazole pendant 8 semaines, à une dose moyenne de 9,8mg/j. L'efficacité du traitement fut évaluée à l'aide de plusieurs échelles : La YGTSS (divisée en 3 sous-échelles : tics moteurs, tics phoniques et tics totaux) en priorité, puis les échelles CGI-I et CGI-S. Le traitement s'est avéré efficace, puisque les échelles d'évaluation ont noté une diminution des tics de 52,8%, et ce dès 2 semaines de traitement et à des doses faibles ; de plus les échelles CGI ont montré une amélioration. Cependant cette thérapeutique semblerait être moins efficace que les neuroleptiques de première génération (l'halopéridol réduit 65% des tics). Six sujets n'ont pas terminé l'étude à cause des effets indésirables mal tolérés. Huit autres patients ont eu eux aussi des effets secondaires : hypersomnie, nausées, céphalées, troubles extrapyramidaux (de 8 à 38%). Aucune akathisie n'a été recensée, ni aucun changement des signes vitaux (poids, taille, résultats sanguins, ECG).[37]

D'autres études plus récentes ont elles aussi montré une efficacité du traitement par aripiprazole ainsi qu'une bonne tolérance chez l'enfant et l'adolescent, avec une diminution significative des tics phoniques et moteurs.

La première concerne 37 enfants et adolescents atteints du syndrome de Gilles de la Tourette, associé à des accès de colère, et ayant été réfractaires aux traitements précédents. 8 enfants ont arrêté le traitement pour cause d'intolérance. Les échelles d'évaluation (CGI-Tics et CGI-Rage) ont montré une amélioration des symptômes, puisque 100% des sujets ont présenté une réduction des tics à une dose quotidienne de 12,3mg d'aripiprazole, et 96% ont montré une amélioration dans les accès de colère. Les effets secondaires recensés furent une prise de poids, une sédation et une akathisie. [80]

La seconde étude fut effectuée sur 15 sujets âgés de 7 à 19 ans, pendant 12 semaines. Des réductions significatives des scores des tics moteurs et phoniques, et de la sévérité des troubles ont été notées, et ce dès la troisième semaine de traitement. L'amélioration s'est poursuivie lors des semaines suivantes. [81]

L'étude suivante concerna 5 enfants souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette, et de 2 enfants ayant des tics moteurs chroniques, tous âgés entre 7 et 18 ans. La majorité de ces sujets avait auparavant été résistants aux autres neuroleptiques, les traitements avaient été arrêtés à cause de la survenue d'effets indésirables. L'échelle Yale Tourette Syndrom Cheklist a été utilisée pour mesurer la sévérité des tics moteurs et vocaux. Au cours des 8 semaines de traitement, les tics moteurs furent réduits de 66%, et les tics vocaux de 26%. La dose moyenne utilisée était de 14,3mg/jour (de 5 à 30mg), et seuls des effets indésirables modérés furent observés (douleur abdominale, fatigue, augmentation de la sensibilité émotionnelle), n'entrainant aucun arrêt du traitement par aripiprazole. [82]

En 2009, 11 enfants entre 9 et 19 ans ont participé à une étude pendant 10 semaines, recevant 1,25 à 13,75mg/j d'aripiprazole (moyenne 4,5±3,0mg/j). Les résultats ont montré une nette amélioration sur l'échelle YGTSS, dont le score « global severity » est passé de 61,82±13,49 points à 33,73±15,18 points, et dont le score « total tic score » a diminué de 28,18±15,18 points à 16,73±7,54. Il en fut de même pour l'échelle CGI-Tic dont les scores ont diminué significativement et sur laquelle 91% des patients ont terminé l'étude dans la catégorie « très amélioré ». Enfin les autres échelles de mesure (CGAS, ADHD-Rating Scale) ont elles aussi montré une amélioration significative des symptômes suite au traitement par aripiprazole, sauf pour l'échelle Manual Ability Classification System (MACS) et la sous-échelle CY-BOCS-compulsion score. Les effets secondaires courants furent des maux de tête

(100%), de la fatigue et une somnolence (73%), une prise de poids (non significative cependant) associée à une augmentation de l'appétit (64%) et des troubles extrapyramidaux (91%) ; un seul sujet a arrêté le traitement à cause d'une akathisie qui n'a pas régressé malgré une baisse de la posologie. [83]

Une étude chinoise a été réalisée en 2010 et a duré 8 semaines. 72 patients de 6 à 18 ans ont participé à cet essai. Au terme de ces 8 semaines, les résultats montrent une efficacité certaine du traitement par aripiprazole ; en effet, le score total de la sévérité des tics, évalué sur l'échelle YGTSS a été significativement amélioré au cours des semaines (passant de 17,42±4,83 points au départ, à 6,75±3,95 points à la semaine 8) et il en fut de même pour les tics phoniques (qui sont passés de 12,71±4,60 points à 3,63±2,20 points). Les autres échelles d'évaluation, CGI-Tics et CBCL (Child Behavior Checklist) ont montré la même efficacité de l'aripiprazole sur ces symptômes. La majorité des patients ont bien toléré le traitement. Les effets extrapyramidaux furent considérés comme négligeables, 21 enfants (29,2%) ont décrit des nausées, et 19 (26,4%) ont rapporté une sédation. En revanche aucune prise de poids significative ne fut constatée, ni aucune modification biologique ou dans l'ECG. [84]

La dernière étude réalisée pour l'utilisation de l'aripiprazole dans le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette date de 2012. 28 patients reçurent une dose quotidienne de 10±4,8mg/j. Au terme de cet essai les échelles CGI-S et CGAS virent leurs scorent significativement améliorés, de plus, l'échelle YGTSS a aussi montré une amélioration significative des tics moteurs (réduction de 42,5%) et des tics phoniques (réduction de 47,9%). 19 patients ont présenté une amélioration supérieure à 50% sur le score global YGTSS. Le traitement fut bien toléré et aucun patient n'arrêta le traitement à cause d'effets secondaires. [85]

2.5.2. Aripiprazole et troubles bipolaires

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'aripiprazole a une AMM pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines.[16]

La première étude réalisée en 2004 concernait des enfants et adolescents âgés de 5 à 19 ans souffrant de troubles bipolaires, qu'ils soient en phase maniaque ou hypomaniaque, en

dépression ou en épisodes mixtes. La dose quotidienne administrée est de 9±4mg, pendant 1 à 9 mois. Les résultats montrent une amélioration significative de toutes les échelles de mesure utilisées (CGI-S, CGI-I et CGAS), et ce quel que soit le stade de la maladie ; cependant 5 des 30 sujets ont arrêté le traitement par manque d'efficacité. Bien qu'aucun effet indésirable sérieux n'ait été relevé, 5 autres patients ont arrêté à cause des effets secondaires. Les effets secondaires les plus courants furent une sédation (33%), une akathisie (33%) ainsi que des troubles gastro-intestinaux (7%). D'autres plus rares sont apparus, à titre de troubles de la vision et du langage, tremblements et dystonie (3% chacun). Notons que la compliance au traitement a été facilitée grâce à la non-prise de poids voire à la perte de poids observée lors de l'essai. [86]

La seconde étude effectuée en 2005 fut réalisée sur des jeunes de 4 à 17 ans avec des doses journalières de 16±7,9mg. Ces jeunes avaient été au préalable traités par d'autres antipsychotiques, mais ces traitements ne se sont pas avérés suffisants. Au cours de cet essai furent utilisées les échelles CGI-I et CGI-S ; on a vu une amélioration nette des symptômes maniaques chez 71% des patients, qu'ils soient traités en monothérapie par aripiprazole ou non. Les effets indésirables ont été peu nombreux : nausées (7%), insomnie (7%), vomissements (5%), agitation (5%). Un cas de troubles extrapyramidaux a été observé, mais chez un jeune ayant déjà vécu cet effet secondaire avec d'autres antipsychotiques. Ici encore, aucune prise de poids n'a été relevée ; en effet, bien que cette donnée ne fasse pas partie de l'étude, il fut noté que parmi les 7 sujets ayant pris du poids lors d'un traitement précédent par un autre neuroleptique, aucun n'en a repris, et 2 ont même perdu du poids lors du traitement par aripiprazole. [87]

La troisième étude date de 2007. Elle concerne 19 patients âgés de 6 à 17 ans traités par aripiprazole dosé à 9,4±4,2mg par jour (5mg/j pour les moins de 12 ans, 10mg/j pour les plus âgés) pendant 8 semaines. L'estimation de l'efficacité du traitement s'est fait grâce aux échelles : YMRS, CGI-I, et BPRS. 79% des jeunes ont terminé l'étude. Le traitement fut bien toléré, hormis 2 cas de troubles extrapyramidaux qui ont nécessité l'arrêt de l'aripiprazole. Une nette amélioration des symptômes maniaques a été observée, mais sans modification des symptômes dépressifs. La prise de poids relevée ne fut pas statistiquement liée au traitement par aripiprazole (1,8±1,7 kg). [88]

Findling et al. ont eux aussi mené une étude sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'aripiprazole chez l'enfant souffrant de trouble bipolaire de type I. 296 enfants et adolescents entre 10 et 17 ans furent enrôlés dans cette étude, et furent divisés en 3 groupes : placebo, 10mg/j d'aripiprazole, et 30mg/j d'aripiprazole. La première marque d'efficacité du traitement fut la variation du score de l'échelle YMRS. Au bout de 4 semaines le taux de réponse au traitement (c'est-à-dire une réduction de plus de 50% du score YMRS) était de 44,8% pour le groupe recevant 10mg/j d'aripiprazole, 63,6% pour le groupe à 30mg/j et 26,1% pour le groupe placebo. Les deux dosages furent bien tolérés, avec comme effets secondaires majeurs des troubles extrapyramidaux et une somnolence, plus fréquents dans le groupe ayant la dose la plus élevée ; la prise de poids ne fut pas significative comparée au placebo. [89]

En 2009, 43 enfants et adolescents diagnostiqués selon le DSM-IV comme souffrant de troubles bipolaires associés à un déficit de l'attention et une hyperactivité furent traités pendant 6 semaines par aripiprazole (n=18) ou placebo (n=25). Les résultats des différentes échelles utilisées (YMRS, Child Mania Rating Scale-Parents (CMRS-P) et CGI-S) ont montré une réduction significative des différents scores. Par ailleurs, les taux de réponse au traitement et de rémission étaient meilleurs pour le groupe aripiprazole ; mais aucune différence ne fut observée en ce qui concerne les troubles de l'attention et l'hyperactivité, ainsi que les symptômes dépressifs. Les effets secondaires recensés le plus fréquemment furent une somnolence et une sialorrhée, par contre aucune prise de poids ne fut constatée. L'aripiprazole est donc apparu au terme de cette étude comme un traitement efficace pour réduire les symptômes maniaques uniquement. [90]

Une publication récente décrit une étude regroupant 96 patients âgés de 4 à 9 ans recevant déjà un traitement par aripiprazole ; ils furent séparés en 2 groupes : l'un recevant de l'aripiprazole, à une dose moyenne de 6,4mg/j, l'autre un placebo, pendant 72 semaines. Les taux d'arrêt du traitement au bout de 4 semaines furent élevés : 90% pour le groupe placebo, contre 50% pour le groupe aripiprazole. Malgré ces taux élevés, cet essai tend à montrer une meilleure efficacité de l'aripiprazole versus placebo dans le traitement des troubles bipolaires. Les effets indésirables les plus fréquents furent des maux d'estomac (33% des patients), une augmentation de l'appétit (30%) et des maux de tête (30%). [91]

La dernière étude concernant l'aripiprazole dans le traitement des troubles bipolaires date de 2013 ; celle-ci regroupe 127 patients entre 4 et 18 ans. 62 d'entre eux ont reçu de l'aripiprazole, 52 de la rispéridone, 11 de la quétiapine et 2 de la palipéridone. L'échelle CGI-S et CGI-I ont montré de meilleurs résultats, qui furent également plus précoces pour l'aripiprazole par rapport aux autres molécules. Lors de cette étude les traitements furent bien tolérés, aucun effet indésirable grave n'est apparu.[92]

2.5.3. Aripiprazole et schizophrénie

Alors que chez l'adulte l'aripiprazole est indiqué uniquement dans les cas de schizophrénie, très peu d'études ont été recensées dans cette même indication chez l'adolescent.

La première étude a regroupé 302 patients âgés de 13 à 17 ans. Ils ont été séparés en 2 groupes, un premier recevant 10mg/j, le second recevant 30mg/j d'aripiprazole, et ce pendant 6 semaines. Le premier résultat fut mesuré avec l'échelle PANSS, entre le début et la fin de l'étude. Les autres résultats furent évalués en utilisant les échelles CGI-I, CGI-S et CGAS. L'aripiprazole s'est avéré efficace pour traiter les enfants et adolescents schizophrènes ; en effet il y eut une réduction significative sur l'échelle PANSS, que ce soit dans le groupe à 10 ou 30mg/j par rapport au placebo. Ces réductions furent notées dès la semaine 1 dans le groupe à 30mg/j, mais à la semaine 6 il n'y avait qu'une réduction significative pour la sous-échelle des symptômes positifs, pas pour les symptômes négatifs. Dans le groupe 10mg/j, les deux sous-échelles ont montré des diminutions significatives, mais pas jusqu'à la fin de l'étude. Le traitement fut bien toléré puisque 85% des sujets ont terminé l'étude, et seulement 5% ont eu des effets indésirables. [93]

La seconde étude concerna 22 enfants et adolescents coréens (âgés en moyenne de 14 ans) souffrant de troubles schizophréniques précoces. Ils ont reçu pendant une période allant de 21 à 838 jours une dose moyenne quotidienne de 19,8mg d'aripiprazole. Le score de l'échelle CGI-S a été significativement amélioré, ainsi que celui de l'échelle CGI-I ; il a été noté que l'amélioration des symptômes est plus significative pour les symptômes négatifs que pour les symptômes positifs. Le traitement fut arrêté pour 5 patients à cause de résultats insuffisants, et pour 3 patients à cause de l'émergence d'effets secondaires. [94]

2.5.4. *Aripiprazole, autisme et troubles envahissants du développement*

Nous avons recensé 10 publications en rapport avec cette indication.

