

Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent : données actuelles

Blandine Deffinis
Diane Purper-Ouakil

CHU Montpellier, Médecine psychologique de l'enfant et de l'adolescent¹, Hôpital Saint-Éloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

Résumé. La prescription des antipsychotiques de première (AP1) mais principalement de seconde génération (APSG) dans les divers champs de la pédopsychiatrie tend à progresser en France. Or cette utilisation se fait parfois hors autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est en quoi il paraît important de faire le point sur l'efficacité de ces molécules chez l'enfant et l'adolescent. Dans les troubles du comportement la rispéridone et l'aripiprazole semblent améliorer les symptômes. Concernant le trouble bipolaire, le seul traitement autorisé en France de l'épisode maniaque est l'aripiprazole bien que l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine aient montré leur efficacité ; pour la dépression bipolaire nous disposons de peu de données actuellement. Dans le traitement des formes précoces de schizophrénie plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité, à noter particulièrement l'aripiprazole et la clozapine qui semblent toutes deux améliorer la symptomatologie déficitaire du trouble. La clozapine semble également être le traitement de référence des formes résistantes de schizophrénie, avec une efficacité supérieure à celle d'un AP1 l'halopéridol, à contrebalancer toutefois avec les effets secondaires potentiels et la surveillance biologique que nécessite la clozapine. Les antipsychotiques injectables d'action prolongée pourraient être intéressants pour supprimer la contrainte pour l'adolescent de la prise quotidienne d'un traitement et améliorer l'observance ; la réalisation d'essais cliniques randomisés serait nécessaire pour évaluer l'efficacité et la tolérance.

Mots clés : neuroleptique, neuroleptique atypique, psychotrope, administration du médicament, bénéfice risque, enfant, adolescent, pédopsychiatrie

Abstract. Use of antipsychotics in children and adolescents: current data. The prescription of first-line (AP1) but primarily second-generation (APSG) antipsychotics in the various fields of child psychiatry has tended to increase in France. However, its use is sometimes done without a pediatric use marketing authorization (AMM). That is why it seems important to take into consideration the efficacy of these molecules in children and adolescents. In behavioral disorders, risperidone and aripiprazole appear to improve symptoms. As regards bipolar disorder the only treatment authorized in France for manic episodes is aripiprazole, although olanzapine, risperidone and quetiapine have been shown to be effective; for bipolar depression we currently only have limited data. In the treatment of early forms of schizophrenia, several molecules have proved to be effective, particularly aripiprazole and clozapine, both of which seem to improve the symptomatology of the disorder. Clozapine also appears to be the reference treatment for resistant forms of schizophrenia, with greater efficacy than AP1 haloperidol, but this must be weighed against the potential side effects and biological monitoring that clozapine requires. Long-acting injectable antipsychotics may be of interest in suppressing the adolescent's need for daily treatment and improving adherence. Moreover, randomized clinical trials would be needed to evaluate efficacy and tolerability.

Key words: neuroleptic, atypical neuroleptic, psychotropic, drug delivery, benefit risk, child, adolescent, child psychiatry

Resumen. Utilización de los antipsicóticos en el niño y el adolescente: datos actuales. La prescripción de los antipsicóticos de primera (AP1) pero principalmente de segunda generación (APSG) en los diferentes campos de la pedopsiquiatría tiende a progresar en Francia. En realidad, esta utilización se lleva a cabo a veces fuera de la autorización de comercialización (AC). Por ello nos parece importante estudiar en qué punto está la eficacia de estas moléculas en el niño y el adolescente. En los trastornos del comportamiento la rispéridona y el aripiprazol parecen mejorar los síntomas. En cuanto al trastorno bipolar el único tratamiento autorizado en Francia del episodio maniaco es el aripiprazol aunque hayan demostrado su eficacia la olanzapina, la rispéridona y la quetiapina; en cuanto a la depresión bipolar disponemos de pocos datos actualmente. En el tratamiento de las formas precoces de esquizofrenia varias moléculas han demostrado su eficacia, son de notar en particular el aripiprazol y la clozapina, las que ambas parecen mejorar la sintomatología deficitaria del trastorno. La clozapina parece también ser el tratamiento de referencia de las formas resistentes de esquizofrenia con una eficacia superior a la de un AP1, el haloperidol, con el contrapeso sin embargo de los efectos secundarios potenciales y la vigilancia biológica que necesita la clozapina. Los antipsicóticos inyectables de acción prolongada podrían ser interesantes para eliminar la obligación para el adolescente de la inyección cotidiana de un tratamiento y mejorar su observación, volviéndose en tal caso necesaria la realización de ensayos clínicos randomizados para evaluar la eficacia y la aceptación.

Palabras claves: neuroleptico, neuroleptico atípico, psicótropo, administración del medicamento, beneficio/riesgo, niño, adolescente, pedopsiquiatría

Correspondance : B. Deffinis
<b-deffinis@chu-montpellier.fr>

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 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]. Dans ce contexte, une réactualisation des connaissances en termes de bénéfice/risque de ces produits est nécessaire pour guider la pratique clinique.

