L'Information psychiatrique 2018 ; 94 (2) : 115-20

Les effets indésirables des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent et leur surveillance

Elisa Bousquet [1,a]
Diane Purper-Ouakil [2,a]

[1] Interne

[2] PU-PH

[a] Service de médecine psychologique de l'enfant et de l'adolescent, (MPEA1), CHU Montpellier, Hôpital Saint-Éloi, 80 avenue Augustin-Fliche 34295 Montpellier cedex 5, France

Résumé. En France, les antipsychotiques sont régulièrement prescrits chez l'enfant et l'adolescent et contrairement à l'adulte, les indications concernent souvent des troubles non-psychotiques. Le taux de prescription des antipsychotiques atypiques a connu une augmentation importante au cours des dix dernières années. Si la surveillance des effets secondaires chez l'adulte fait l'objet de recommandations précises, ce n'est pas le cas, en France, pour les enfants et adolescents. Dans cet article, nous détaillerons les différents effets secondaires des antipsychotiques, en particulier le syndrome métabolique, l'hyperprolactinémie, les effets cardio-vasculaires et nous évoquerons aussi la sédation, l'hypersalivation, la leucopénie, ainsi que les effets secondaires neurologiques et psycho-comportementaux. En nous appuyant sur les recommandations canadiennes de la CAMESA (Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children), nous donnerons une conduite à tenir pour les prévenir et les prendre en charge.

Mots clés : psychotrope, effet secondaire, pédopsychiatrie, enfant, adolescent, recommandation, Canada, France

Abstract. Adverse effects of antipsychotics in children and adolescents and their surveillance. In France, in the field of child and adolescent psychiatry, antipsychotics are mainly used to treat severe disruptive symptoms, mainly in non-psychotic disorders. The prescription rates of atypical antipsychotics has risen in US and Europe during the past ten years. In adults, numerous papers have been published focusing on the side-effects of atypical antipsychotics. Furthermore, in France their prescription and monitoring have been the subject of specific recommendations. However, no national prescription guidelines are available for children and adolescents. In the first section, we will detail the main side-effects of atypical antipsychotics in the paediatric population such as metabolic syndrome, hyperprolactinemia, and cardiovascular symptoms. Then, we will briefly describe neurological and behavioural side-effects, as well as leukopenia and hypersalivation. Based on CAMESA (Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children) and other studies, we will also provide a guide to prevent and manage the side-effects of antipsychotics.

Key words: psychotropic, side-effects, child psychiatry, child, adolescent, recommendations, Canada, France

Resumen. Efectos indeseables de los antipsicóticos en el niño y el adolescente y la vigilancia de los mismos. En Francia, los antipsicóticos se prescriben con regularidad en el niño y adolescente y al contrario que al adulto, las instrucciones se refieren a menudo a los trastornos no psicóticos. La tasa de prescripción de los antipsicóticos atípicos ha conocido un aumento importante en el transcurso de los diez últimos años. Si la vigilancia de los efectos secundarios en el en el adulto es objeto de recomendaciones precisas, no es el caso en Francia para los niños y adolescentes. Este artículo, especificamos los diferentes efectos secundarios de los antipsicóticos, especialmente el síndrome metabólico, la hipersalivación, la leucopenia, así como los efectos secundarios neurológicos y psicocomportamentales. Con el punto de partida de las recomendaciones canadienses de la CAMESA (*Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children*), propondremos una conducta que seguir para prevenirlos y atenderlos.