La première est un rapport de 5 cas cliniques concernant de jeunes patients souffrant de troubles envahissants du comportement, ayant auparavant essayé plusieurs traitements qui se sont avérés inefficaces ou entraînant des effets indésirables nécessitant leur arrêt. Ces patients âgés de 5 à 18 ans ont été traités pendant au minimum 20 semaines, en recevant une dose moyenne finale de 12mg/j d'aripiprazole. Dans tous les cas ce nouveau traitement s'est avéré plus efficace que les précédents (rispéridone, olanzapine, methylphénidate), seul ou en association avec d'autres molécules ; les résultats sur l'échelle CGI-S score ont en effet montré un score entre 1 et 2 (scores maximum) avec une réduction significative de l'agressivité, de l'agitation et des comportements dangereux pour les patients eux-mêmes. Les effets indésirables décrits furent une sédation et des légers vertiges en début de traitement ; un patient sur cinq a pris du poids (2 n'en ont pas pris et 2 en ont perdu) mais aucun trouble extrapyramidal ou changement cardiaque n'a été relevé. [95]

La seconde étude a concerné des jeunes âgés de 6 à 17 ans souffrant de troubles du comportement. Ils ont reçu une dose journalière allant de 10 à 15mg. Les échelles d'efficacité utilisées lors de cet essai furent l'échelle Rating of Aggression Against People and/or Property (RAAPP) et la CGI-S ; elles ont toutes montré une amélioration dans le comportement, sans effet indésirable grave ni arrêt du traitement. Il fut cependant observé des nausées et une sédation excessive lorsque la dose dépassait 0,2mg/kg/j, mais ces effets ont régressé en diminuant la posologie. Des crises épileptiques ont été recensées chez un faible nombre de patients recevant de l'aripiprazole ; un garçon de 16 ans a fait une crise de grand mal épileptique une heure après la prise orale de 10mg, le médicament a immédiatement été arrêté et aucune crise n'est survenue ensuite. [96]

Deux études furent menées en parallèle chez des enfants et adolescents souffrant de troubles du comportement associés à un syndrome autistique. Les sujets, âgés de 6 à 17 ans, furent traités pendant 8 semaines ; 98 patients reçurent une dose flexible allant de 2 à 15mg/j, 218 autres reçurent une dose fixe d'aripiprazole (5, 10 ou 15 mg/j ou un placebo). Les deux groupes furent évalués avec mêmes échelles : Aberrant Behaviour Checklist-Irritability (ABC-I), CGI-I, CGI-S, les autres sous-échelles ABC ainsi que l'échelle CY-BOCS. Pour le

premier groupe les résultats ont montré une amélioration significative des symptômes (crises, agressivité envers le patient lui-même et les autres) dès la première semaine de traitement. En ce qui concerne le second groupe, il fut également noté une amélioration des symptômes, dès la première semaine pour les sujets ayant reçu une dose de 15mg/j, et à partir de la deuxième semaine de traitement pour les patients ayant reçu une dose quotidienne de 5 ou 10mg. Les effets secondaires relevés furent une somnolence, une fatigue, des tremblements, augmentation de l'appétit et une légère prise de poids, sans toutefois avoir une augmentation de l'IMC (sauf pour le groupe à 15mg/j d'aripiprazole). [97][98]

En 2009, Masi et al ont mené durant 4 à 12 mois une étude sur 34 patients atteints de troubles envahissants du développement, âgés entre 4,5 et 15 ans. Les résultats ont été mesurés à l'aide des échelles globales CGI-S, CGI-I, CGAS et une échelle spécifique des troubles envahissants du développement, la Childhood Autism Rating Scale (CARS). Au terme de l'étude la dose quotidienne d'aripiprazole était de 8,1±4,9mg, et les résultats furent positifs : 11 patients (32,4%) eurent un score « très amélioré » sur l'échelle CGI-I, 12 (35,3%) eurent un score « peu amélioré », et 10 (29,4%) eurent un score inchangé ou aggravé. Les scores des autres échelles ont été significativement améliorés. En revanche, 12 patients (35,3%) ont arrêté le traitement par la suite à cause d'un manque d'efficacité ou à cause des effets secondaires ; ces derniers furent décrits chez 9 patients comme une agitation modérée à sévère associée à des automutilations (pour 5 d'entre eux), et chez 5 patients comme des troubles du sommeil. [99]

Une autre étude fut menée sur 25 enfants et adolescents (entre 5 et 17 ans) souffrant du syndrome d'Asperger pendant 14 semaines. La dose initiale était de 1,25mg/j, et fut augmentée progressivement jusqu'à une dose maximale de 15mg/j. 88% des patients terminèrent l'étude. D'après les échelles d'évaluation utilisées, le traitement a été efficace puisque 88% des patients ont vu leur score s'améliorer nettement sur l'échelle CGI-I, et il y eu 25% d'amélioration sur l'échelle ABC-I. L'échelle CY-BOCS-PDD (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for PDD) a elle aussi montré une amélioration significative avec le traitement par aripiprazole. En revanche, sur l'échelle VABS (Vineland Adaptive Behavior Scale), seule la sous-échelle concernant la socialisation fut améliorée, les autres (communication, motricité) n'ayant pas fait l'objet de changement significatif. Le traitement fut bien toléré, aucun effet secondaire sérieux n'a été déclaré ; 76% des patients ont pris du poids, et les effets indésirables les plus courants furent une fatigue modérée (n=14),

une toux (n=12), une augmentation de l'appétit (n=11), des nausées/vomissements (n=10) et des rhinites (n=10) mais n'ont pas gêné le traitement. [100]

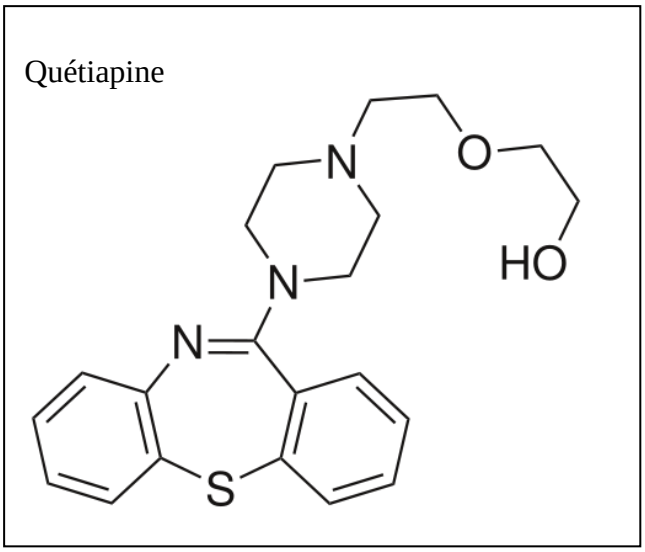
Kim Y et al réalisèrent en 2010 une étude auprès de 14 patients, qui ont reçu une dose moyenne de 7,7mg/j d'aripiprazole (5 à 15mg/j). L'amélioration des symptômes fut évaluée avec les échelles CGI-I et CGI-S. Les symptômes les plus significativement réduits furent les symptômes psychotiques positifs, puis les comportements agressifs, les automutilations, les tics, l'irritabilité, les comportements obsessifs, l'irritabilité et les fluctuations de l'humeur. Il fut noté que les patients les plus améliorés furent ceux qui avaient la dose la plus élevée d'aripiprazole. Cinq patients ont dû arrêter l'étude à cause des effets secondaires (akathisie, insomnie, repli sur soi). [101]

Les études les plus récentes datent de 2012. Nous en avons répertorié trois.

La première a enrôlé 20 enfants et adolescents entre 6 et 16 ans. Ils reçurent au début 2,5mg/j d'aripiprazole, et au terme des 8 semaines d'étude la dose moyenne quotidienne était de 8,55mg (avec un maximum de 10mg/j). L'échelle CGI-I a montré une amélioration significative chez 12 patients (63,1%), avec une baisse de l'inattention, de l'hyperactivité et de l'impulsivité. Par ailleurs, le traitement fut bien toléré, aucun patient n'a arrêté l'étude à cause d'effets secondaires. [102]

Les deux dernières études concernent les mêmes patients ; l'une a évalué l'efficacité du traitement, l'autre la tolérance à l'aripiprazole. Pendant 52 semaines 330 patients reçurent une dose flexible (2-15mg/j) d'aripiprazole ; 199 sujets terminèrent l'étude, avec une amélioration significative du score sur la sous-échelle ABC-irritability, ainsi que du score de l'échelle CGI, puisque la majorité des patients eurent un score de 2 (much improved) ou de 1 (very much improved). Pour ce qui est de la tolérance au traitement, 286 patients eurent des effets secondaires ; les plus communs furent une prise de poids, une augmentation de l'appétit, des vomissements, de la fièvre ainsi que des insomnies. Ainsi 35 patients stoppèrent le traitement. Il fut noté également que 9 patients subirent une augmentation de l'agressivité, et que 48 virent apparaître des troubles extrapyramidaux (à titre de tremblements, hyperactivité psychomotrice, akathisie, dyskinésie). [103][104]

2.6. LA QUETIAPINE



La quétiapine est l'un des derniers antipsychotiques par voie orale mis sur le marché en France, en 2010. Elle est actuellement indiquée uniquement chez l'adulte, dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, dans la prévention des récidives chez les patients souffrant de troubles bipolaires ainsi que dans le traitement de la schizophrénie. [16]

Le mécanisme d'action de la quétiapine résulte à la fois de l'action antagoniste sur les récepteurs D1 et D2 et de l'action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2, avec une sélectivité plus importante sur les récepteurs 5HT2, ce qui limiterait le risque d'apparition de syndromes extrapyramidaux. Elle a aussi, ainsi que son métabolite la norquétiapine une affinité pour les récepteurs histaminergiques et alpha-1-adrénergiques. [16]

Il existe à ce jour peu de documentation sur l'utilisation de cet antipsychotique chez l'enfant et l'adolescent ; nous avons recensé des études concernant le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires ainsi que de l'autisme et des troubles envahissants du développement.

2.6.1. *Quétiapine et schizophrénie*

La première étude relevée a concerné 220 jeunes patients âgés de 13 à 17 ans. Ils furent traités pendant 6 semaines par quétiapine à 400 ou 800mg/j ou par placebo. L'efficacité du traitement fut évaluée par l'échelle PANSS ; l'amélioration des patients fut significative puisque le score du groupe à 400mg/j fut réduit de 27,31 points, et celui du groupe à 800mg/j de 28,44 points contre 19,15 points pour le groupe placebo. L'échelle CGI-I a elle aussi montré une amélioration significative pour les groupes traités par quétiapine. Les effets secondaires rapportés furent légers à modérés, et identiques à ceux décrits chez l'adulte. La prise de poids au terme des 6 semaines fut de 2,2kg pour le groupe à 400mg/j et 1,8kg pour le groupe 800mg/j. [105]

Une seconde étude datant de 2013 et concernant 176 patients entre 13 et 17 ans souffrant de schizophrénie ou de troubles bipolaires a évalué la tolérance au traitement par quétiapine. Les adolescents ont été traités pendant 26 semaines avec une dose flexible de quétiapine, entre 400 et 800mg/j, le dosage pouvant être réduit de 200mg/j en fonction de la tolérance. 71% des patients terminèrent l'étude, et les principaux effets secondaires décrits furent une somnolence et une sédation, des céphalées, une prise de poids ainsi que des vomissements. Enfin, il fut noté un changement dans les valeurs biologiques : une baisse du taux de HDL et une hausse de la triglycéridémie chez des patients. [106]

2.6.2. *Quétiapine et troubles bipolaires*

C'est dans le traitement des troubles bipolaires que la quétiapine a été la plus étudiée chez l'enfant et l'adolescent. Nous avons relevé ici quatre études.

La plus ancienne étude recensée ici est aussi la plus longue ; en effet 10 enfants âgés entre 12,3 et 15,9 ans ont été suivis pendant 88 semaines. La dose quotidienne allait de 300 à 800mg/j. Toutes les échelles d'évaluation utilisées (BPRS, CGI et SANS) ont montré une amélioration significative de l'état des patients. Il fut constaté une prise de poids non significative, et aucun symptôme extrapyramidal ou dyskinésie tardive ne fut mis en évidence. [107]

Une seconde étude concernait le traitement d'adolescents souffrant de troubles bipolaires en phase dépressive. Pendant 8 semaines, les patients reçurent 300 à 600mg/j de quétiapine ou un placebo. Au terme de cette période, les échelles d'évaluation YMRS, CGI-BP-I et Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) ne démontrèrent aucune différence significative entre les deux groupes, que ce soit en terme de réponse au traitement ou d'arrêt du traitement. En revanche des vertiges ont été plus souvent décrits dans le groupe recevant la quétiapine. [108]

Début 2013, 277 patients souffrant de troubles bipolaires en phase maniaque furent suivis par une étude pendant 3 semaines. Âgés entre 10 et 17 ans, ils ont été séparés en 3 groupes : un recevant 400mg/j de quétiapine, un second recevant 600mg/j de quétiapine et le dernier recevant un placebo. Les premières améliorations sur l'échelle YMRS furent notées dès le quatrième jour et le septième jour pour les groupes avec quétiapine. Le traitement fut en général bien toléré, les effets secondaires étant légers à modérés (prise de poids en moyenne de 1,7kg et une augmentation des taux sanguins de cholestérol et de triglycérides). [109]

Enfin la dernière étude concerna 40 adolescents de 12 à 18 ans, qui ont reçu pendant 3 mois une dose de quétiapine quotidienne entre 100 et 600mg (la dose finale moyenne étant de 258±124mg/j). Au terme de ces 3 mois, 22 patients (55%) ont répondu au traitement d'après les échelles CGI-I, CGI-S et CGAS. Les effets indésirables notés furent une sédation modérée à sévère (8 patients) et une augmentation de l'appétit associée à une prise de poids (8 patients). 16 des 40 patients présentaient au début de l'étude un risque suicidaire ; après 3 mois 9 d'entre eux ont montré une diminution de ce risque. [110]

2.6.3. Quétiapine, autisme et troubles envahissants du développement

Peu d'études concernent actuellement le traitement de l'autisme et des troubles envahissants du développement par quétiapine.

La première revue date de 2004 ; elle regroupa 20 patients entre 5 et 28 ans qui ont reçu pendant au moins 4 semaines une dose quotidienne de quétiapine allant de 25 à 600mg (soit une moyenne de 248,7±198,4mg/j). Seulement 8 patients furent considérés comme répondeurs au traitement, et avec un score « amélioration minimale » sur l'échelle CGI-I. les

effets secondaires apparurent chez 50% des patients et entrainèrent l'arrêt du traitement pour 15% d'entre eux. [111]

La deuxième étude est elle plus récente ; pendant 8 semaines, 11 patients de 13 à 17 ans furent traités par la quétiapine. Il fut mis en évidence une réduction de la sévérité des comportements agressifs (selon l'échelle Overt Aggression Scale) et une amélioration des troubles du sommeil (d'après le questionnaire Child Sleep Habits). En revanche, l'échelle CGI-S n'a pas montré de changements significatifs dans le comportement autistique des patients (le score initial étant de 4,0±0,6 et le score final étant de 3,1±1,1). [112]

3. DISCUSSION

Lors de cette discussion nous laisserons volontairement de côté la loxapine, qui a été très peu étudiée chez l'enfant et l'adolescent ; nous ne pourrons donc pas tirer de conclusions quant à l'utilisation de ce traitement pour les pathologies infantiles citées précédemment car les données recensées ne concernent pas d'études de groupes.

3.1. Troubles envahissants du développement, troubles autistiques

Lors de cette étude nous avons recensé 4 molécules étudiées pour le traitement des troubles envahissants du développement et du comportement, accompagnés ou non d'un syndrome autistique : la rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la rispéridone est à ce jour la seule de ces molécules à avoir une AMM chez l'enfant, et ce dans cette unique indication pour une durée maximale de 6 semaines. Les 7 études que nous avons relevées ont des durées très variables, de 4 à 48 semaines, et un nombre de patients allant de 13 à 118 enfants. Les résultats sont donc difficiles à comparer ; cependant ces études montrent toutes une efficacité de la rispéridone dans le traitement des troubles du comportement. Les tranches d'âge des patients sont équivalentes, à savoir de 5 à 14 ans en moyenne. De plus, les posologies utilisées sont les mêmes, avec une moyenne de 0,02-0,06mg/kg/j (soit une moyenne de 1,1 à 1,6mg/j). Toutes les études que nous avons analysées ont montré des résultats positifs pour le traitement des troubles du comportement. En effet, à l'aide des échelles ABC, CGI et NCBRF principalement, il fut constaté une amélioration des symptômes dans chaque étude, que ce soit en terme d'irritabilité, d'hyperactivité ou de troubles du langage. Un seul essai n'a pas montré de différence entre le placebo et la rispéridone selon l'échelle d'évaluation VLT-C, mais celle-ci ne fut utilisée dans aucune autre étude. Par ailleurs les données concernant l'AMM indiquent l'utilisation possible de cette molécule, chez l'enfant de plus de 5 ans, à une dose quotidienne moyenne de 0,5 à 1mg/j, sans dépasser la dose maximale de 3mg/j en fonction du poids.[16] Les 7 études ont donc utilisé des doses supérieures aux doses moyennes usuelles et ont obtenu de bons résultats tout en n'ayant que des effets indésirables faibles à modérés et

transitoires, à titre de somnolence, augmentation de l'appétit avec prise de poids principalement (en moyenne 2 à 3 kilos).

L'évaluation de l'olanzapine dans le traitement des troubles envahissants du développement et des troubles autistiques regroupe ici 6 études. Les patients âgés de 5 à 17 ans ont reçu en moyenne une dose quotidienne de 5 à 10 mg/j, pendant 6 à 13 semaines. Le nombre de patients inclus dans chaque étude a lui été variable (8 patients pour l'étude la plus ancienne, 40 patients pour la plus récente). Les différentes études ont utilisé les mêmes échelles d'évaluation, à savoir l'échelle CGI et l'échelle ABC. Chez la majorité des sujets les symptômes tels que les hallucinations, l'agressivité, les troubles du langage ou encore les comportements autodestructeurs ont été améliorés ; mais lors de la première étude recensée, en 1999, 8 patients sur les 12 impliqués ont arrêté le traitement par absence d'efficacité ou à cause des effets secondaires. Pourtant lors des autres essais le traitement fut bien toléré, avec toutefois des effets indésirables majeurs : une augmentation de l'appétit et une prise de poids, ainsi qu'une sédation. Nous notons toutefois que la dernière étude datant de 2008, qui est aussi la plus longue et avec le nombre le plus élevé de patients, ne relate aucun effet de ce type chez ses patients.