Efficacité des antipsychotiques

Efficacité dans les troubles du comportement

Les troubles du comportement constituent un motif fréquent de consultation ou d'hospitalisation en pédo-psychiatrie. Qu'ils concernent de l'agressivité, des crises clastiques ou de la violence auto-infligée, qu'ils s'intègrent dans un trouble du développement, un trouble de l'humeur, un trouble oppositionnel avec provocation ou un trouble des conduites, les mesures de traitement non médicamenteux indiquées en première intention ne sont pas toujours suffisantes. Devant l'échec de ces mesures ou d'emblée si les troubles sont très sévères, un traitement médicamenteux peut être nécessaire (*tableau 1*).

L'aripiprazole est reconnu dans l'indication de l'irritabilité associée aux troubles du spectre de l'autisme, chez l'enfant de plus de 6 ans par la Food and Drug Administration, mais n'a pas d'AMM en France dans cette population.

Une méta-analyse récente portant sur onze essais cliniques randomisés (n = 937) étudiait l'efficacité des antipsychotiques dans les différents troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent soulignant l'efficacité de la rispéridone [4]. Une autre méta-analyse relative aux troubles du comportement chez des enfants et adolescents avec déficit intellectuel ou trouble du spectre de l'autisme montre également la supériorité de la rispéridone vis-à-vis du placebo [5].

Efficacité chez les patients présentant un trouble du spectre autistique (TSA)

Plus de la moitié des jeunes patients TSA se voit prescrire un traitement psychotrope, lequel est dans un tiers

des cas un antipsychotique [6]. Nous pouvons citer plusieurs études comparant la rispéridone au placebo [7, 8] montrant une réduction des comportements agressifs évalués par l'*Autism Behavior Checklist* (ABC), de même que l'halopéridol [9]. Il faut également évoquer l'aripiprazole dont l'utilisation chez le jeune présentant un trouble du spectre autistique âgé de 6 à 17 ans a fait récemment l'objet d'une revue Cochrane [10]. Pour des posologies comprises entre 2 et 15 mg/jour, une amélioration du comportement était notée avec en particulier une réduction des stéréotypies, de l'irritabilité et de l'hyperactivité motrice. Toutefois cette amélioration paraît être assez limitée dans le temps impliquant de réévaluer régulièrement l'indication de l'aripiprazole [11]. La loxapine en adjonction à petites doses (7,5 mg/jour) a également été employée [12]. Nous pouvons également citer la lurasidone qui a été testée dans cette indication et ne retrouvait pas d'amélioration des comportements agressifs [13].

Efficacité en cas de retard mental

L'aripiprazole [14] et la rispéridone [15] ont fait preuve de leur efficacité concernant les troubles du comportement. La comparaison entre ces deux molécules était favorable à la rispéridone mais avec une différence d'effet très limitée. Toutes deux induisent une diminution du score global de l'*Aberrant Behavior Checklist* 58 items et de ses sous-scores (irritabilité/agitation, retrait social, stéréotypies, hyperactivité et parole inadaptée) et une amélioration à la CGI (14 patients étaient fortement améliorés, 19 étaient faiblement améliorés, pas de changement pour 13 patients et 5 patients étaient légèrement aggravés) [16].

Efficacité dans le trouble des conduites

L'aripiprazole à des posologies moyennes de 8,5 mg/jour évaluée dans une étude ouverte (n = 20) semble avoir des effets bénéfiques dans les troubles des conduites comorbides du TDAH [17] : 63 % des patients étaient classés comme « répondeurs » (amélioration importante ou modérée sur le CGI), une amélioration était également retrouvée sur la plupart des sous-scores de la *Children Behavior Checklist* et de la *Teacher Report Form* concernant aussi bien les troubles de l'attention que les comportements agressifs ou délinquantiels. Un essai pilote comparant la rispéridone contre placebo (n = 20) retrouvait une diminution des comportements agressifs évalués sur la *Rating of Aggression Against People and/or Property Scale* [18]. La revue de la littérature retrouve plusieurs études concernant la quetiapine : un essai contrôlé randomisé *versus* placebo (n = 19) retrouvait pour des posologies comprises entre 200 et 600 mg/jour une amélioration du comportement évalué sur la CGI ainsi que sur la qualité de vie évaluée par le parent [19] ; un essai ouvert (n = 17) sur 8 semaines retrouvait une diminution significative des scores de la *Rating of Aggression Against People and/or Property Scale* pour des posologies moyennes de 4,4 mg/kg [20].

Tableau 1. Antipsychotiques ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans les troubles du comportement (référence Vidal).