Palabras claves: psicótropo, efecto secundario, pedopsiquiatría, niño, adolescente, recomendación, Canadá, Francia

Introduction

Les traitements psychotropes constituent un apport important dans le traitement d'un certain nombre de pathologies, une fois que l'indication est posée en fonction d'un diagnostic syndromique ou dimensionnel précis et sans négliger les autres aspects de la prise en charge. En France, les résultats de l'étude d'Acquaviva *et al.* (2009) [1] montrent une prévalence de prescription des psychotropes entre 3 et 18 ans de 2,2 %. Le profil de prescription des psychotropes est différent selon les pays. En

Correspondance : E. Bousquet <elisa.bousquet@chu-montpellier.fr>

doi:10.1684/ipe.2018.1754

comparaison avec d'autres pays européens et avec les États-Unis, les enfants et adolescents français sont plus consommateurs de benzodiazépines et d'antipsychotiques et moins de psychostimulants. La prévalence de prescription des antipsychotiques augmente avec l'âge et est plus élevée chez le garçon que la fille [2]. Les études d'évolution de la prévalence de prescription montrent une augmentation des taux de prescription des antipsychotiques de seconde génération, tout particulièrement chez les jeunes pris en charge par l'État [3]. De plus, la durée moyenne de prescription des traitements antipsychotiques dans une étude canadienne est évaluée à 180 jours pour les 7-12 ans, 200 jours au-delà de 12 ans [4]. Ces constatations rendent essentielles la mesure et la prévention des effets indésirables des antipsychotiques à court et long terme.

Syndrome métabolique

Le risque cardio-métabolique des antipsychotiques chez l'adulte est bien connu et fait d'ailleurs l'objet d'un carnet de surveillance spécifique [5] .

Chez l'enfant, on ne peut pas poser le diagnostic de syndrome métabolique avant l'âge de 10 ans.

À partir de 10 ans, la définition de syndrome métabolique est la suivante :

1. Tour de taille supérieur au 90^{e} percentile de 10 à 16 ans (chez l'adulte ou enfant de plus de 16 ans, tour de taille supérieur à 80 cm chez la femme, 94 cm chez l'homme si origine caucasienne)

2. Valeurs pathologiques parmi les suivantes : une triglycéridémie > ou = 1,5 g/L, un taux de HDL bas < 0,4 g/L, une tension > 130/80, une glycémie > 1 g/L (ou diabète de type 2 connu) [6, 7].

Le tour de taille est tout aussi important que le poids car il est le reflet de l'insulinorésistance et donc du risque de développer un diabète [8]. Le tour de taille est mesuré à mi-distance entre le bord inférieur de la dernière côte palpable et le sommet de la crête iliaque, avec un mètre ruban placé à l'horizontale, à la fin d'une expiration normale [9].

Les mécanismes de la prise de poids ont été étudiés chez l'adulte et semblent résulter d'une augmentation des apports caloriques (par augmentation de l'appétit), d'une diminution de l'activité physique (par le biais de la sédation secondaire à la prise) et du métabolisme de base (par des mécanismes moléculaires et la sécrétion de leptine) [10].

Chez l'adulte, d'après une méta-analyse comparant l'évolution de la prise de poids chez des patients naïfs de traitement (39 études analysées), la prise de poids pendant les premières phases de traitement est significative pour l'olanzapine (3,43 kg), la quétiapine (1,91 kg), la rispéridone (2,68 kg) [11].

On retrouve le même ordre de grandeur quand on analyse les chiffres obtenus d'une méta-analyse de 21 études comparant le poids des enfants et des adolescents de moins de 18 ans : sous olanzapine la prise de poids est de 3,45 kg, alors qu'elle est de 1,77 kg avec la rispéridone et de 0,94 kg avec l'aripiprazole pour ce qui est des 6 premières semaines [12].

L'olanzapine est le pourvoyeur de la prise de poids la plus grande, et ce même à distance de l'introduction du traitement. On retrouve dans les études une prise de poids moyenne de 4 kg sur 3 mois [13] et 12 kg sur 6 mois [14]. Dans ces deux mêmes études, la prise de poids sous clozapine et rispéridone est autour de 2 kg en trois mois [13] et de l'ordre de 6 kg en 6 mois [14].

La variation des paramètres métaboliques diffère aussi selon le type de molécule utilisée. Les variations significatives sont : l'élévation glycémique avec la rispéridone et l'olanzapine, l'élévation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie avec la quétiapine et l'olanzapine [13].