La troisième molécule à l'étude dans le traitement des troubles envahissants du développement et des troubles autistiques était l'aripiprazole ; nous avons regroupé 10 études entre 2004 et 2012. Elles ont été effectuées sur des groupes de patients plus importants que pour les autres molécules (jusqu'à 330 patients) et pendant des durées plus longues. Les patients, tous âgés entre 5 et 17 ans, reçurent une dose quotidienne allant de 5 à 15mg d'aripiprazole. Toutes les études ont utilisé au moins une échelle commune, ce qui permet de comparer les résultats, l'échelle CGI (CGI-S et CGI-I). Au terme de ces essais celle-ci a montré une amélioration significative chez 56 à 88% des enfants ; une étude parle toutefois de résultats mitigés avec augmentation des accès de colère par rapport aux traitements déjà utilisés auparavant chez ces enfants et adolescents. Il fut noté que les résultats furent bons quelle que soit la dose utilisée, avec toutefois une amélioration plus rapide chez les patients recevant une dose quotidienne d'aripiprazole plus élevée (amélioration dès la première semaine de traitement). Les effets indésirables majeurs constatés sont les mêmes qu'avec l'olanzapine et la rispéridone, c'est-à-dire une augmentation de l'appétit, une prise de poids, une sédation. A ceux-ci s'ajoutent parfois des troubles extrapyramidaux, à titre de tremblements et quelques cas d'akathisie.

Enfin, la dernière molécule, qui est aussi la plus récente dans l'arsenal thérapeutique français, est la quétiapine. Comme nous l'avons évoqué précédemment, peu d'études ont été réalisées dans le traitement de l'autisme et des troubles envahissants du développement. Ces études n'ont d'ailleurs pas montré l'intérêt de la quétiapine dans cette indication.

Les 3 premières molécules présentées ont montré des bons résultats pour traiter les enfants souffrant de troubles envahissants du développement ou de troubles autistiques. La rispéridone et l'olanzapine montrent une amélioration plus constante que l'aripiprazole, qui a certes des résultats rapides et significatifs selon le dosage utilisé[97][98] mais qui dans certaines études a des résultats plus variables, avec des taux de réponse plus faibles (seulement 4 patients sur 16 répondeurs dans une étude, et dans une seconde 35,3% des patients ont arrêté le traitement par manque d'efficacité).[99][113] Mais si l'olanzapine apparait ici comme efficace, les durées de traitement restent plus courtes que pour la rispéridone, ou encore l'aripiprazole, dont certains essais durent jusqu'à 48 semaines. Il parait donc plus raisonnable, à l'heure actuelle, en terme de fiabilité des résultats, de préférer la rispéridone aux autres molécules, d'autant plus qu'elle est comme nous l'avons dit auparavant le seul antipsychotique en France ayant une AMM dans le traitement des troubles envahissants du développement associés ou non à des autres autistiques chez l'enfant à partir de 5 ans.

En ce qui concerne la tolérance aux différents traitements, nous retrouvons les mêmes effets secondaires majeurs, à savoir une somnolence, une prise de poids, et une augmentation de l'appétit ; la sédation fut plus prononcée pour la rispéridone et pour l'olanzapine, alors que la prise de poids fut importante pour l'olanzapine (jusqu'à +8kg pour certains patients)[74] et plus modérée pour les 2 autres antipsychotiques. Enfin, seule l'olanzapine présente une différence significative pour les troubles extrapyramidaux, qui ont régressé avec réduction de la dose quotidienne administrée.

Par conséquent, au vu du rapport bénéfice/risque de chaque molécule, il conviendrait à l'heure actuelle d'utiliser en première intention dans le traitement des troubles envahissants du développement associés ou non à des troubles autistiques, la rispéridone ; en effet, celle-ci présente une efficacité à plus long terme (dans la limite de 48 semaines, d'autres études plus longues n'ayant pas été menées à ce jour) et des effets secondaires mieux tolérés, réversibles ou transitoires. De plus, cet usage est consolidé par l'AMM dont la rispéridone fait l'objet chez l'enfant de plus de 5 ans. Il convient de respecter les doses recommandées, à savoir 0,5 à 1mg de rispéridone par jour, avec un maximum de 3mg/j.[16]

En cas d'échec de cette première thérapie, il pourrait être envisagé d'utiliser l'olanzapine ou l'aripiprazole, molécules qui ont toutes les deux montré des bons résultats pour diminuer l'agressivité, les comportements dangereux (automutilations) et l'hyperactivité. L'olanzapine pourrait être utilisée à une dose allant de 2,5 à 10mg/j, sans dépasser 15mg/j et l'aripiprazole pourrait être administrée entre 5 et 15mg/j. En revanche, s'il s'agit d'une seconde thérapie due à un échec de la rispéridone à cause des effets indésirables, il pourrait être plus judicieux de lui préférer l'aripiprazole, qui apparait mieux tolérée en terme de prise de poids et de somnolence. Par ailleurs ces données coïncident avec une publication de 2012 qui encourage le remplacement de la rispéridone par l'aripiprazole lors de problèmes de tolérance au traitement, sous réserve d'autres études qui valideraient la tolérance au long court de l'aripiprazole (lors de cet essai 23 jeunes patients ont été suivis après être passés de la rispéridone à l'aripiprazole pendant 14,9±8,4 semaines ; les résultats sur les échelles CGI-I et CGI-S se sont maintenus malgré le changement de traitement, et les effets indésirables (augmentation de l'appétit, somnolence, hyperprolactinémie et aménorrhée) ont diminué.[114]

3.2. Syndrome de Gilles de la Tourette (et tics moteurs chroniques)

Nous avons ensuite étudié les molécules utilisées dans le syndrome de Gilles de la Tourette chez l'enfant et l'adolescent ; nous en avons relevé trois : la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole. Aucun de ces trois antipsychotiques n'a une AMM en France dans le cadre de cette utilisation.

Nous n'avons recensé pour la rispéridone que trois études spécifiques au syndrome de Tourette, entre 2003 et 2005. Celles-ci ont eu des durées limitées, de 4 à 8 semaines, et ont concerné un nombre restreint de patients, de 15 à 26 enfants et adolescents. L'échelle d'évaluation utilisée fut la YGTSS pour les 3 études, ce qui permet de comparer les résultats. Dans les 3 cas, le score de la sévérité des tics fut réduit de manière significative. Cependant nous ne pouvons comparer les doses journalières de rispéridone administrées aux enfants. Enfin concernant les effets indésirables, le plus important fut une prise de poids d'en moyenne 1,9kg ; il fut noté aussi quelques cas de sédation. Notons toutefois que malgré les rares effets secondaires, plusieurs patients ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude.

L'évaluation de l'olanzapine dans le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette regroupe elle aussi seulement trois études. Etant données les durées de traitement très variables entre celles-ci (6, 10 et 52 semaines) il parait difficile de comparer les résultats. De plus le nombre de patients est lui très réduit, puisque seuls 4 à 12 patients reçurent l'olanzapine dans chaque étude, et les doses quotidiennes administrées ne sont pas comparables les unes aux autres (puisqu'allant de 1,5mg/j à 14,25mg/j dans une étude, et étant regroupées en 2 catégories dans l'autre, 5 et 10mg/j). Pourtant les résultats des trois études sont concordants, car ils montrent tous une amélioration nette des symptômes selon les échelles utilisées, dont la YGTSS. Quant aux effets secondaires, une prise de poids majeure et une sédation sont relatées.

Le dernier antipsychotique qui a été étudié pour traiter le syndrome de Gilles de la Tourette est l'aripiprazole. 8 études ont été recensées, plus récentes que pour l'olanzapine et la rispéridone puisque datant de 2005 à 2012. Elles ont toutes duré entre 8 et 12 semaines, ce qui permet un travail de comparaison. Par ailleurs, la tranche d'âge des patients est la même dans toutes ces études, à savoir entre 7 et 19 ans. Les doses utilisées sont variables, avec des moyennes comparables aux doses usuelles chez l'adulte (de 1,25 à 20mg/j). L'échelle principale d'évaluation utilisée fut la YGTSS ; dans toutes les études elle montra des résultats largement encourageants dans la réduction des tics, qu'ils soient moteurs ou phoniques. Il en fut de même pour les résultats obtenus avec l'échelle CGI ; en effet dans l'étude de Budman et al. notamment[80], 100% des patients furent répondeurs à l'aripiprazole pour le traitement des tics. En revanche les effets secondaires, bien que considérés comme modérés et transitoires, furent nombreux dans toutes les études recensées ; les principaux furent une prise de poids, une sédation, des céphalées, ainsi que des nausées.

Les trois molécules étudiées dans la prise en charge du syndrome de Gilles de la Tourette ont montré des résultats encourageants ; en effet, chacune a permis une amélioration du score de l'échelle YGTSS, ainsi que du score des sous-échelles CGI. L'antipsychotique qui semble se démarquer quant à la réponse au traitement est l'aripiprazole ; lorsque l'on compare les résultats sur l'échelle YGTSS, les taux de diminution des tics sont plus élevés qu'avec la rispéridone ou l'olanzapine (l'aripiprazole présente en effet des taux de diminution d'au minimum 52,8%, contre des taux de l'ordre de 30 à 40% pour les deux autres molécules). En ce qui concerne les échelles CGI, elles n'ont été utilisées que pour l'aripiprazole et

l'olanzapine ; les résultats ont eux aussi démontré une réduction significative de la sévérité des tics, allant même jusqu'à un résultat de 100% lors d'une étude sur l'aripiprazole.[80]

Les trois molécules ont toutes entraîné une augmentation de l'appétit avec prise de poids ; cependant cette dernière apparaît plus conséquente lors de la prise d'olanzapine que lors de la prise de rispéridone ou d'aripiprazole. On retrouve également dans les trois cas une sédation. L'utilisation de l'aripiprazole a entraîné d'autres effets indésirables, cependant modérés et transitoires : des nausées, céphalées, ainsi que quelques cas d'akathisie, de tremblements ainsi que de troubles extrapyramidaux.

L'aripiprazole paraitrait la molécule la plus adaptée en terme d'efficacité, devant la rispéridone ; mais elle est aussi celle qui entraîne le plus d'effets secondaires, qui restent transitoires et modérés. Le rapport bénéfice/risque serait donc à évaluer au cas par cas chez les patients : si le traitement est bien toléré, l'aripiprazole serait alors la meilleure option pour réduire les tics moteurs et phoniques du syndrome de Gilles de la Tourette. Cependant, les dernières recommandations évoquent préférentiellement l'utilisation de la rispéridone en première intention, du fait du recul sur son efficacité et sa tolérance pour d'autres pathologies pédopsychiatriques.[115]

Par conséquent, en cas d'apparition d'effets secondaires sévères ou persistants sous aripiprazole, il conviendrait d'utiliser comme alternative la rispéridone, qui certes donne des résultats similaires en terme d'efficacité avec l'olanzapine, mais qui entraine une prise de poids moins importante (1,9kg versus 4,1kg).

3.3. Schizophrénie

La schizophrénie infantile a fait l'objet de plus nombreuses études au cours de ces dernières années. Lors de ce travail nous avons relevé 5 molécules ayant été utilisées : la rispéridone, la clozapine, l'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine.

La rispéridone fut la première molécule étudiée dans le traitement de la schizophrénie infantile.[25] Les 4 études recensées furent effectuées sur des périodes relativement restreintes (6 semaines) et sur des petits groupes de patients (hormis l'étude de Haas et al. en 2007 qui concerna 269 enfants[28]). Ces données rendent difficile l'extrapolation des résultats. Les

patients avaient tous entre 9 et 20 ans, et reçurent des doses de rispéridone très variables : 1-4,5mg/j dans une étude, 4-10mg/j dans une autre. Le seul élément de comparaison fiable entre ces différentes études est donc l'échelle d'évaluation de l'efficacité, la PANSS. En effet, sur les 3 essais ayant utilisé cette échelle, toutes ont montré une réduction significative du score (de 28% pour Zalsman et al. en 2003[26] et allant jusqu'à une diminution de 71,86% pour Armenteros et al.[25]). Une seconde échelle fut utilisée dans 2 études, la BPRS ; là encore le score final dans les 2 cas fut amélioré de façon significative. Enfin, la dernière étude compara 2 dosages de rispéridone : les 2 groupes ont montré une amélioration, sans différence significative entre eux ; il n'apparaissait donc pas utile lors de cet essai de dépasser la dose quotidienne de 3mg. [28]

La rispéridone a entrainé des effets indésirables. Les deux majeurs furent la somnolence et la prise de poids (un patient a pris jusqu'à 19kg). Les autres effets secondaires, plus rares, furent des céphalées, quelques troubles extrapyramidaux ou encore une akathisie, quelques cas de dépression.

La seconde molécule étudiée dans les cas de schizophrénie infantile est la clozapine. Les patients des différentes études, ayant entre 7 et 18 ans, reçurent la clozapine quotidiennement pendant 6 semaines pour l'étude la plus courte[50] et jusqu'à plus d'un an [49]. La dose journalière varia entre 100 et 800mg/j de clozapine (les doses usuelles chez l'adulte sont 200 à 450mg/j, avec une dose maximale de 900mg/j[16]). Les patients ont majoritairement eu une amélioration des symptômes négatifs selon l'échelle commune à toutes les études SANS, ainsi que sur l'échelle SAPS, qui a vu les symptômes positifs de la schizophrénie réduire significativement.

La clozapine semble donc efficace dans le traitement de la schizophrénie chez l'enfant et l'adolescent ; cependant elle a, comme chez le sujet adulte, des effets indésirables majeurs et non négligeables. En effet, chaque étude a recensé des cas de neutropénie, et d'autres effets variés : prise de poids, sialorrhée, tachycardie, troubles lipidiques et glucidiques, sédation, etc.

Enfin, nous avons relevé deux études qui ont comparé la clozapine à l'olanzapine : dans les deux cas il fut constaté une plus grande efficacité de la clozapine, mais une meilleure tolérance avec l'olanzapine.[51][52]

Le troisième antipsychotique utilisé dans le traitement de la schizophrénie infantile est l'olanzapine. Nous avons relevé 8 études l'utilisant chez de jeunes patients schizophrènes. Les patients âgés de 6 à 20 ans ont reçu une dose quotidienne allant de 2,5mg à 20mg/j, pendant

11 jours à 1 an. Le nombre de sujets dans chaque étude a été variable, de 8 à 107 patients, ce qui rend les comparaisons plus difficiles. La principale échelle d'évaluation utilisée fut la BPRS ; les échelles CGI et PANSS ont-elles aussi été utilisées, mais pas pour tous les essais. Les résultats ont été concordants dans chaque étude : les scores ont été améliorés de façon significative, tant pour les symptômes positifs que négatifs. Les autres échelles d'évaluation ont également démontré des résultats significatifs, puisque l'échelle de Lickert montre par exemple une amélioration modérée à importante chez 10 des 15 sujets de l'étude de Sholevar et al.[63] Cependant, une étude[61] a montré des résultats moins bons chez de jeunes patients ayant auparavant été déjà traités par la clozapine.

Le traitement par l'olanzapine a entrainé un effet indésirable majeur : la prise de poids. En effet, elle est relatée dans toutes les études (+3,4kg +4,3kg 5,1±3,7kg), et a pour conséquence chez certains patients l'arrêt du traitement. Les autres effets secondaires sont une augmentation de la prolactinémie, des troubles extrapyramidaux, des céphalées, une somnolence.

La quatrième molécule recensée dans le traitement de la schizophrénie est l'aripiprazole. Nous n'avons recensé que 2 études. L'âge des patients est relativement similaire, en moyenne 14 ans. En revanche, les durées de traitement (6 semaines pour l'une, 3 à 119 semaines pour l'autre), le nombre de patients (302 pour l'une, 22 pour l'autre) et les doses administrées (10 ou 30mg/j pour l'une, 19,8mg/j pour l'autre) ne sont pas comparables. Les 2 études montrent une amélioration des scores sur les échelles utilisées (CGI et PANSS), mais dans les sous-échelles indiquent des résultats opposés ; en effet, si la première étude montre une réduction des symptômes positifs sans aucun effet sur les symptômes négatifs, la seconde présente une amélioration nette sur les symptômes négatifs et moindre sur les symptômes positifs. En ce qui concerne les effets indésirables, ils furent peu nombreux mais entraînèrent quelquefois l'arrêt du traitement.