La prise de poids chez l'enfant et ses conséquences

Il est important de noter que la prise de poids chez l'enfant peut avoir d'importantes conséquences. En effet, le surpoids dans l'enfance serait un risque de coronaropathie (et donc par extension de mort par infarctus du myocarde) à l'âge adulte. Des anomalies biologiques (taux de glycémie, insulinémie, triglycéridémie élevée, taux de cholestérol LDL élevé et de HDL bas) et cliniques telles que l'obésité pendant l'adolescence augmenteraient le risque à l'âge adulte de syndrome métabolique et par extension de décès par accident cardio-vasculaire [16, 17].

L'obésité dans l'enfance a également des conséquences sur le fonctionnement psychologique. En effet, les femmes ayant eu un syndrome métabolique pendant l'enfance sont plus à risque de symptômes dépressifs à l'âge adulte [18].

Les recommandations

Les mesures de prévention du programme national prévention santé (manger mieux, bouger plus…) doivent être associées à toute prescription d'antipsychotiques [19].

En complémentarité de ces mesures de prévention générale, d'autres recommandations déjà appliquées chez l'adulte peuvent être adaptées à la population pédiatrique.

Il conviendra déjà de rechercher les marqueurs prédictifs de la prise de poids [20] et de donner des conseils hygiéno-diététiques (nutrition, mode de vie et exercice) en début de traitement [21]. L'utilisation de la dose efficace la plus faible est recommandée en raison d'un effet dose dans la prise de poids et les anomalies métaboliques. De même, il faut préférer l'emploi de la rispéridone ou de l'aripiprazole à celui de l'olanzapine et de la clozapine qui sont plus pourvoyeurs d'anomalies métaboliques. On arrêtera si possible les autres traitements associés susceptibles d'entraîner une prise de poids [21].

La Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) a établi des tableaux de recommandations des examens dans le temps [22]. À l'introduction du traitement et tous les mois les trois premiers mois, un examen clinique complet (poids, tension artérielle, tour de taille, examen

neurologique) est nécessaire ainsi que des bilans biologiques (bilan lipidique, hépatique, prolactinémie et vitamine D : se référer à l'encadré pour les dates de dosage recommandées).

Si le tour de taille augmente au-delà du 75e percentile, le traitement doit être ré-évalué et une thérapie cognitivo-comportementale envisagée. Le traitement par metformine peut être envisagé en adjonction [21] mais n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication. Des mesures seront à prendre également en cas de découverte d'une dyslipidémie ou d'une hypertension artérielle que nous ne détaillerons pas ici (se référer aux recommandations de la CAMESA).

Avant l'introduction d'APA

Interrogatoire : ATCD familiaux de dyslipidémie, diabète, obésité, habitudes alimentaires.
Examen clinique : poids, taille, IMC, tour de taille, tension artérielle, fréquence cardiaque → à surveiller à l'introduction et mensuellement au début.
Bilan biologique : bilan lipidique, bilan hépatique, prolactine, vitamine D → à l'introduction puis tous les trois à six mois [22].

En cas de prise de poids ou d'anomalies métaboliques

Le prendre au sérieux !
Revoir le traitement.
Envisager une thérapie cognitivo-comportementale spécifique.

L'hyperprolactinémie

La sécrétion antéhypophysaire de la prolactine est inhibée par la sécrétion hypothalamique de dopamine. Ces échanges hormonaux hypothalamo-hypophysaires sont perturbés par l'activité anti-dopaminergique des neuroleptiques [23].

Le rôle physiologique de la prolactine est de préparer le sein à la lactation. Chez les femmes, l'hyperprolactinémie peut entraîner une gynécomastie, une galactorrhée ainsi que des irrégularités menstruelles ou une aménorrhée par dys- ou anovulation. On peut aussi observer des dysfonctions sexuelles ou des troubles dermatologiques tels que de l'acné et l'hirsutisme. Chez le garçon (où on observera éventuellement une galactorrhée ou une gynécomastie) et chez la fille prépubère, l'hyperprolactinémie est généralement moins sévère et peut être asymptomatique [21].