La dernière molécule à l'étude dans le traitement de la schizophrénie infantile est la quétiapine. Nous n'avons recensé que deux études, dans lesquelles les patients (au nombre de 220 et 176) avaient entre 13 et 17 ans. Ils ont reçu une dose allant de 400 à 800mg/j, pendant des durées différentes (6 semaines pour une étude, 26 semaines pour l'autre). La première étude, qui évaluait l'efficacité du traitement par quétiapine a montré des résultats positifs sur les échelles PANSS et CGI-I. Les effets secondaires décrits dans ces deux études furent légers à modérés, et principalement une somnolence et une sédation, des céphalées, une prise de

poids, des vomissements ou encore une augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

Les 5 molécules ont montré des résultats significativement positifs dans le traitement de la schizophrénie infantile. Cependant, l'utilisation de l'aripiprazole et de la quétiapine est encore mal documentée dans cette indication, et la clozapine est comme chez l'adulte à utiliser avec prudence, donc pas en première intention chez l'enfant du fait de nombreux effets secondaires. Par conséquent il conviendrait de se tourner vers les 2 autres antipsychotiques : la rispéridone et l'olanzapine. Ces 2 molécules sont en effet mieux documentées, et montrent des résultats positifs sur toutes les échelles d'évaluation utilisées. Cependant la durée des études sur la rispéridone est plus courte que pour l'olanzapine, dont certaines études (3 sur 8) ont duré un an. Il paraitrait donc plus raisonnable de se tourner vers l'olanzapine en première intention. De plus, le traitement a été étudié chez des patients plus jeunes, dès 6 ans, contre 9 ans pour la rispéridone.

En ce qui concerne la tolérance à ces traitements, nous écartons volontairement, comme nous l'avons évoqué précédemment la clozapine, qui du fait des leucopénies et agranulocytoses qu'elle peut entraîner est difficilement utilisable chez l'enfant et l'adolescent. De même que pour l'efficacité du traitement, nous ne choisirons pas non plus l'aripiprazole ni la quétiapine, du fait du peu de documentation à l'heure actuelle dans le traitement de la schizophrénie infantile. La rispéridone et l'olanzapine ont le même effet indésirable majeur : la prise de poids. Elle est sensiblement la même pour les 2 traitements, avec toutefois un patient qui a pris jusqu'à 19kg sous rispéridone. Le second effet majeur sous rispéridone a été la somnolence, relatée dans toutes les études. En revanche elle fut moins courante lors de la prise d'olanzapine, qui a elle entraîné plus de troubles métaboliques (augmentation de la prolactinémie, et de la triglycéridémie). Enfin, il fut relevé pour ces 2 antipsychotiques des cas de troubles extrapyramidaux.

Par conséquent, au vu du rapport bénéfice/risque pour chaque traitement, il semblerait que l'olanzapine soit l'antipsychotique le plus adapté dans le traitement de la schizophrénie infantile ; utilisé à une dose quotidienne comprise entre 2,5 et 20mg/j selon l'âge du patient, elle a montré de bons résultats, sur une période de surveillance allant jusqu'à un an. Il sera par contre indispensable de surveiller toutes les constantes physiologiques et métaboliques avant de détecter rapidement une prise de poids ou des modifications du bilan biologique.

En cas d'échec ou de mauvaise tolérance à l'olanzapine, nous pourrions nous tourner vers la rispéridone, à une dose quotidienne entre 1 et 3mg/j ; elle est apparue comme efficace

sur les symptômes de la schizophrénie, mais a toutefois le même problème de prise de poids. Si cet effet indésirable persistait, il pourrait être envisagé d'opter pour l'aripiprazole, qui est connu pour entraîner une prise de poids moindre que les autres antipsychotiques ; cependant il n'y a encore à ce jour que peu de documentation à ce sujet, et les études effectuées ont été faites sur des courtes durées.

3.4. Troubles bipolaires

La dernière pathologie infantile étudiée ici est les troubles bipolaires. Nous avons recensé ici aussi 5 antipsychotiques : la rispéridone, la clozapine, l'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine.

La recherche bibliographique effectuée regroupe 8 études concernant la rispéridone dans le traitement des troubles bipolaires chez l'enfant et l'adolescent. Elles ont des durées variables, allant de 3 semaines à 34 mois, et un nombre de patients restreint, entre 6 et 66 patients. L'âge des patients dans chaque étude est approximativement le même, à savoir entre 4 et 18 ans. Les deux principales échelles d'évaluation utilisées furent la CGI (et ses sous-échelles) et la YMRS. Sur ces 2 échelles toutes les études ont montré des résultats d'amélioration significative des symptômes. Une autre échelle, l'ADHD, montre des résultats d'amélioration également, mais de façon moins significative. Les doses quotidiennes administrées étaient comprises entre 0,5 et 2,5mg/j ; une étude a comparé l'efficacité de la rispéridone selon la posologie : le traitement a été efficace dans les 2 groupes, sans différence significative toutefois.[35] En ce qui concerne la tolérance au traitement, la prise de poids fut l'effet secondaire majeur, suivie de quelques cas de somnolence (qui régressèrent le plus souvent après diminution de la posologie), et de céphalées.

Notre recherche sur la clozapine dans la prise en charge des troubles bipolaires chez le sujet jeune a regroupé deux études et un cas (entre 1998 et 2004). Les patients avaient entre 12 et 17 ans, et reçurent une dose quotidienne entre 100 et 300mg/j. Les échelles d'évaluation qui ont été utilisées sont la CGI (et ses sous-échelles CGI-I et CGI-S), la BPRS et la CGAS. Les scores ont montré une réduction significative des symptômes, avec toutefois des effets indésirables majeurs peu fréquents: neutropénie, agranulocytose, ainsi que d'autres plus courants mais moins sévères : prise de poids importante, sédation, sialorrhée, énurésie.

Le troisième antipsychotique étudié est l'olanzapine. Nous avons travaillé sur 4 études, qui ont duré 3 à 8 semaines. Les patients avaient entre 4 et 17 ans et ont reçu une dose journalière d'olanzapine comprise entre 2,5 et 20mg/j. Le nombre de patients au sein de chaque étude a lui été variable, allant de 23[66] à 161 patients[68]. Les mêmes échelles ont été employées, la YMRS et la CGI. Elles ont montré une réduction significative de leurs scores. La troisième échelle CDRS a montré les mêmes résultats dans les 2 études qui l'ont utilisée. La prise de poids fut une nouvelle fois l'effet indésirable majeur lors de ces essais. Les autres effets moins intenses et plus rares furent une somnolence, une augmentation de la prolactinémie et quelques autres modifications biologiques (glycémie, cholestérolémie).

L'aripiprazole est le quatrième traitement étudié dans le traitement des troubles bipolaires chez l'enfant et l'adolescent ; comme nous l'avons déjà précisé, cet antipsychotique a une AMM dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus, pour une durée maximale de 12 semaines.[16]

Nous avons relevé 7 études, dont 4 réalisées sur des courtes durées (au maximum 8 semaines), et 2 sur de plus longues périodes (9 et 18 mois), chez des patients âgés entre 4 et 19 ans. Ceci rend difficile la comparaison et l'extrapolation des différents résultats. Ils reçurent une dose journalière allant de 5 à 30mg/j. L'échelle commune à ces 7 études est l'échelle CGI et ses sous-échelles CGI-I, CGI-S. l'échelle YMRS a elle été utilisée dans 3 des 5 études. Elles ont montré une amélioration significative, en particulier pour les symptômes maniaques. En revanche, dans presque toutes les études, les symptômes dépressifs sont peu voir pas améliorés. Une étude a comparé le traitement à une dose de 10mg/j versus 30mg/j ; le taux de réponse était plus élevé dans le groupe 30mg/j, mais les effets secondaires à titre de somnolence et de troubles extrapyramidaux y étaient plus fréquents. L'aripiprazole fut lors de ces études relativement bien toléré ; aucune prise de poids ne fut rapportée, et les effets secondaires décrits étaient une sédation, une akathisie et des troubles gastro-intestinaux.

Enfin, nous avons recensé 4 études concernant le traitement des troubles bipolaires chez l'enfant par quétiapine. Les patients, âgés entre 10 et 18 ans, furent suivis pendant des durées variables (allant de 3[109] à 88 semaines[107]). La dose quotidienne utilisée fut comprise entre 300 et 800mg. Trois de ces 4 études ont montré une amélioration chez les patients traités par quétiapine, mais une n'a pas mis en évidence de différence significative entre quétiapine et placebo. Les comparaisons entre toutes ces études sont difficiles à établir car elles n'ont pas

toutes utilisé les mêmes échelles d'évaluation (3 ont utilisé la CGI-I, 2 la YMRS). Enfin, pour ce qui est de la tolérance au traitement, elle a été variable selon les études ; en effet les effets indésirables furent légers à sévères (notamment en terme de somnolence) mais le paramètre constant fut la prise de poids.

Comme nous l'avons fait précédemment à propos de la schizophrénie, nous écarterons volontairement la clozapine du traitement de première intention des troubles bipolaires chez l'enfant et l'adolescent.

Les quatre autres antipsychotiques ont montré lors des études des résultats significatifs dans la réduction des symptômes des troubles bipolaires. En effet, ils ont été évalués avec les mêmes échelles et ont permis des réductions des scores. Cependant les études réalisées jusqu'à maintenant sur la quétiapine sont peu nombreuses et ne permettent pas encore de s'assurer de son efficacité ni de sa tolérance. Quant à l'aripiprazole, il n'a eu d'effet concluant que sur les symptômes maniaques, alors que la rispéridone et l'olanzapine ont eu un effet global. Il conviendrait donc au vu de ces essais de préférer ces deux dernières chez les jeunes patients bipolaires, à une dose quotidienne de 0,5 à 2,5mg pour la rispéridone et de 2,5 à 20mg pour l'olanzapine, et de réserver l'aripiprazole au traitement des épisodes maniaques uniquement, comme la nouvelle AMM le précise.[16]

Pour ce qui est de la tolérance aux traitements, l'aripiprazole est ressorti comme ayant le moins d'effets secondaires, et surtout comme étant le seul traitement n'entraînant pas de prise de poids. L'olanzapine a elle entraîné en plus du gain de poids des troubles métaboliques (augmentation de la prolactinémie notamment) ; enfin, les quatre molécules ont provoqué une sédation et une somnolence chez les jeunes patients.

Au vu du rapport bénéfice/risque des ces trois traitements après ces études, il conviendrait de préférer en première intention le traitement par rispéridone ; en effet à une posologie de 0,5 à 2,5mg/j, les symptômes maniaques et dépressifs ont été réduits, tout en ayant une prise de poids moindre en comparaison avec l'olanzapine. De plus, les études ont été réalisées sur de plus longues périodes (jusqu'à 34 mois contre 8 semaines pour l'olanzapine), ce qui permet d'avoir plus de recul. En cas d'échec de cette première prise en charge, il serait alors envisageable d'évaluer au cas par cas un deuxième traitement par olanzapine à 2,5-20mg/j ou par aripiprazole à 5-10mg/j (avec un maximum de 30mg/j). Il faudra alors évaluer le rapport bénéfice/risque entre l'olanzapine qui semble avoir une plus grande efficacité sur les deux types de symptômes (maniaques et dépressifs) mais qui

engendre des effets secondaires majeurs, et l'aripiprazole qui parait mieux toléré et dont une étude a été réalisée sur 9 mois avec de bons résultats.

Enfin, en ce qui concerne le traitement uniquement des épisodes maniaques chez ces jeunes patients, il conviendrait par contre d'utiliser l'aripiprazole à 5-10mg/j (avec un maximum de 30mg/j), ce qui est comme nous l'avons déjà dit préconisé par la récente AMM.[16]

CONCLUSION

Au terme de cette étude nous constatons que malgré le peu d'AMM établies en France, l'utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent intéresse de plus en plus le corps scientifique et médical. En effet, la seconde génération d'antipsychotiques serait aussi bien, voire mieux tolérée que les molécules de première génération, et tout aussi efficace. Ce travail nous a permis de relever les molécules les plus étudiées à l'heure actuelle chez l'enfant et l'adolescent, c'est-à-dire la rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole et plus récemment la quétiapine. Elles ont été étudiées pour traiter différentes pathologies, à savoir les troubles envahissants du développement et l'autisme, le syndrome de Gilles de la Tourette, la schizophrénie et les troubles bipolaires.

La synthèse des résultats a mis en évidence les antipsychotiques les plus intéressants par pathologie. Dans le traitement des troubles envahissants du développement et des troubles autistiques, le traitement par rispéridone apparaitrait comme le plus approprié, et détient de plus une AMM en France ; l'olanzapine et l'aripiprazole pourraient être utilisés en seconde intention. Le syndrome de Gilles de la Tourette pourrait lui être traité par la rispéridone ou l'aripiprazole, qui réduiraient tous les deux les tics et leur sévérité. Quant au traitement de la schizophrénie, le traitement antipsychotique de première intention pourrait être l'olanzapine, qui a une action sur les symptômes positifs et négatifs ; en seconde intention la rispéridone obtiendrait aussi de bons résultats. Enfin, la rispéridone apparaitrait comme l'antipsychotique le plus adapté pour traiter les troubles bipolaires chez l'enfant de plus de 4 ans et l'adolescent, tant en terme d'efficacité que de tolérance ; en cas d'échec par cette thérapie, il pourrait être envisagé d'utiliser l'olanzapine ou l'aripiprazole (seulement pour traiter les symptômes maniaques). Tous ces résultats ont été bien documentés à court terme, il est donc nécessaire de les confirmer par des études à long terme, pour garantir la sécurité de l'utilisation de ces antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent.

D'autres antipsychotiques, appartenant depuis peu à l'arsenal médicamenteux français, pourraient montrer un intérêt dans un futur proche : la palipéridone, la quétiapine et l'asénapine.

La palipéridone, qui est un métabolite de la rispéridone, n'existe à l'heure actuelle que

sous forme injectable à libération prolongée.[16] Il n'est donc pas envisageable de l'utiliser ainsi chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques études ont été réalisées en administrant la palipéridone par voie orale, et ont montré des résultats encourageants dans le cadre des troubles bipolaires de l'enfant et de l'adolescent[116], des troubles autistiques et troubles envahissants du développement[117][118], ainsi que dans le cadre de la schizophrénie chez l'adolescent (la FDA a par ailleurs approuvé l'utilisation de la palipéridone par voie orale dans le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent de 12 à 17 ans). [119]

L'asénapine est l'antipsychotique par voie orale le plus récent sur le marché français. Cette molécule est à l'heure actuelle indiquée dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte,[16] mais elle a eu un refus d'AMM en Europe dans le traitement de la schizophrénie. [120] Il n'y a à ce jour quasiment aucune donnée pour son utilisation chez l'enfant et l'adolescent.

Enfin, la quétiapine, dont nous avons déjà parlé précédemment, est peu à peu plus étudiée, et a montré des premiers résultats encourageants en terme d'efficacité dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires.

D'autres antipsychotiques non disponibles à ce jour en France sont cependant étudiés à l'étranger dans les pathologies psycho-infantiles ; ils ont d'ailleurs une structure chimique proche de la rispéridone. C'est le cas par exemple de la ziprasidone, mais les études sont encore peu nombreuses et effectuées sur des courtes durées ; cette molécule apparait efficace, mais moins que les antipsychotiques déjà autorisés, et bien toléré [121][122][123]. Deux autres molécules, l'ilopéridone et la lurasidone commencent à être étudiées, mais encore très peu chez les jeunes populations de patients ; si dans les rares études menées pour le moment l'ilopéridone semble entraîner une prise de poids importante[124], la lurasidone n'entrainerait pas de prise de poids significative, et diminuerait l'irritabilité, l'agressivité et l'hyperactivité chez les jeunes autistes[125].

En conclusion, il est donc possible qu'à l'instar de la rispéridone et l'aripiprazole qui ont mis du temps à être autorisés en France pour le traitement des troubles psychotiques chez l'enfant et l'adolescent, arrivent peu à peu de nouvelles AMM, dans un premier temps pour les molécules déjà autorisées chez l'adulte, puis de nouvelles molécules, non encore utilisées en France.

ANNEXES

ANNEXE 1 - Rispéridone et troubles du comportement accompagnant un retard mental

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Van Bellinghen et al. 2001[17]	4 semaines	13 enfants (6 rispéridone, 7 placebo)	6-14 ans	0,05mg/kg/j (moyenne 1,2mg/j)	ABC CGI VAS	ABC : amélioration des critères d'irritabilité, d'hyperactivité et de langage inapproprié, mais pas pour la léthargie CGI : score global amélioré VAS : amélioration	Légers à modérés : Fièvre Diarrhée Augmentation de l'appétit Toux, Somnolence. Prise de poids chez 2 patients
Aman M et al. Août 2002 [18]	6 semaines	118 enfants (55 rispéridone, 63 placebo)	5-12 ans	0,02-0,06mg/kg/j (moyenne 1,16mg/j)	NCBRF ABC CGI	NCBRF : amélioration des troubles de la conduite ABC : amélioration des scores de d'irritabilité, retrait social/léthargie, hyperactivité CGI : score global amélioré (53,8% du groupe rispéridone «much to very much improved »)	Céphalées (29%) Somnolence (51%) Vomissements Prise de poids moyenne de 2,2kg (versus 0,9kg dans le groupe placebo) Elévation de la prolactinémie (sans apparition de gynécomastie ni d'aménorrhée) Augmentation de l'appétit Rhinites Pas de différence pour les troubles extrapyramidaux dans les 2 groupes

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Findling et al. 2002 (extension de l'étude d'Aman) [19]	48 semaines	107 enfants	5-12 ans	Moyenne 1,51mg/j	NCBRF ABC CGI	Mêmes conclusions que pour l'étude d'Aman	Céphalées (32,7%) Somnolence (32,7%) Rhinites (28%) Prise de poids associée à une augmentation de l'appétit (20,6%). 1 cas de troubles extrapyramidaux
Croonenberghs J et al. 2005 [20]	1 an	504 enfants	5-14 ans	Moyenne 1,6mg/j	NCBRF ABC CGI	NCBRF : amélioration significative dès la première semaine et maintenue pendant l'étude ABC et CGI : amélioration significative	Somnolence (30%) Rhinite (27%) Céphalées (22%)
Pandina G et al. 2007 [21]	*Non documenté*	*Non documenté*	5-14 ans	0,02-0,06mg/kg/j	NCBRF VLT-C	NCBRF : amélioration significative (-15,8 vs -6,4 pour le placebo) VLT-C : pas de différence significative entre la rispéridone et le placebo	Somnolence

ANNEXE 2 - Rispéridone et troubles du comportement liés à des troubles autistiques

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Mc Craken JT et al. 2002 [22]	8 semaines Puis phase d'extension pendant 6 mois (34 enfants)	101 enfants (49 rispéridone, 52 placebo)	5-17 ans	0,5-3,5mg/j	ABC CGI-I	ABC : amélioration clinique significative, réduction de l'hyperactivité, diminution significative du score d'irritabilité (56,9% vs 14,1% pour le groupe placebo) CGI-I : taux de réponse 69% (vs 12% placebo)	Modérés et transitoires : Prise de poids Augmentation de l'appétit Fatigue, somnolence Vertiges Hypersalivation Tremblements
Shea et al. 2004 [23]	8 semaines	79 enfants	5-12 ans	Moyenne 1,17mg/j	ABC NCBRF CGI-C VAS	ABC : diminution significative du score total (64% vs 31%) NCBRF : diminution significative des sous-échelles (troubles de la conduite, anxiété, hyperactivité, hypersensibilité CGI-C : amélioration du score VAS : amélioration	Somnolence +++ Plus rares : Rhinites Infections de l'appareil respiratoire Augmentation de l'appétit 1 cas de TEP, suite à une surdose accidentelle de rispéridone
Kent JM et al. 2013 [24]	26 semaines	79 enfants	5-17 ans	20-45kg : 1,25mg/j Plus de 45kg : 1,75mg/j	*Non documenté*	Amélioration significative du comportement et réduction de l'agressivité	Augmentation de l'appétit Prise de poids Vomissements Sédation Fièvre Infections respiratoires

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Armenteros JL et al. 1997 [25]	6 semaines	10 enfants	11-18 ans	0,05-0,104mg/kg/j (4-10mg/j)	PANSS CGI	PANSS : réduction significative (de 70,7 à 19,9 points) (réduction de 71,86%) CGI : amélioration du score total	Somnolence (8/10) Prise de poids (8/10) Réactions dystoniques (2/10) TEP (3/10)
Zalsman G et al. 2003 [26]	6 semaines	11 adolescents	15,5-20 ans	1-4,5mg/j	PANSS BPRS CGI-S	PANSS : réduction du score de 28% BPRS : amélioration de 30,11% CGI-S : amélioration de 31,36%	Somnolence (8/11) Prise de poids (8/11) : +1à 19kg Dépression (7/11) Akathisie (4/11) Dystonie (2/11)
Sikich L et al. 2004 [27]	8 semaines	50 patients (52% schizophrénie, 42% troubles de l'humeur de type psychotique)	8-19 ans	Comparaison rispéridone (4,0±1,2mg/j), halopéridol, olanzapine (12,3±3,5mg/j)	BPRS-C CPRS	Amélioration des scores des 2 échelles	Troubles extrapyramidaux : 53% des patients sous rispéridone ont reçu un traitement correcteur. Céphalées (31%) Sédation (26%) Prise de poids (4,9±3,6 kg) Autres plus rares : troubles de la vision, sécheresse buccale, nervosité, nausées, constipation, douleurs musculaires
Haas M et al. 2007 [28]	6 semaines	269 enfants (109 rispéridone, 160 placebo)	13-17 ans	2 groupes : 1-3mg/j 4-6mg/j	PANSS	Amélioration des scores des 2 groupes rispéridone, sans différence significative entre les 2.	*Non documenté*

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Frazier JA et al. 1999 [29]	Plusieurs mois (0,24-34 mois)	28 enfants	4-17 ans	1,7±1,3mg/j	CGI-manie CGI-agressivité	CGI-manie : -2,5 points CGI-agressivité : -2,5 points ADHD : réduction des scores mais moins significativement Réduction des symptômes psychotiques	Prise de poids (18%) Sédation (18%) Elévation de la prolactinémie
Biederman J et al.2005 [30]	8 semaines	30 patients	6-17 ans	Rispéridone versus olanzapine	YMRS BPRS CPRS	YMRS : réduction de 27,9±9,1 à 13,5±9,7 BPRS : diminution de 12,6 points CPRS : réduction de 10,2 points	*Non documenté*
Biederman J et al.2005 [31]	8 semaines	16 patients	4-6 ans	1,4±0,5 mg/j	YMRS CGI-Mania	YMRS : réduction du score de 18,3 points CGI-Mania : 69% des patients sont dans le groupe « improved » et « much improved »	Prise de poids 2,2±0,4 kg Elévation de la prolactinémie (35,7ng/ml) Augmentation de l'appétit Prise de poids 2,2±0,4kg Infections Allergies Coups de froid Céphalées
Saxena K et al. Août 2006 [32]	*Non documenté*	6 patients	5-15 ans	0,85mg/j	*Non documenté*	Baisse des symptômes d'agressivité chez tous les patients	Somnolence et akathisie chez 1 patient, qui ont disparu après réduction de la posologie

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Pavuluri MN et al. Octobre 2004 [33]	*Non documenté*	37 patients	5-18 ans	0,75±0,75mg (en association avec divalproate de sodium ou lithium)	YMRS CGI-BP manie	YMRS : réduction du score dans les 2 groupes (-23,53 points pour le groupe lithium et – 22 points pour le groupe divalproate) CGI-BP manie : réduction du score dans les 2 groupes (-3,56 et -3,82 points respectivement)	Prise de poids (30%) Sédation Nausées Augmentation de l'appétit Maux d'estomac
Pavuluri MN et al. 2010 [34]	6 semaines	66 patients	8-18 ans	0,5-2mg/j (en comparaison avec le divalproate 60-120mg/ml)	YMRS CDRS	CRDS : amélioration plus rapide avec la rispéridone, sans différence sur les scores finaux Taux de réponse plus élevé dans le groupe rispéridone Moins d'arrêts de traitement avec la rispéridone	Pas de prise de poids
Haas M et al. 2009 [35]	3 semaines	*Non documenté*	10-17 ans	2 groupes : 0,5-2,5mg/j 3-6mg/j vs placebo	YMRS	YMRS : amélioration significative des groupes rispéridone, sans différence entre les 2 groupes	Somnolence Fatigue Céphalées Prise de poids
Biederman, J et al. 2008 [36]	*Non documenté*	31 patients	4-15 ans	*Non documenté*	ADHD CGI-I	ADHD : réduction chez seulement 29% des patients CGI-I : score ≤2	*Non documenté*

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Kim BN et al. Avril 2005 [38]	Plus de 6 semaines	15 patients	*Non documenté*	Augmentation progressive : 0,53±0,13mg la première semaine, 0,90±0,28mg la troisième semaine, et 1,23±0,37mg la sixième semaine	YGTSS GAFS	YGTSS : score diminué de 36% GAFS : augmentation de 66,8±10,8 jusqu'à 73,1±10 points	Sédation chez un seul patient 1 patient : pas de diminution des tics 1 patient : augmentation des tics
Gilbert DL et al. Février 2004 [39]	4 semaines	19 patients	7-17 ans	Comparaison avec le pimozide	YGTSS	YGTSS : réduction plus importante du score dans le groupe rispéridone (score de base : 43,3±17,5 scores finaux : 25,2±13,6 pour la rispéridone, 34,2±14,2 pour le pimozide)	Prise de poids plus importante dans le groupe rispéridone (+1,9kg) 6/19 patients ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude
Scahill L et al. Avril 2003 [40]	8 semaines	34 patients (dont 26 enfants)	*Non documenté*	Vs placebo	YGTSS	YGTSS : 36% de réduction dans la sévérité des tics (vs 11% dans le groupe placebo)	Prise de poids

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Reinblatt SP et al. 2006 [42]	*Non documenté*	1 enfant autiste	10 ans	5mg/j	*Non documenté*	Diminution de l'agressivité (fréquence, intensité et durée des crises) Amélioration du comportement social	Sédation et prise de poids modérées
Pool D et al. 1976 [43]	*Non documenté*	75 enfants schizophrènes non autistes	*Non documenté*	*Non documenté*	*Non documenté*	Meilleure efficacité par rapport à l'halopéridol	*Non documenté*
Doss FW et al. 1979 [44]	*Non documenté*	Jeunes ayant des facteurs de risque favorisant un syndrome métabolique	*Non documenté*	*Non documenté*	*Non documenté*	Alternative pour limiter la prise de poids par rapport aux autres antipsychotiques	*Non documenté*
Hepler BL, 1982 [45]	*Non documenté*	1	20 mois	*Non documenté*	*Non documenté*	Régression des effets en quelques heures	Léthargie, absence de réponse aux stimuli, troubles extrapyramidaux

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Remschmidt H et al. Juillet-août 2000 [46]	130 jours	21 adolescents	12 mineurs, 9 majeurs	225-800mg/j (moyenne 415mg/j)	*Non documenté*	Amélioration complète chez 52% des patients 4 patients sans aucune amélioration	Transitoires : Somnolence diurne Vertiges Hypotension orthostatique Sialorrhée Tachycardie
Frazier JA et al. Février 2003 [47]	*Non documenté*	6 patients	9,4±2,9 ans	200±79,1mg	SANS SAPS	SANS : 5 patients répondeurs SAPS : 6 patients répondeurs	Sialorrhée (5/6) Tachycardie (4/6) Sédation (1/6) Enurésie (1/6) Diminution des leucocytes neutrophiles (1/6) Elévation des transaminases (1/6)
Kranzler H et al. Janvier 2005 [48]	*Non documenté*	20 patients	8,5-15 ans	476±119mg/j	*Non documenté* .	Réduction significative de la fréquence d'utilisation d'autres médicaments pour calmer l'agressivité	
Remschmidt H et al. 2008 [50]	6 semaines	21 patients	14±2,3 ans	176±149mg/j	*Non documenté*	Clozapine plus efficace que l'halopéridol	Neutropénie majeure entraînant l'arrêt du traitement chez 5 patients

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Shaw P et al. Juillet 2006 [51]	8 semaines	25 patients	7-16 ans	Clozapine : 327±113mg/j Olanzapine : 18,1±4,3mg/j	CGI-S SANS SAPS	Réduction significative de tous les symptômes Amélioration supérieure avec la clozapine que l'olanzapine. Après 2 ans de suivi : efficacité clinique visible	Prise de poids Anomalies lipidiques Neutropénie Sialorrhée Sédation Incontinence Anomalies de l'EEG et de l'ECG Akathisie Troubles métaboliques
Gogtay N et al. 2008 [52]	12 semaines	*Non documenté*	10-18 ans	Clozapine : 403,1±201,8mg /j Olanzapine : 26,2±6,5mg/j	*Non documenté*	Meilleure efficacité de la clozapine Meilleure tolérance de l'olanzapine	*Non documenté*
Kim Y et al. 2008 [49]	Plus d'un an	26 patients	*Non documenté*	*Non documenté*	*Non documenté*	Réduction significative du nombre de jours d'hospitalisation pour 25 enfants, qui a continué pour 14 patients pendant 3 ans	Neutropénie (26,9%) sans agranulocytose
Kumra et al. 2008 [53]	12 semaines	33 patients	15,5 ans	Clozapine Olanzapine : >30mg/j	BPRS CGAS CGI-I SANS	Action rapide et dans la durée de la clozapine	Prise de poids Augmentation de la prolactinémie Troubles lipidiques et glucidiques

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Masi G et al. Septembre 1998 [54]	*Non documenté*	1 adolescent	15 ans	Clozapine (300mg/j) vs lithium (1350mg/j)	BPRS CGAS CGI-S CGI-I	BPRS : 50% d'amélioration CGI-S : 57% de réduction CGI-I : 75% d'augmentation Après 9 mois : pas de réapparition des symptômes	Sédation Fatigue
Kant R et al. Printemps 2004 [55]	*Non documenté*	39 adolescents	Moyenne 14 ans	Moyenne 102mg/j	*Non documenté*	Amélioration clinique Diminution des co-médications	Agranulocytose (1 cas) Neutropénie (2 cas) Prise de poids excessive (2 cas) Prise de poids (20 cas)
Masi G et al. Eté 2002 [56]	6 mois	10 patients	12-17 ans	142,5±73,6mg/j	CGI-I Mania Rating Scale BPRS CGI-S CGAS	Amélioration significative des scores de toutes les échelles dès le 15-28è jours	Fréquents mais non sévères : Augmentation de l'appétit Sédation Enurésie Sialorrhée Prise de poids 6,96±3,08kg (+10,7%)

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Dittmann R et al. 2008 [58]	24 semaines	96 adolescents	12-19 ans	6,9-19,5mg/j	BPRS CGI-I CGI-S	BPRS : taux de réponse >60% sauf pour les troubles schizophréniformes CGI-S : diminution du score de 83,3% à 37,5% CGI-I : amélioration chez 59,4% des patients	Prise de poids (5,1±3,7kg) Augmentation de la prolactinémie (25% des patients) Troubles extra-pyramidaux (28,1%) 3/96 patients arrêtèrent le traitement à cause des EI
Findling R et al. 2005 [59]	1 an	20 patients	6-15 ans	*Non documenté*	BPRS	BPRS : amélioration de 20% ou plus Meilleure réponse sur les symptômes positifs	Prise de poids (entraînant l'arrêt du traitement pour 4 patients)
Kryzhanovskaya et al. 2009 [60]	6 semaines	107 patients	Moyenne 16 ans	2,5-20mg/j versus placebo	BPRS CGI-S PANSS	Amélioration significative sur toutes les échelles de mesure	Prise de poids 4,3kg (versus 0,1kg pour le placebo) Augmentation de la prolactinémie et du taux de triglycérides

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Kumra S et al. 1998 [61]	8 semaines	8 patients	6-18 ans	17,5±2,3mg/j	CGI BPRS Bunney-Hamburg SANS	CGI : amélioration modérée chez 37,5% des patients, minimale chez 25% BPRS : amélioration du score de 19% Bunney-Hamburg : amélioration du score de 33% SANS : amélioration du score de 21% 4 enfants ont poursuivi l'étude et ont continué de s'améliorer Résultats moins bons chez les enfants ayant été traités auparavant par clozapine	Augmentation de l'appétit Troubles gastro-intestinaux Maux de tête Somnolence Insomnie Augmentation de l'agitation Prise de poids : +3,4kg
Mozes T et al. 2003 [62]	12 semaines puis 1 an	9 patients	9-14 ans	5-20mg/j	BPRS PANSS CGI	Amélioration pendant 1 na sur 8 patients BPRS : diminution de 55 à 37 points PANSS : diminution de 124 à 97 points CGI : diminution de 6,1 à 4,7 points	*Non documenté*
Sholevar EH et al. 2000 [63]	11,3 jours	15 patients	6-13 ans	2,5-5mg/j	Likert	Amélioration importante : 5/15 Amélioration modérée : 5/15 Amélioration légère : 3/15 Absence d'effets : 2/15	*Non documenté*

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Ross RG et al. 2003 [64]	1 an	19 patients	6-15 ans	6,1±2,3mg/j	BPRS-C CGAS	74% des patients répondeurs Réponse plus rapide pour les symptômes positifs (6 semaines) que pour les symptômes négatifs (1 an)	*Non documenté*
Gothelf D et al. Mai 2003 [65]	8 semaines	43 adolescents	14-20 ans	12,9±3,1mg/j versus haloperidol ou rispéridone	PANSS	Amélioration de 13,9 points Amélioration des symptômes positifs (3,3 points) et négatifs (4,3 points) Pas de différence significative entre les 3 groupes	*Non documenté*