Les taux de prolactine sont considérablement augmentés par les antipsychotiques de première génération et par la rispéridone [24]. L'olanzapine et la clozapine l'augmentent de façon modérée alors que l'aripiprazole est plus neutre, voire fait diminuer les taux de prolactine [25].

Une étude réalisée au Pays-Bas menée entre 2006 et 2009 auprès de 51 patients autistes traités et 47 patients non traités par rispéridone montre dans le groupe traité un taux d'hyperprolactinémie de 47 % alors qu'il n'était que de 2 % dans le groupe contrôle. On observe plus de dysfonction sexuelle et de gynécomastie dans le groupe traité bien que la gynécomastie ne ressorte pas comme statistiquement associée à l'hyperprolactinémie [26].

D'après les recommandations de la CAMESA (encadré), le dosage de la prolactine doit se faire à jeun, avant le début de l'étude, à 3 mois et à un an [22].

En cas d'hyperprolactinémie, le praticien doit s'assurer que l'antipsychotique est à la dose minimale efficace, et remplacer si possible la rispéridone par un antipsychotique épargneur de prolactine comme l'aripiprazole. Si les taux ne se normalisent pas, il faut adresser le patient au spécialiste pour recherche étiologique et prise en charge [22].

Dans les deux sexes, à long terme, la persistance d'une hyperprolactinémie, du fait des conséquences de l'hypogonadisme, est responsable d'une déminéralisation osseuse et d'un risque d'ostéoporose [27].

Dosage initial de la prolactine pour avoir une valeur de référence

Dosage de la prolactine en cas de signes d'appel : dysménorrhée, galactorrhée, gynécomastie.
Dosage de la prolactine systématique à 3 mois et à un an à jeun.
Si persistance, penser à adresser à un spécialiste.
Supplémenter en vitamine D pour prévenir le risque d'ostéoporose.

Actuellement, la HAS ne recommande pas le dosage de la vitamine D en routine [28] mais une étude récente va dans le sens d'une hypovitaminose D fréquente chez les personnes atteintes de troubles mentaux et indique qu'une supplémentation en vitamine D pourrait avoir un intérêt pour prévenir le risque de syndrome métabolique induit par les antipsychotiques [29]. Cette supplémentation permettrait parallèlement de prévenir le risque d'ostéoporose tardive, une revue de la littérature publiée en 2010 suggérant son intérêt pour augmenter la densité minérale osseuse chez les enfants carencés [30]. Une supplémentation en vitamine D est ainsi recommandée par certains auteurs bien qu'elle n'ait pas de caractère obligatoire à ce jour [31].

Enfin une étude récente a montré que le déficit en fer était plus important chez les patients traités par rispéridone au long cours (plus de six mois) probablement dû à une prise de poids rapide et massive. Il est associé à une majoration de l'hyperprolactinémie. Le contrôle du bilan ferrique (NFS et ferritine) n'est pas préconisé dans les recommandations actuelles. Cependant, si d'autres études confirment ces résultats, une attention particulière devra y être portée afin de supplémenter une éventuelle carence martiale [32].

Effets secondaires cardiaques

Chez l'adulte, la prescription d'antipsychotiques est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les antipsychotiques allongent l'intervalle QT exposant à un risque de torsades de pointes et donc de fibrillation ventriculaire et de mort subite. Il est recommandé de rechercher des antécédents familiaux ou personnels de maladies cardiovasculaires et de réaliser (en dehors du contexte d'urgence) un enregistrement électrocardiographique à l'introduction et sous traitement. En cas d'antécédents cardio-vasculaires, cet examen a un caractère obligatoire [10]. Un QTc supérieur à 500 ms ou un allongement de plus de 60 ms du QTc doit conduire à l'arrêt du traitement [33].

Jusqu'alors, la plupart des études réalisées chez les enfants et adolescents n'avaient pas montré d'anomalies cardiographiques significatives chez les patients traités par antipsychotiques.