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Frazier JA et al. 2001 [66]	8 semaines	23 patients	5-14 ans	9,6±4,3mg/j	YMRS CGI-S troubles bipolaires CGI-S Manie CGI-S Dépression BPRS CDRS	YMRS : réduction de 19 points (amélioration 62%) CGI-S troubles bipolaires : amélioration 38% CGI-S Manie : 40% d'amélioration CGI-S Dépression : 37% d'amélioration BPRS : 62% d'amélioration CDRS : 32% d'amélioration Symptômes psychotiques : 90% d'amélioration	1 patient : arrêt du traitement car augmentation des symptômes dépressifs et idéation suicidaire Augmentation de l'appétit (n=14) Somnolence (n=10) Douleurs abdominales (n=7) Prise de poids : 5,0±2,3kg Augmentation de la prolactinémie
Biederman J et al. 2005 [67]	8 semaines	31 patients	4-6 ans	6,3±2,3mg/j versus placebo	YMRS CDRS BPRS CGI	YMRS : réduction de 34,2±6,4 à 22,1±8,3 points CDRS : réduction de 42,4±14,8 à 37,8±11,9 points CDRS : réduction de 42,4±14,8 à 34,1±11,5 points	Augmentation de la prolactinémie non significative Prise de poids : 3,2±0,7kg Augmentation de l'appétit Sédation Maux de tête Troubles grastro-intestinaux Troubles urinaires

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Kryzhanovskaya L et al. 0ctobre 2007 [68]	3 semaines	161 adolescents	13-17 ans	2,5-20mg/j versus placebo	YMRS	Amélioration significative dans le groupe olanzapine	Prise de poids : +3,7kg Augmentation de la prolactinémie Modifications biologiques (glycémie, cholestérolémie, acide urique, ALAT, ASAT)
Wozniak J et al. 2009 [69]	8 semaines	40 patients	6-17 ans	Olanzapine seule versus olanzapine et topiramate	YMRS CGI-I	YMRS : Amélioration dans les 2 groupes CGI-I : pas de différence significative entre les 2 groupes	Rares et peu intenses Prise de poids importante

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Onofrj M et al. 2000 [70]	52 semaines	4 patients	*Non documenté*	5 ou 10mg/j versus 2 ou 4mg/j de pimozide	*Non documenté*	Amélioration très significative pour le groupe 10mg/j Amélioration significative pour le groupe 5mg/j	1 cas de légère sédation
Stephens RJ et al. 2004 [71]	10 semaines	10 patients	7-13 ans	1,25-14,5mg/j	CBCL YGTSS	Amélioration clinique et statistique significative sur les 2 échelles	Prise de poids
McCraken JT et al. 2008 [72]	6 semaines	12 patients	7-14 ans	Doses flexibles	YGTSS CGI-I	YGTSS : réduction significative de la sévérité des tics CGI-I : amélioration importante Amélioration du score d'inattention (réduction de 33%) et d'hyperactivité (50% de réduction)	Sédation/somnolence Prise de poids : 4,1±2,0kg

ANNEXE 12 - Olanzapine et troubles envahissants du développement et autisme

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Roychodhury K et al. 1999 [73]	7 semaines	12 patients	5-17 ans	2,5-15mg/j	*Non documenté*	Traitement efficace sur 2 patients hyperactifs et un ayant des hallucinations	Traitement efficace sur 2 patients hyperactifs et un ayant des hallucinations
Potenza MN et al. 1999 [74]	12 semaines	8 patients	*Non documenté*	7,8±4,7mg/j	CGI-S	CGI-S : amélioration pour les symptômes d'autisme, l'hyperactivité, les troubles du langage, l'agressivité, les comportements autodestructeurs, l'irritabilité, la colère, l'anxiété, les troubles dépressifs Pas d'amélioration des comportements répétitifs	Augmentation de l'appétit Prise de poids Sédation
Malone RP et al. 2001[75]	6 semaines	12 patients	7,8±2,1 ans	7,9±2,5mg/j versus halopéridol	CGI CPRS	5/6 patients répondeurs	Somnolence Prise de poids

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Kemner C et al. Octobre 2002 [76]	12 semaines	25 patients	*Non documenté*	Moyenne finale 10,7mg/j	ABC TARGET CGI-I CGI-S	23/25 : amélioration sur ABC et TARGET 3/25 : répondeurs selon CGI-I et CGI-S	3 patients : troubles extrapyramidaux qui ont régressé après diminution de la dose Prise de poids Augmentation de l'appétit Diminution des forces
Hollander E et al. Octobre 2006 [77]	8 semaines	11 patients	6-14 ans	Versus placebo	CGI-I CY-BOCS	CGI-I : amélioration significative (50%) CY-BOCS : pas de différence significative	Prise de poids
Fido A et al. 2008 [78]	13 semaines	40 patients	7-17 ans	5-10mg/j	ABC CGI-S	ABC : amélioration significative des symptômes CGI-S : 30% des patients améliorés	Aucun

ANNEXE 13 - Aripiprazole et syndrome de Gilles de la Tourette

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
MurphyTK et al. 2005 [79]	12 semaines	6 patients	8-19 ans	5-20mg/j moyenne 0,21mg/kg/j	YGTSS C-YBOCS	YGTSS : diminution de 56% C-YBOCS : diminution de 71%	Modérés et transitoires : Claquement de dents Sécheresse buccale Fatigue Tremblements des mains Prise de poids modérée (+1,9kg)
Yoo HK et al. Juillet 2007 [37]	8 semaines	24 patients	7-18 ans	Moyenne 9,8mg/j	YGTSS CGI-I CGI-S	YGTSS : réduction des tics de 52,8% CGI : amélioration	Arrêt du traitement par 6 patients Hypersomnie Nausées Céphalées Troubles extrapyramidaux
Budman C et al. Octobre 2008 [80]	*Non documenté*	37 patients	*Non documenté*	Moyenne 12,3mg/j	CGI-Tics CGI-Rage	CGI-Tics : 100% des patients répondeurs CGI-Rage : 96% des patients répondeurs	Prise de poids Sédation Akathisie
Seo WS et al. Avril 2008 [81]	12 semaines	15 patients	7-19 ans	*Non documenté*	YGTSS	Réduction significative des scores des tics moteurs et phoniques dès la 3ème semaine Réduction de la sévérité des troubles	Nausées Sédation

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Frölich G et al. Juillet 2010 [82]	8 semaines	7 patients	7-18 ans	5-30mg/j (moyenne 14,3mg/j)	Yale Tourette Syndrom Checklist	66% de réduction des tics moteurs 26% de réduction des tics vocaux	Modérés : Douleur abdominale Fatigue Augmentation de la sensibilité émotionnelle
Lyon G et al. 2009 [83]	10 semaines	11 patients	9-19 ans	1,25 à 13,75mg/j (4,5±3,0mg /j)	YGTSS CGI-Tics CGAS ADHA-RS CY-BOCS	Amélioration significative sur toutes les échelles	Céphalées Prise de poids et augmentation de l'appétit Troubles extrapyramidaux 1 cas d'akathisie Fatigue, somnolence
Cui Yong-hua et al. 2010 [84]	8 semaines	72 patients	6-18 ans	*Non documenté*	YGTSS CGI-Tics CBCL	YGTSS : réduction de 17,42±4,83 points à 6,75±3,95 points Tics phoniques : réduction de 12,71±4,60 points à 3,63±2,20 points CGI-Tics et CBCL :	Effets extrapyramidaux négligeables Nausées (29,2%) Sédation (26,4%) Pas de prise de poids Pas de modification biologique ou de l'EEG
Masi et al. 2012 [85]	12 semaines	28 patients	*Non documenté*	10±4,8mg/j	CGI-S CGAS YGTSS	YGTSS : réduction des tics moteurs de 42,5% et des tics phoniques de 47 ,9%	Aucun

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Barzman H et al. 2004 [86]	1 à 9 mois (4 à 36 semaines)	*Non documenté*	5-19 ans	9±4mg/j	CGI-I CGI-S CGAS	Amélioration significative sur toutes les échelles	Arrêt du traitement pour 5 patients Sédation (33%) Akathisie (33%) Troubles gastro-intestinaux (7%) Pas de prise de poids
Biederman J et al. Février 2005 [87]	*Non documenté*	*Non documenté*	4-17 ans	16±7,9mg/j	CGI-I CGI-S	Amélioration des symptômes maniaques chez 71% des patients	Peu nombreux : Nausées (7%) Insomnie (7%) Vomissements (5%) Agitation (5%) Pas de prise de poids
Biederman J et al. 2007 [88]	8 semaines	19 patients	6-17 ans	9,4±4,2mg/j (5mg/j pour les moins de 12 ans, 10mg/j pour les autres)	YMRS CGI-I BPRS	Amélioration nette des symptômes maniaques Pas de modification pour les symptômes dépressifs	2 cas de TEP

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Findling R et al. 2009 [89]	4 semaines	296 patients	10-17 ans	10mg/j ou 30mg/j versus placebo	YMRS	Taux de réponse : 44,8% pour 10mg/j 63,6% pour 30mg/j 26,1% pour le placebo	TEP et somnolence, plus fréquents dans le groupe 30mg/j
Tramontina S et al. 2009 [90]	6 semaines	43 patients	*Non documenté*	Versus placebo	YMRS CMRS-P CGI-S	Diminution des 3 scores, significative par rapport au placebo Pas de différence pour les symptômes dépressifs, troubles de l'attention et l'hyperactivité	Somnolence Sialorrhée
Findling R et al. 2012 [91]	4 semaines	96 patients	4-9 ans	6,4mg/j versus placebo	*Non documenté*	Arrêt du traitement pour 90% des patients sous placebo, contre 50% des patients sous aripiprazole	Maux d'estomac (33%) Augmentation de l'appétit (30%) Maux de tête (30%)

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Findling R et al. Novembre 2008 [93]	6 semaines	302 patients	13-17 ans	10mg/j 30mg/j Versus placebo	PANSS CGI-I CGI-S CGAS	PANSS : réduction significative dans les 2 groupes (dès la première semaine pour 30mg/j) S6 : réduction des symptômes positifs, mais aucun effet sur les symptômes négatifs	5% des patients
Kim Y et al.2009 [94]	21 à 838 jours (3 à 119 semaines)	22 patients	Moyenne 14 ans	19,8mg/j	CGI-I CGI-S	Amélioration des scores Amélioration plus nette pour les symptômes négatifs que pour les symptômes positifs	Amélioration des scores Amélioration plus nette pour les symptômes négatifs que pour les symptômes positifs

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Stigler KA et al. 2004 [95]	20 semaines	5 patients	5-18 ans	Moyenne finale 12mg/j	CGI-S	Amélioration significative par rapport aux traitements précédents : réduction de l'agressivité, de l'agitation	Sédation, vertiges en début de traitement Prise de poids chez un patient
Buck ML Décembre 2004 [96]	*Non documenté*	*Non documenté*	6-17 ans	10-15mg/j	10-15mg/j	Amélioration du comportement sur les 2 échelles	Nausées et sédation quand la dose dépasse 0,2mg/kg/j 1 cas de grand mal épileptique
Owen R et al. 2008 [97] [98]	8 semaines	A : 98 patients B : 218 patients	6-17 ans	A : dose flexible de 2 à 15mg/j B : dose fixe 5, 10 ou 15mg/j ou placebo	ABC-I CGI-I CGI-S CY-BOCS	A : amélioration significative dès la 1ère semaine B : amélioration dès la 1ère semaine pour le groupe à 15mg/j, et à la 2ème semaine pour les groupes 5 et 10mg/j	Somnolence, fatigue Augmentation de l'appétit Sialorrhée Tremblements Légère prise de poids
Masi G et al. 2009 [99]	4 à 12 mois (16 à 48 semaines)	34 patients	4,5-15 ans	8,1±4,9mg/j	CGI-S CGI-I CGAS CARS	CGI-I : 32,4% très amélioré 35,3% peu amélioré 29,4% inchangé ou aggravé Autres échelles : scores significativement améliorés	Arrêt du traitement pour 35,3% des patients par manque d'efficacité ou à cause d'effets secondaires : agitation associée à des automutilations, troubles du sommeil

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Stigler et al. 2009 [100]	14 semaines	25 patients	5-17 ans	Dose initiale 1,25mg/j puis jusqu'à 15mg/j	CGI-I ABC-I VABS CY-BOCS-PDD	CGI-I : 88% des patients améliorés ABC-I : score amélioré de 25% VABS : amélioration de la communication uniquement CY-BOCS-PDD : amélioration	Prise de poids (76% des patients) Toux, rhinite Nausées, vomissements Fatigue modérée Augmentation de l'appétit
Kim Y et al 2010 [101]	*Non documenté*	14 patients	*Non documenté*	5-15mg/j (moyenne 7,7mg/j)	CGI-I CGI-S	Amélioration globale, plus significative chez les patients recevant une dose plus élevée	Akathisie Insomnie Repli sur soi Arrêt du traitement pour 5 patients
Ercan ES et al. 2012 [102]	8 semaines	20 patients	6-16 ans	2,5-10mg/j (moyenne 8,55mj/j)	CGI-S	Amélioration significative chez 63,1% des patients.	Amélioration significative chez 63,1% des patients.
Marcus RN et al. 2011 [103]	52 semaines	330 patients	6-17 ans	2-10mg/j	ABC-I CGI	Amélioration significative des 2 scores	286 patients Prise de poids Augmentation de l'appétit Vomissements Fièvre Insomnie TEP pour 48 patients

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Findling RF et al. Octobre 2012 [105]	6 semaines	220 patients	13-17 ans	400mg/j ou 800mg/j versus placebo	PANSS CGI-I CGI-S CGAS	PANSS : réduction significative du score (-27,31 points pour le groupe 400mg/j et -28,44 pour le groupe 800mg/j contre -19, 15 points pour le groupe placebo) CGI-I : amélioration significative pour les groupes avec quétiapine	Légers à modérés Prise de poids : +2,2kg pour le groupe 400mg/j +1,8kg pour le groupe 800mg/j
Findling RL et al. Septembre 2013 [106]	26 semaines	176 patients	13-17 ans	400-800mg/j	Evaluation de la tolérance	71% des patients terminèrent l'étude	Somnolence Sédation Céphalées Prise de poids Vomissements Diminution du taux de HDL sanguin Hausse de la triglycéridémie

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
McConville B et al. printemps 2013 [107]	88 semaines	10 patients	12,3-15,9 ans	300-800mg/j	BPRS CGI SANS	Amélioration significative	Prise de poids non significative
DelBello MP et al. Août 2009 [108]	8 semaines	*Non documenté*	*Non documenté*	300-600mg/j versus placebo	YMRS CGI-BP-I HAM-A	Pas de différence significative dans les symptômes dépressifs	Vertiges
Pathak S et al. Janvier 2013 [109]	3 semaines	277 patients	10-17 ans	400mg/j 600mg/j versus placebo	YMRS	Amélioration dès le 4ème et 7ème jour de traitement pour les symptômes maniaques	Légers à modérés Prise de poids 1,7kg Augmentation des taux sanguins de cholestérol et de triglycérides
Masi G et al. Octobre 2013 [110]	12 semaines	40 patients	12-18 ans	100-600mg/j (moyenne finale 258±124mg/j)	CGI-I CGI-S CGAS	55% des patients répondeurs au traitement Diminution du risque suicidaire	Sédation (8 patients) Augmentation de l'appétit avec prise de poids (8 patients)

ANNEXE 19 - Quétiapine, autisme et troubles envahissants du développement

Etude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Age des patients	Dose utilisée	Echelles d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
Corson AH et al. Novembre 2004 [111]	4 semaines	20 patients	5-28 ans	25-600mg/j (moyenne 248±198,4mg/j)	CGI-I	Amélioration minimale pour seulement 8 patients	Chez 50% des patients Arrêt du traitement pour 15% d'entre eux
Golubchik P et al. Novembre 2011[112]	8 semaines	11 patients	13-17 ans	*Non documenté*	CGI-S Over Aggression Scale Child Sleep Habits	CGI-S : pas de changements significatifs dans le comportement autistique OAS : réduction de la sévérité des comportements agressifs CSH : amélioration des troubles du sommeil	*Non documenté*

ANNEXE 20

TRAITEMENT DES TROUBLES ENVAHISSANTS DU DEVELOPPEMENT ET TROUBLES AUTISTIQUES chez l'enfant à partir de 5 ans

TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION : Rispéridone

- Actions :
  - Diminution de l'agressivité
  - Diminution de l'irritabilité
  - Amélioration du langage
  - Diminution des troubles de la conduite
  - Diminution de l'anxiété

- Posologie : 0,5 à 1mg/j sans dépasser 3mg/j

- Effets indésirables :
  - courants : somnolence, augmentation de l'appétit, prise de poids
  - moins fréquents : céphalées, vertiges, tremblements

SI ECHEC DE LA RISPERIDONE : *Olanzapine ou Aripiprazole*

- ***Olanzapine :*** à envisager si pas d'efficacité de la rispéridone
  - Actions :
    - diminution de l'hyperactivité
    - Diminution de l'agressivité
    - Diminution de l'irritabilité
    - Diminution des comportements autodestructeurs
    - Diminution de l'anxiété
    - Amélioration des troubles du langage
  - Posologie : 2,5 à 10mg/j sans dépasser 15mg/j
  - Effets indésirables :
    - courants : prise de poids importante, somnolence, augmentation de l'appétit
    - Autres : troubles extrapyramidaux qui régressent après diminution de la dose

- ***Aripiprazole :*** à envisager si pas d'efficacité de la rispéridone et/ou si elle est mal tolérée
  - Actions :
    - diminution de l'agressivité
    - Diminution de l'irritabilité
    - Réduction des comportements dangereux, automutilations
    - Amélioration des troubles du comportement
  - Posologie : 5 à 15 mg/j
  - Effets indésirables :
    - courants : sédation, prise de poids (plus faible qu'avec l'olanzapine), augmentation de l'appétit
    - moins fréquents : nausées/vomissements, vertiges en début de traitement, tremblements.