Une étude américaine de grande ampleur menée sur l'étude de 4 671 217 rapports de cas de la FAERS (USA Food Drug Administration Adverse Event Reporting System) entre 1997 et 2011 retrouve un allongement du QT significatif avec ziprasidone et rispéridone, l'association avec la ziprasidone étant la plus forte [37]. Pour les autres antipsychotiques testés : halopéridol, olanzapine, quétiapine, clozapine, ziprasidone, il n'y a pas d'association significative retrouvée [34, 37].

La CAMESA ne préconise rien de précis à ce sujet [22]. La prudence reste de mise. En France, est recommandée avant 18 ans la réalisation d'un électrocardiogramme avant l'introduction du traitement et la prise d'un avis auprès d'un cardiologue si le QTc est allongé [38].

Rechercher les antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux

ECG avant et sous traitement.
En cas de QTc allongé, prendre un avis cardiologique avant introduction ou poursuite de l'APA.

Le suicide ?

Peu d'études étudient de façon spécifique le suicide comme un effet indésirable des traitements antipsychotiques.

Sur le site de l'ANSM, on apprend qu'« au niveau international, depuis la commercialisation de l'aripiprazole en 2002, 7 cas de suicides et 137 cas de comportements/idées suicidaires ou de tentatives de suicide ont été rapportés chez des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ».

« À la demande de l'ANSM, une lettre aux professionnels de santé (psychiatres, pédopsychiatres, pédiatres, médecins généralistes et pharmaciens d'officine) a été envoyée en mars 2016 par les laboratoires commercialisant une spécialité à base d'aripiprazole en France afin de rappeler les indications approuvées en France et en Europe ainsi que les précautions d'emploi liées au risque de suicide » [39]. Comme pour de nombreux événements rares apparaissant sous traitement, l'imputabilité au médicament est difficile à établir, ce d'autant que les troubles mentaux pour lesquels le traitement est prescrit sont également des facteurs de risque de suicide et de comportement suicidaire [39]. Les études actuelles ne permettent pas de conclure.

Une étude portant sur 5123 sujets traités par ziprasidone contre placebo entre 1992 et 2009 ne retrouve pas de différences significatives quant à l'émergence d'idées suicidaires sous traitement [37].

Une étude publiée en 2012 sur 1228 patients (828 traités par l'une des molécules suivantes : divalproex, ziprasidone, quétiapine, olanzapine, aripiprazole, rispéridone/460 sous placebo) à partir des rapports statistiques de la FDA ne retrouve pas de différences significatives quant à la suicidalité chez les patients traités *versus* ceux sous placebo [38].

L'étude de la FAERS citée ci-dessus [37] met en évidence une association entre suicidalité et traitement par halopéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone et aripiprazole. Cependant, les résultats de cette étude sont à pondérer puisque la méthode de recueil des effets secondaires ne permet pas de se prononcer sur la cause des comportements suicidaires. L'association significative retrouvée pourrait être liée au fait que la population de cette étude a un risque suicidaire augmenté du fait de symptômes insuffisamment améliorés par le traitement.

Le sujet mérite donc des investigations supplémentaires. Au cours des entretiens psychiatriques de suivi de traitement, les comportements et idées suicidaires doivent systématiquement être recherchés.

Autres effets secondaires

Nous ne ferons que citer les autres effets secondaires possibles. La sédation en est un parmi les plus fréquents ; elle est à rechercher systématiquement car elle est mal tolérée et peut donc être à l'origine de mauvaise observance. La prévalence des effets indésirables neurologiques et notamment des symptômes extrapyramidaux a été considérablement diminuée avec la nouvelle génération d'antipsychotiques [39]. Il faudra cependant surveiller l'apparition de certains signes neurologiques : syndrome parkinsonien, dyskinésie, akathisie, dystonie aiguë ou tardive [25].

Il existe aussi un risque d'hypersalivation, de leucopénie et d'agranulocytose (qui n'est pas l'apanage unique de la clozapine) [22].

Conclusion

Les antipsychotiques ont montré leur intérêt dans plusieurs pathologies de l'enfant et de l'adolescent. Cependant,

À rechercher enfin

Signes neurologiques et notamment la vigilance !
Autres effets indésirables : si rare, faire un signalement à la pharmacovigilance.
Observance.

dans cette population vulnérable, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Selon le type de molécule utilisé, neuroleptiques classiques ou antipsychotiques de seconde génération, mais aussi au sein de ces propres classes, le profil de tolérance et d'effets indésirables diffère. Le prescripteur devra donc faire un choix ajusté, à la fois à la pathologie du patient, mais aussi à ses marqueurs individuels prédictifs d'effets indésirables. Il devra réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement et la confronter aux effets indésirables possibles du patient. Afin de permettre l'élaboration de recommandations françaises officielles, plus d'études sont nécessaires. Études de plus longue durée notamment, les patients étant amenés à prendre ces traitements sur de longues périodes. Il serait également important d'étudier plus précisément l'impact des antipsychotiques sur les idées et comportements suicidaires. Ces études permettront une meilleure estimation du rapport bénéfice/risque par les usagers et les prescripteurs.

Liens d'intérêts l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, *et al.* Psychotropic medication in the French child and adolescent population : prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009 ; 9 : 72.

2. Acquaviva E, Peyre H, Falissard B. Panorama de la prescription et de la consommation des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent en France. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'adolescence* 2012 ; 60 : 77-85.

3. Desjardins J, Lafortune D, Cyr F. La pharmacothérapie dans les centres de rééducation : portrait des enfants placés qui reçoivent des services médicaux. *Psychiatr Enfant* 2010 ; 53 : 285-312.

4. Garcia-Ortega I, Pringsheim T. Pharmacoepidemiology of antipsychotic. Use in canadian children and adolescents. In : Di Pietro N, Illes J, éds. *The science and ethics of antipsychotic use in children*. London : Elsevier Academic Press, 2015, p. 13.

5. Duly-Bouhanick B, Corruble E, Giral P, *et al. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques*. 2010. p. 4. ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf (consulté en novembre 2016).

6. Zimmet P, Alberti G, Shaw J. *Nouvelle définition globale du syndrome métabolique : raisonnement et résultats*. Passeportsanté.net 2005 ; 50. https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_361_fr.pdf (consulté en novembre 2016).

7. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. Le syndrome métabolique chez les enfants et les adolescents : le consensus de la FID. 2007 ; 52. Diabetes voice. https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html

8. Raingeard I, Renard E, Bringer J. *Déceler et traiter l'insulino-résistance et ses conséquences*. 2010. fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/170.pdf (consulté en octobre 2016).

9. Zerr P, Sandalinas F, Dhénain M. *Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premiers recours*. 2011. has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf. (consulté le 12-10-2016).

10. Franck N, Fromager F, Thibaut F. *Prescrire les antipsychotiques. Propriétés et modalités d'utilisation*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, 2015.

11. Bak M, Fransen A, Janssen J, Os J. van J, Drukker M. Almost All Antipsychotics result in weight gain : a meta-analysis. *Plos One* 2014 ; 9 : e94112.

12. Almandil NB, Liu Y, Murray ML, *et al.* Weight gain and other metabolic adverse effects associated with atypical antipsychotic treatment of children and adolescents : a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Drugs* 2013 ; 15 : 139-50.

13. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012 ; 32 : 309-16.

14. Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, *et al.* Antipsychotic treatment in child and adolescent first-episode psychosis : a longitudinal naturalistic approach. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2007 ; 18 : 327-36.

15. Mattsson N, Rönnemaa T, Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. Childhood predictors of the metabolic syndrome in adulthood : The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2008 ; 40 : 542-52.

16. Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, *et al.* Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood : The cardiovascular risk in young finns study. *Circulation* 2005 ; 112 : 1486-93.

17. Pulkki-Råback L, Elovainio M, Kivimäki M, *et al.* Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood. *Health Psychol* 2009 ; 28 : 108-16.

18. *PNNS. Un plan pour améliorer l'état de santé de la population*. mangerbouger.fr/PNNS.(consulté le 12-10-2016).