ANNEXE 21

TRAITEMENT DU SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE chez l'enfant de plus de 5 ans et l'adolescent

TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION :
rispéridone ou aripiprazole

- ***Rispéridone :***
  - Action : Réduction des tics et de leur sévérité
  - Posologie : 0,5 à 1mg/j, sans dépasser 3mg/j
  - Effets indésirables :
    - Sédation
    - Augmentation de l'appétit et prise de poids

- ***Aripiprazole :***
  - Action : Réduction des tics et de leur sévérité (tics phoniques et tics moteurs)
  - Posologie : 1,25 à 20mg/j (moyennes de 5-10mg/j)
  - Effets indésirables :
    - Sédation
    - Augmentation de l'appétit et prise de poids
    - Modérés et transitoires : nausées, céphalées

ANNEXE 22

TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent

TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION : Olanzapine

- Action : réduction des symptômes positifs et négatifs
- Posologie : de 2,5 à 20mg/j selon l'âge du patient
- Effets indésirables :
  - Prise de poids
  - Augmentation de la prolactinémie
  - Troubles extrapyramidaux
  - Céphalées
  - Somnolence

TRAITEMENT DE SECONDE INTENTION : Rispéridone

- Action : réduction des symptômes positifs et négatifs
- Posologie : 1 à 3 mg/j
- Effets indésirables :
  - Somnolence
  - Prise de poids
  - Rares : céphalées, troubles extrapyramidaux

ANNEXE 23

TRAITEMENT DES TROUBLES BIPOLAIRES chez l'enfant de plus de 4 ans et l'adolescent

TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION : Rispéridone

- Action : Réduction des symptômes maniaques et dépressifs
- Posologie : 0,5 à 2,5mg/j
- Effets indésirables :
  - Prise de poids
  - Plus rares : somnolence, céphalées

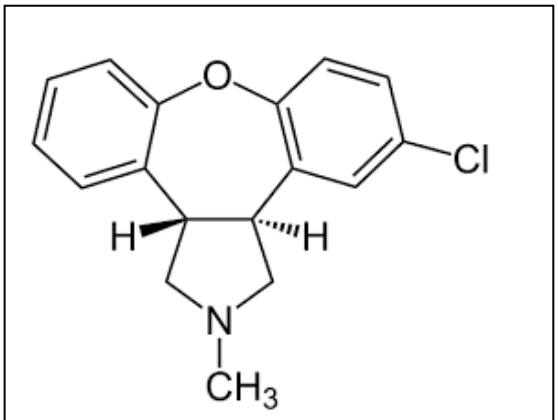
TRAITEMENT DE SECONDE INTENTION : Olanzapine ou aripiprazole

- ***Olanzapine***
  - Action : réduction des symptômes maniaques et dépressifs
  - Posologie : 2,5 à 20mg/j
  - Effets indésirables :
    - Majeur : prise de poids
    - Plus rares : somnolence, augmentation de la prolactinémie

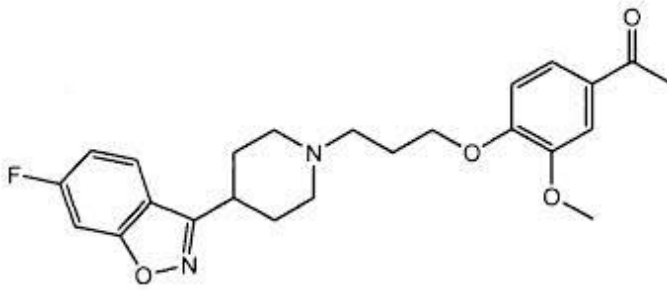
- ***Aripiprazole***
  - Action : Réduction des symptômes maniaques
  - Posologie : 5 à 10mg/j (max 30mg/j)
  - Effets indésirables :
    - Sédation
    - Akathisie
    - Troubles gastro-intestinaux

ANNEXE 24

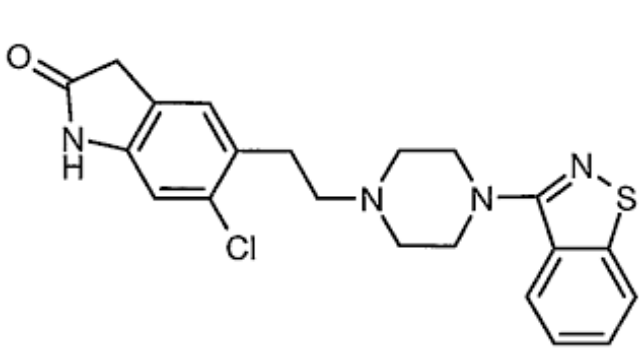
STRUCTURE DES ANTIPSYCHOTIQUES LES PLUS RECENTS



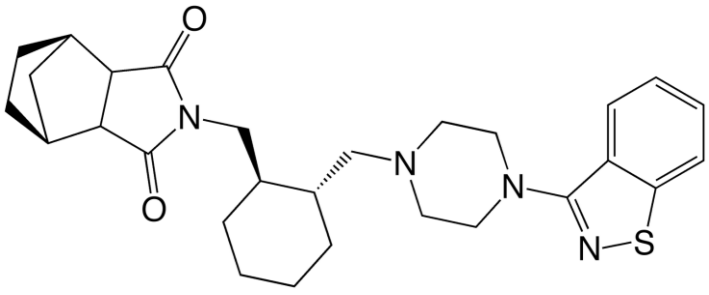
Asénapine



Ilopéridone



Ziprasidone



Lurasidone

BIBLIOGRAPHIE

[1] *Le Moniteur Internat, tome 4 Médicaments.* 4ème édition. 2013, Edition Wolters Kluwer, 867p. Collection le Moniteur Internat

[2] B – APNET. Massol J., Martin P., Brion N., Ginest D., Paille F., *Prescription des psychotropes.* Edition Maloine, 2005, 400p.

[3] Kumra S, Oberstar J, Sikish L, Findling R et al. *Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia.* Schizophrenia Bulletin; 0ctober 2007; vol 34; no 1; p60-71.

[4] *DSM-V,* 1ère édition, 2015. Edition Elsevier Masson, 1200p.

[5]http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_937156/autisme-et-troubles-envahissants-du-developpement-la-has-publie-un-etat-des-connaissances-partagees. site consulté le 08/02/11. Communiqué de presse du 24 mars 2010

[6] Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. *Case Report : Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2004, volume 14, number 3, p455-463.

[7] Masi, Gabriele; Cosenza, Angela; Millepiedi, Stefania; Muratori, Filippo; Pari, Cinzia; Salvadori, Francesco. *Aripiprazole monotherapy in children and young adolescents with pervasive developmental disorders. A retrospective Study.* CNS Drugs (2009), 23(6), 511-521.

[8] Bailly D, Mouren MC. *Prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et l'adolescent.* Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, Edition Masson, Belgique : mai 2007.

[9] http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_que/a_03_cl_que.html

[10] Stahl S. *Psychopharmacologie essentielle. Edition medecine-sciences Flammarion, 2002, 601p*

[11] Yves Landry, Jean-Pierre Gies, *Pharmacologie Des cibles vers l'indication thérapeutique*, Dunod, 2009 (2e édition).

[12] Schorderet M. et ses collaborateurs. *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.* 2ème édition. Paris : Frison-Roche, 1992

[13] Michael Neal. *Pharmacologie médicale.* 3è édition. De Boeck Université 2007 Belgique.103p.

[14] Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchiakpé L. *Pharmacie clinique et thérapeutique.* 2è édition. Paris : Masson 2002. 1203p.

[15] Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J *Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth.* Paediatr Child Health. 2011 Nov;16(9):581-9.

[16] *Dictionnaire Vidal 2015.* Edition Vidal

[17] Van Bellinghen M, De Troch C. *Risperidone in the treatment of behavioral disturbances in children and adolescents with borderline intellectual functioning : a double-blind, placebo-controlled pilot trial.* Journal of child and adolescent psychopharmacology, volume 11, number 1, 2001, p.5-13

[18] Aman M, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling R. *Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence.* American Journal of Psychiatry, august 2002.

[19] Findling et al. *Long term, open label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below average IQ.* Am Psychiatry 2004 ; 161 : 677-684

[20] Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL et al. *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 Jan;44(1):64-72.

[21] Pandina, Gahan J.; Bilder, Robert; Harvey, Philip D.; Keefe, Richard S. E.; Aman, Michael G.; Gharabawi, Georges. *Risperidone and Cognitive Function in Children With Disruptive Behavior Disorders*. Biological Psychiatry (2007), 62(3), 226-234.

[22] Mc Craken JT et al. *Risperidone in children with autism and serious behavioral problems.* N Eng J Med 2002; 347 (5) : 314-321

[23] Shea et al. *Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders.* Pediatrics 2004; 114 (5): 634-641.

[24] Kent JM, Hough D, Singh J, Karcher K, Pandina G. *An open-label extension study of the safety and efficacy of risperidone in children and adolescents with autistic disorder.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2013 Dec;23(10):676-86.

[25] 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 May;36(5):694-700

[26] Zalsman G, Carmon E, Martin A, Bensason D, Weizman A, Tyano S. *Effectiveness, safety, and tolerability of risperidone in adolescents with schizophrenia: an open-label study.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003 Fall;13(3):319-27.

[27] Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. *A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial.* Neuropsychopharmacology. 2004 Jan;29(1):133-45.

[28] Haas M, Unis AS, Copehhaver M, et al. *Efficacy and Safety of Risperidone in Adolescents with Schizophrenia*. American Psychiatric Association Annual Meeting. 2007:221.

[29] Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, Kim GS, Shapiro S. *Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999 Aug;38(8):960-5.

[30] Biederman J, Mick E, Wozniak J, Aleardi M, Spencer T, Faraone SV. *An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2005 Apr;15(2):311-7.

[31] Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Aleardi M, Dougherty M, Wozniak J. *Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children.* Biol Psychiatry. 2005 Oct 1;58(7):589-94.

[32] Saxena K, Chang K, Steiner H. *Treatment of aggression with risperidone in children and adolescents with bipolar disorder: a case series*. Bipolar Disord. 2006 Aug;8(4):405-10.

[33] Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Janicak PG. *Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania.* J Affect Disord. 2004 Oct;82 Suppl 1:S103-11.

[34] Pavuluri, Mani N.; Henry, David B.; Findling, Robert L.; Parnes, Stephanie; Carbray, Julie A.; Mohammed, Tahseen; Janicak, Philip G.; Sweeney, John A. *Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder.* Bipolar Disorders (2010), 12(6), 593-605.

[35] Haas, Magali; Del Bello, Mellisa P.; Pandina, Gahan; Kushner, Stuart; Van Hove, Ilse; Augustyns, Ilse; Quiroz, Jorge; Kusumakar, Vivek *Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Bipolar Disorders (2009), 11(7), 687-700.

[36] Biederman, Joseph; Hammerness, Paul; Doyle, Robert; Joshi, Gagan; Aleardi, Megan; Mick, Eric. *Risperidone treatment for ADHD in children and adolescents with bipolar disorder.* Neuropsychiatric Disease and Treatment (2008), 4(1B), 203-207.

[37] Yoo HK, Choi SH, Park S et al ; *An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole for children and adolescents with tic disorders.* J Clin Psychiatry, volume 68, number 7, p1088-1093, July 2007.

[38] Kim BN, Lee CB, Hwang JW, Shin MS, Cho SC. *Effectiveness and safety of risperidone for children and adolescents with chronic tic or tourette disorders in Korea.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2005 Apr;15(2):318-24.

[39] Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. *Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004 Feb;43(2):206-14.

[40] Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. *A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome.* Neurology. 2003 Apr 8;60(7):1130-5.

[41] Boarati MA, Wang YP, Ferreira-Maia APet al. *Six-month open-label follow-up of risperidone long-acting injection use in pediatric bipolar disorder.* Prim Care Companion CNS Disord. 2013;15(3).

[42] Reinblatt SP, Abanilla PK, Jummani R, Coffey B. *Loxapine treatment in an autistic child with aggressive behavior: therapeutic challenges.*J Child Adolesc Psychopharmacol. 2006 Oct;16(5):639-43.

[43] Pool D, Bloom W, Mielke DH, Roniger JJ, Gallant DM. *A controlled evaluation of loxitane in sevety-five adolescent schizophrenic patients.* Curr Ther Res Clin Exp ; 1976 ; 19 ; 99-104.

[44] Doss FW. *The effect of antipsychotic drugs on body weight: A retrospective review.* J Clin Psychiatry ; 1979 ; 40 ; 528-530.

[45] Hepler BR, Solano R, Weber JR, Sunshine I. *Acute loxapine intoxication in a child.* Journal of Analytical Toxicology; 1982 September October; 6; 258-259. Tarricone NW. *Loxitane overdose.* Pediatrics; 1998; 101; 496.

[46] Remschmidt H, Fleischhaker C, Hennisghausen K, Schulz E. *Management of schizophrenia in children and adolescents : the role of clozapine.* Paediatr Drugs; 2000 July-August; 2(4); 253-262.

[47] Frazier JA, Glassner Cohen L, Jacobsen L, Grothe D, Flood J et al. *Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood(onset schizophrenia.* Journal of Clinical Psychopharmacology; 2003 February; Vol 23; no 1; 87-91.

[48] Kranzler H, Roofeh D, Gerbino-Rosen G, Dombrowski C, et al. *Clozapine : its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry ; 2005 Jan, 44(1) ; 55-63.

[49] Kim, Yeni; Kim, Boong-Nyun; Cho, Soo-Churl; Kim, Jae-Won; Shin, Min-Sup. *Long-term sustained benefits of clozapine treatment in refractory early onset schizophrenia: a retrospective study in Korean children and adolescents.* Human Psychopharmacology (2008), 23(8), 715-722.

[50] Remschmidt H, Fleischhaker C, Hennisghausen K, Schulz E. *Management of schizophrenia in children and adolescents : the role of clozapine.* Paediatr Drugs; 2000 July-August; 2(4); 253-262. Gogtay N, Rapoport J. *Clozapine use in children and adolescents.* Expert Opinion Pharmacotherapy; 2008; vol9; no 3; p459-465.

[51] Shaw P, Sporn A, Gogtay N, et al. *Childhood-onset schizophrenia : a double-blind, randomized, clozapine-olanzapine comparison.* Arch Gen Psychiatry ; 2006 July ; 63(7) ; 721-30.

[52] Gogtay N, Rapoport J. *Clozapine use in children and adolescents.* Expert Opinion Pharmacotherapy; 2008; vol9; no 3; p459-465.

[53] Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, et al. *Clozapine versus "high-dose" Olanzapine in refractory early-onset schizophrenia : an open-label extension study.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology; 2008; volume 18; no 4; p307-316.

[54] Masi G, Milone A. *Clozapine treatment in an adolescent with bipolar disorder.* Panminerva Med; 1998 Sept; 40(3); 254-7.

[55] Kant R, Chalansani R, Chengappa KN, Dieringer MF. *The off-label use of clozapine in adolescents with bipolar disorder, intermittent explosive disorder, or posttraumatic stress disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol; 2004 Spring; 14(1), 57-63.

[56] Masi G, Mucci M, Millepiedi S. *Clozapine in adolescent inpatients with acute mania.* J Child Adolesc Psychopharmacol; 2002 Summer; 12(2); 93-9.