19. Stigler KA, Potenza MN, Posey DJ, McDougle CJ. Weight gain associated with atypical antipsychotic use in children and adolescents : prevalence, clinical relevance, and management. *Paediatr Drugs* 2004 ; 6 : 33-44.

20. Ho J, Panagiotopoulos C, McCrindle B, Grisaru S, Pringsheim T. Les recommandations de prise en charge des complications métaboliques associées aux antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health* 2012 ; 17(suppl B) : 5B-11B.

21. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J. Des recommandations probantes pour surveiller l'innocuité des antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health* 2012 ;17 suppl B (October) : 12B-21B.

22. Langer G, Sachar EJ, Halpern FS, *et al.* The prolactin response to neuroleptic drugs test of dopaminergic blockade : neuroendocrine studies in normal men. *J clin Endocr Metab* 45 (1977), pp. 996-1002.

23. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C, *et al.* Double-blind comparison of olanzapine versus rispéridone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997 Oct ;17(5) :407-18.

24. Bonnot O. Prescriptions et surveillance des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent : Quelques idées claires. Université de Nantes 2012. https://u2peanantes.files.wordpress.com/2015/08/poster-encc3a9phale-2014.pdf. (consulté en novembre 2016).

25. Roke Y, Buitelaar JK, Boot AM, *et al.* Risk of hyperprolactinemia and sexual side effects in males 10-20 years old diagnosed with autism spectrum disorders or disruptive behavior disorder and treated with rispéridone. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012 ; 22 : 432-9.

26. *Adénome hypophysaire*. sfendocrino.org/article.php?id=391.(consulté le 13-10-2016).

27. Allaire O, David DJ. *La HAS ne reconnaît pas d'utilité au dosage de vitamine D* en routine*. has-sante.fr/portail/jcms/c_1670152/fr/la-has-ne-reconnait-pas-d-utilite-au-dosage-de-vitamine-d-en-routine.(consulté le 13-10-2016).

28. Nagashima T, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S. Prevention of antipsychotic-induced hyperglycaemia by vitamin D : a data mining prediction followed by experimental exploration of the molecular mechanism. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 26375.

29. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamine D pour améliorer la densité osseuse chez l'enfant. *Cochrane*. p. 45.

30. Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2012 ; 60 : 12-9.

31. Calarge CA, Ziegler EE. Iron deficiency in pediatric patients in long-term rispéridone treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013 ; 23 : 101-9.

32. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, *et al.* Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs* 2011 ; 25 : 473-90.

33. de Castro MJ, Fraguas D, Laita P, *et al.* QTc changes after 6 months of second-generation antipsychotic treatment in children and adolescents. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2008 ; 18 : 381-3.

34. Kimura G, Kadoyama K, Brown JB, *et al.* Antipsychotics-associated serious adverse events in children : an analysis of the FAERS database. *Int J Med Sci* 2015 ; 12 : 135-40.

35. Bonnot O, Inaoui R, Lloret Linares C, Cohen D. Principes de surveillance des effets métaboliques, de l'hyperprolactinémie et du rythme cardiaque pour les antipsychotiques atypiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2010 ; 58 : 431-8.

36. ANSM. *Mise en garde sur l'utilisation hors AMM de l'aripiprazole (Abilify et génériques) et sur le risque de suicide. Point d'information actualisé le 05/04/2016.* ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-l-utilisation-hors-AMM-de-l-aripiprazole-Abilify-et-generiques-et-sur-le-risque-de-suicide-Point-d-Information-actualise-le-05-04-2016 (consulté le 26-10-2016).

37. Karayal ON, Anway SD, Batzar E, Vanderburg DG. Assessments of suicidality in double-blind, placebo-controlled trials of ziprasidone. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : 367-75.

38. Khan A, Faucett J, Emslie GJ, Brown WA. Efficacy and safety of anti-manic agents in children and adults. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2012 ; 49 : 122-7.

39. Citrome L, Stroup TS. Schizophrenia, clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) and number needed to treat : how can CATIE inform clinicians? *Int J Clin Pract* 2006 ; 60 : 933-40.