[57] Kumra S., Oberstar LV, Sikich L., Findling R., McClellan J., Vinogradov S., Schulz SC. *Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia.* Schizophrenia Bulletin, 2008, volume 34, number 1, p60-71.

[58] Dittmann R., Meyer E., Freisleder F., Remschmidt H., Mehler-Wex C., Junghanss J. *Effectiveness and tolerability of olanzapine in the treatment of adolescents with schizophrenia and related psychotic disorders : results from a large, prospective, open-label study.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2008, vol 18, number 1, p54-69.

[59] Findling R, Steiner H, Weller EB. *Use of antipsychotics in children and adolescents.* J Clin Psychiatry, 2005; 66 (suppl 7).

[60] Kryzhanovskaya Ludmila; Schulz S Charles; McDougle Christopher; Frazier Jean; Dittmann Ralf; Robertson-Plouch Carol; Bauer Theresa; Xu Wen; Wang Wei; Carlson Janice; et al. *Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2009), 48(1), 60-70.

[61] Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M et al. *Childhood –onset schizophrenia : an open-label study of olanzapine in adolescents.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998, 38, p377-385.

[62] Mozes T, Greenberg Y, Spivak B et al. *Olanzapine treatment in chronic drug-resistant childhood-onset schizophrenia : an open-label study.* J Chil Adolesc Psychopharmacol, 2003, 13, p311-317.

[63] Sholevar EH, Baron DA, Hardie TL. *Treatment of childhood-onset schizophrenia with olanzapine.* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2000, 10, p69-78.

[64] Ross RG, Novins D, Farley GK et al. *A 1-year open-label trial of olanzapine in school-age children with schizophrenia.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2003, 13, p301-309.

[65] Gothelf D, Apter A, Reidman J, Brand-Gothelf A, Bloch Y, Gal G, Kikinzon L, Tyano S, Weizman R, Ratzoni G. *Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia.* J Neural Transm. 2003 May;110(5):545-60.

[66] Frazier JA, Biederman J, Tohen M, et al. *A prospective open-label trial of olanzapine Monotherapy in children and adolescents with bipolar disorders.* J Child Adolesc Psychopharmacol 2001; 11; 239-250.

[67] Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Aleardi M, Doughrty M, Wozniak J. *Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children.* Biol Psychiatry 2005; 58; 589-594.

[68] Kryzhanovskaya L, Carlson G, Wozniak J, Kowatch R, Wagner K, Findling R et al. *Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania.* American Journal of Psychiatry; October 2007, 164(10); 1547-56.

[69] Wozniak Janet; Mick Eric; Waxmonsky James; Kotarski Meghan; Hantsoo Liisa; Biederman Joseph. *Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder.* Journal of child and adolescent psychopharmacology (2009), 19(5), 539-45.

[70] Onofrj M, Paci C, D'Andreamatteo G, Toma L. *Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study vs low-dose pimozide.* Journal of Neurology 2000; 247(6); 443-446.

[71] Stephens RJ, Bassel C, Sandor P. *Olanzapine in the treatment of aggression and tics in children with Tourette's syndrome – a pilot study.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology; 2004 Summer; 14 (2); 255-66.

[72] McCracken James T; Suddath Robert; Chang Susanna; Thakur Sarika; Piacentini John. *Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome.* Journal of child and adolescent psychopharmacology (2008), 18(5), 501-8.

[73] Roychodhury K, Demb HB. *Use of olanzapine in children with developmental disabilities and challenging behaviors.* Journal of Investigate Medicine; 1999; 47(2); 165A.

[74] Potenza, Marc N.; Holmes, Janice P.; Kanes, Stephen J.; McDougle, Christopher J. *Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study.* Journal of Clinical Psychopharmacology (1999), 19(1), 37-44.

[75] Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. *Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; 2001; 40(8); 887-894.

[76] Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, De Jonge M, Tuynman-Qua H, Van Engeland H. *Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder.* Journal of Clinical Psychopharmacology; 2002 October; 22(5); 455-60.

[77] Hollander E, Wasserman S, Swanson EN, Chaplin W, Schapiro ML, Zagursky K, Novotny S. *A double-blind placebo-controlled pilot study on olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology; 2006 October; Vol 16; No 5; 541-548.

[78] Fido Abdullahi; Al-Saad Samira. *Olanzapine in the treatment of behavioral problems associated with autism: an open-label trial in Kuwait.* Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre (2008), 17(5), 415-8.

[79] Murphy T.K. et al., *Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome.* International journal of neuropsychopharmacology, 2005.

[80] Budman C, Coffey BJ, Shechter R, Schrock M, Wieland N, Spirgel A, Simon E. *Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts.* J Child Adolesc Psychopharmacol, October 2008, volume 18, number 5, p509-515. (pubmed)

[81] Seo WS, Sung HM, Sea HS, Bai DS. *Aripiprazole treatment of children and adolescents with Tourette disorder or chronic tic disorder.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, Avril 2008, volume 18, numéro 2, p197-205.(pubmed)

[82] Frölich J, Starck M, Banaschewski T, Lehmkuhl G. *Aripiprazole - a medical treatment alternative for Tourette Syndrome in childhood and adolescence*. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother. 2010 Jul;38(4):291-8.(pubmed)

[83] Lyon GJ, Samar S, Jummani R, Hisch S, Spirgel A, Goldman R, Coffey BJ. *Aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: an open-label safety and tolerability study.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology; 2009; volume 19; no 6; p623-633.

[84] Cui Yong-hua; Zheng Yi; Yang Yun-ping; Liu Jing; Li Jun. *Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study in China.* Journal of child and adolescent psychopharmacology (2010), 20(4), 291-8.

[85] Masi G, Gagliano A, Siracuso R, Berloffa S et al. *Aripiprazole in children with Tourette's disorder and co-morbid attention-deficit/hyperactivity disorder : a 12-week, open-label, preliminary study.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012 Apr;22(2):120-5. Epub 2012 Feb 29.

[86] Barzman.H, DelBelllo M, Kowatch R, Gernert B. *The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders : a retrospective chart review.* Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2004, volume 14, Number 4, p593-600.

[87] Biederman J, McDonnell M, Wosniak J, Spencer T, Aleardi M. *Aripiprazole in the treatment of pediatric bipolar disorder : a systematic chart review.* CNS Spectrums, February 2005, volume 10, number 2, p141-148.

[88] Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, et al. *An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorders.* CNS Spectrums, 2007, volume 12, number 9, p683-689.

[89] Findling Robert L.; Nyilas Margaretta; Forbes, Robert A.; McQuade, Robert D.; Jin, Na; Iwamoto, Taro; Ivanova, Svetlana; Carson, William H.; Chang, Kiki. *Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Journal of Clinical Psychiatry (Memphis, TN, United States) (2009), 70(10), 1441-1451.

[90] Tramontina, Silza; Zeni, Cristian P.; Ketzer, Carla R.; Pheula, Gabriel F.; Narvaez, Joana; Rohde, Luis Augusto. *Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial.* Journal of Clinical Psychiatry (Memphis, TN, United States) (2009), 70(5), 756-764.

[91] Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, Stanbrey RJ et al. *Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder.* J Clin Psychiatry. 2012 Jan;73(1):57-63. Epub 2011 Nov 29.

[92] Oh J, Chang JG, Lee SB, Song DH, Cheon KA. *Comparison of aripiprazole and other atypical antipsychotics for pediatric bipolar disorder: a retrospective chart review of efficacy and tolerability.*Clin Psychopharmacol Neurosci. 2013 Aug;11(2):72-9. doi: 10.9758/cpn.2013.11.2.72. Epub 2013 Aug 26.

[93] Findling RL, Robb AS, Nyilas M, Forbes RA et al. *A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia.* American Journal of Psychiatry, November 2008, volume 165, numero 11, p1432-41.

[94] Kim, Yeni; Cho, Soo-Churl; Shin, Min-Sup; Kim, Jae-Won; Choi, Sang-Chul; Kim, Boong-Nyun. *Aripiprazole in the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorder: a case series in Korean children and adolescents.* Current Therapeutic Research (2009), 70(2), 173-183.

[95] Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. *Case Report : Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2004, volume 14, number 3, p455-463.

[96] Buck ML. *Aripiprazole use in children and adolescents.* Pediatric Pharmacotherapy, December 2004, volume 10, number 12

[97] Owen R, Findling RL, Carlson G, Nyilas M, Iwamoto T, Mankoski R, et al. *Efficacy and Safety of Aripiprazole in the Treatment of Serious Behavioral Problems Associated with Autistic Disorder in Children and Adolescents (6–17 Years Old): Results from a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial (Study CN138-178).* Poster presented at the 55th Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry; Chicago, IL. 2008a.

[98] Owen R, Marcus R, Aman MG, Manos G, Mankoski R, Assuncao-Talbott S, et al. *Efficacy and Safety of Aripiprazole in the Treatment of Serious Behavioral Problems Associated with Autistic Disorder in Children and Adolescents (6–17 years old): Results from a Fixed-Dose, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial (Study CN138-179).* Poster presented at the 55th Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry; Chicago, IL. 2008b.

[99] Masi, Gabriele; Cosenza, Angela; Millepiedi, Stefania; Muratori, Filippo; Pari, Cinzia; Salvadori, Francesco. *Aripiprazole monotherapy in children and young adolescents with pervasive developmental disorders. A retrospective Study.* CNS Drugs (2009), 23(6), 511-521.

[100] Stigler K, Diener J, Kohn A, Li L, Erickson C, Posey D, McDougle C. *Aripiprazole in pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder : A 14-week, prospective, open-label study.* Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology; 2009, volume 19, no 3, p265-274.

[101] Kim, Yeni; Cho, Soo-Churl; Shin, Min-Sup; Kim, Jae-Won; Lee, Seung-Hee; Kim, Boong-Nyun. *Retrospective case series of aripiprazole augmentation in pervasive development disorders.* Psychiatry Investigation (2010), 7(3), 220-223.

[102] Ercan ES, UYsal T, Ercan E, Ardic UA. *Aripiprazole in children and adolescents with conduct disorder : a single-center, open-label study.* Pharmacopsychiatry. 2012 Jan;45(1):13-9. Epub 2011 Oct 12.

[103] Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R et al. *Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder : a 52-week, open-label, multicenter study.* J Clin Psychiatry. 2011 Sep;72(9):1270-6. Epub 2011 Jul 26.

[104] Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R et al. *Aripiprazole in the treatment of irritability in pediatric patients (ages 6-17 years) with autistic disorder : results from a 52-week, open-label study.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2011 Jun ;21(3) :229-36.

[105] Findling RL, McKenna K, Earley WR et al. *Efficacy and safety of quétiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial.* J Child Adolesc Psycopharmacol. 2012, Oct; 22(5) : 327-42.

[106] Findling RL, Pathak S, Earley WR et al. *Safety, tolerability, and efficacy of quetiapine in youth with schizophrenia or bipolar I disorder : a 26-week, open-label, continuation study.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2013 Sep;23(7):490-501.

[107] McConville B, Carrero L, Sweitzer et al. *Long-term safety, tolerability, and clinical efficacy of quetiapine in adolescents: an open-label extension trial.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003 Spring;13(1):75-82.

[108] DelBello MP, Chang K, Welge JA et al. *A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorders.* Bipolar Disord. 2009 Aug;11(5):483-93.

[109] Pathak S, Findling RL, Earley WR et al. *Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder : a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial.* J Clin Psychiatry. 2013 Jan; 74(1):e100-9.

[110] Masi G, Pisano S, Pfanner C et al. *Quetiapine monotherapy in adolescents with bipolar disorder comorbid with conduct disorder.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2013 Oct;23(8): 568-71.

[111] Corson AH, Barkenbus JE, Posey DJ et al. *A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorders.* J Clin Psychiatry. 2004 Nov;65(11):1531-36.

[112] Golubchik P, Sever J, Weizman A. *Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior : open-label trial.* Clin Neuropharmacol. 2011 Nov-Dec;34(6):216-9.

[113] Rugino T, Janvier Y. *Aripiprazole in children and adolescents : clinical experience.* Original article, Aug 27, 2004.

[114] Ishitobi M, Hiratani M, Kosaka H, Takahashi T, Mizuno T, Asano M, Murata T, Tomoda A, Wada Y. *Switching to aripiprazole in subjects with Pervasive Developmental Disorders showing tolerability issues with risperidone*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012 Apr 27;37(1):128-31. Epub 2012 Jan 8.

[115] Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, et al. *Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette Syndrome.* Neuropharmacology. 2013 May;68:143-9.

[116] Joshi G, Petty C, Wozniak J, Faraone SV, Spencer AE, Woodworth KY, Shelley-Abrahamson R, McKillop H, Furtak SL, Biederman J. *A prospective open-label trial of paliperidone monotherapy for the treatment of bipolar spectrum disorders inchildren and adolescents.* Psychopharmacology (Berl). 2013 Jun;227(3):449-58. doi: 10.1007/s00213-013-2970-7. Epub 2013 Feb 9.

[117] Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D. *A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents.* Biol Psychiatry. 2011 Dec 15;70(12):1179-87. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.06.021. Epub 2011 Aug 9.

[118] Savitz AJ, Lane R, Nuamah I, Gopal S, Hough D. *Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia: a randomized, double-blind study.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015 Feb;54(2):126-137.e1. doi: 10.1016/j.jaac.2014.11.009. Epub 2014 Nov 25

[119] Younis IR, Laughren TP, Wang Y, Mathis M, Gobburu JV. *An integrated approach for establishing dosing recommendations: paliperidone for the treatment of adolescent schizophrenia.* J Clin Psychopharmacol. 2013 Apr;33(2):152-6. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828393a8.

[120] http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/sycrest_2-11-2011_avis_ct-11050.pd Avis de la commission de transparence de l'HAS, consulté le 15 février 2015.

[121] Dominick K, Wink LK, McDougle CJ, Erickson CA. *A Retrospective Naturalistic Study of Ziprasidone for Irritability in Youth with Autism Spectrum Disorder.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015 Jun;25(5):397-401

[122] Hrdlicka M, Dudova I. *Atypical antipsychotics in the treatment of early-onset schizophrenia.*Neuropsychiatr Dis Treat. 2015 Apr 1;11:907-13.

[123] McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. *Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002 Aug;41(8):921-7.

[124] De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. *Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis.* CNS Drugs. 2012 Sep 1;26(9):733-59.

[125] Millard PH, McLaren JL, Coffey DB. *Lurasidone treatment in a child with autism spectrum disorder with irritability and aggression.* J Child Adolesc Psychopharmacol. 2014 Aug;24(6):354-6.

CHLOE HONNIBALL

PRESCRIPTION D'ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT : ETAT DES LIEUX EN 2015

RÉSUMÉ

Ce travail relève les données actuelles concernant l'utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Il a concerné les molécules disponibles en France en 2015, à savoir la rispéridone, la loxapine, la clozapine, l'olanzapine, l'aripiprazole, la quétiapine, la palipéridone, l'asénapine et l'ilopéridone. Ces molécules ne possèdent pas toutes une Autorisation de Mise sur le Marché en France pour leur utilisation chez l'enfant et/ou l'adolescent, mais sont de plus en plus étudiées. Ce travail a mis en évidence l'efficacité et la tolérance de ces traitements chez les jeunes patients, notamment la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole pour les troubles envahissants du développement et les troubles autistiques, la rispéridone et l'aripiprazole pour le syndrome de Gilles de la Tourette, l'olanzapine pour la schizophrénie, et la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole pour les troubles bipolaires.

Mots-clés : psychiatrie, enfant, adolescent, prescription, antipsychotiques, syndrome autistique, schizophrénie, troubles bipolaires, troubles envahissants du développement, syndrome de Gilles de la Tourette.

PRESCRIPTION OF ANTIPSYCHOTICS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS : CURRENT SITUATION IN 2015

ABSTRACT

This work records the current data concerning the use of antipsychotic in child and adolescent. It related to the molecules available in France in 2015, namely risperidone, loxapine, clozapine, olanzapine, aripiprazole, quetiapine, paliperidone, asenapin and iloperidone. These molecules don't all have a Marketing authorization in France for their use in child and/or adolescent, but are more and more studied. This work highlighted the effectiveness and tolerance of these treatments in young patients, in particular risperidone, olanzapine and aripiprazole for the treatment of pervasive developmental disorders and autistic disorders, risperidone and aripiprazole for Tourette disorder, olanzapine for schizophrenia, and rispéridone, olanzapine and aripiprazole for the treatment of bipolar disorder.

Keywords psychiatry**,** child, adolescent, prescription, antipsychotics, autistic syndrom, schizophrenia, bipolar disorder, pervasive developmental disorders, Tourette disorder.

université angers

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