Molécule	Type	Indication	Posologie
Chlorpromazine	Antipsychotique de 1 ^{re} génération	Trouble grave du comportement et agressivité de l'enfant > 6 ans	1 à 5 mg/kg/jour en 2 à 3 prises
Propériciazine	Antipsychotique de 1 ^{re} génération	Trouble grave du comportement et agressivité de l'enfant > 3 ans	0,1 à 0,5 mg/kg/jour en 2 à 3 prises
Cyamémazine	Antipsychotique de 1 ^{re} génération	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité	1 mg/kg/jour
Halopéridol	Antipsychotique de 1 ^{re} génération	Trouble du comportement sévère de l'enfant > 3 ans présentant un syndrome autistique	0,02 à 0,2 mg/kg/jour
Pipampérone	Antipsychotique de 1 ^{re} génération	Trouble du comportement sévère de l'enfant > 5 ans présentant un syndrome autistique	10 mg/année d'âge/jour en 1 à 2 prises le soir
Pimozide	Antipsychotique de 1 ^{re} génération	Trouble du comportement sévère de l'enfant présentant un syndrome autistique	0,02 à 0,2 mg/kg/jour en 1 prise le soir
Sulpiride	Antipsychotique de 1 ^{re} génération	Troubles graves du comportement	5 à 10 mg/kg/jour en 2 à 3 prises
Tiapride	Antipsychotique de 1 ^{re} génération	Trouble grave du comportement et agressivité de l'enfant > 7 ans	150 mg/jour en 2 à 3 prises
Risperidone	Antipsychotique de 2 ^e génération	Trouble du comportement (agressivité, agitation, automutilation, impulsivité majeure ou stéréotypies sévères), enfant > 5 ans avec retard mental ou trouble autistique	0,25 mg/jour si < 20 kg 0,5 mg/jour si > 20 kg puis paliers de 0,25 à 0,5 mg/semaine jusqu'à 1 à 3 mg/jour en 1 ou 2 prises

Efficacité dans le trouble de dysrégulation émotionnelle

Peu de données existent dans la littérature. Nous pouvons citer un essai ouvert de 2011 portant sur un petit nombre de patients (n = 21) évaluant l'efficacité de la rispéridone en titration progressive jusqu'à 3 mg/jour. Les troubles du comportement évalués par l'échelle *Aberrant Behavior Checklist-irritability* (ABC-I) se trouvaient améliorés [21].

En cas de comorbidité TDAH/troubles du comportement ?

Un essai clinique randomisé comparant méthylphénidate vs méthylphénidate + rispéridone mené chez des jeunes patients avec TDAH ayant également des troubles du comportement sévères retrouvait une amélioration globale du comportement, sans différence significative entre les deux types d'intervention [22]. Une autre étude montrait la supériorité des psychostimulants comparés aux antipsychotiques de seconde génération et aux thymorégulateurs pour la réduction des comportements agressifs et de la dysrégulation émotionnelle mais sans effet sur les comportements en lien avec un défaut d'empathie dans le trouble des conduites [23].

Efficacité dans le trouble bipolaire (TB)

Le diagnostic de trouble bipolaire chez l'enfant prépubère est controversé pour certains auteurs, rendu difficile par ses points communs avec d'autres entités diagnostiques de l'enfant telles que le trouble déficit de l'attention/hyperactivité ou le trouble disruptif avec dysré-

gulation de l'humeur [24] (*disruptive mood dysregulation disorder* selon le DSM-5). La cohorte STEP-BD a montré un âge de début des troubles inférieur à 13 ans dans 28 % des cas [25] ; en 2006 une étude menée en population américaine retrouvait chez les 9-13 ans une prévalence de 0 du TB de type I et de 0,1 % du TB II. Chez l'adolescent le diagnostic semble plus aisé, avec des formes cliniques plus proches de celle rencontrées chez les patients adultes, la prévalence se situe autour de 1 % des 11-18 ans, l'étude STEP-BD a mis en évidence un âge de début entre 13 et 18 ans chez 38 % des sujets [25].

Traitement de l'épisode mixte et maniaque

En France le seul antipsychotique ayant l'AMM dans cette indication est l'aripiprazole chez l'enfant à partir de 13 ans avec une titration progressive jusqu'à 10 mg/jour et pour une durée maximale de douze semaines. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) autorise la prescription de rispéridone, olanzapine, quétiapine, aripiprazole, et asénapine dans cette indication chez l'enfant de plus de 12 ans. Si l'utilisation des antipsychotiques chez l'enfant a été longtemps extrapolée à partir des données de l'adulte, depuis 2007, 7 essais cliniques randomisés comparant les antipsychotiques de seconde génération à un placebo ont été menés chez l'adolescent (n = 1306). Ces 7 études ont retrouvé une efficacité sur les symptômes maniaques mesurés par la Young Mania Rating Scale (YMRS), *tableau 2*.

Deux essais cliniques randomisés ont comparé les antipsychotiques aux thymorégulateurs classiques : divalproate versus quétiapine [32] chez des enfants de 12 à 18 ans

Tableau 2. Essais contrôlés randomisés des antipsychotiques atypiques *versus* placebo dans le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent.

Auteur	Effectif Âge	Molécule	Indication Durée	Critères	Résultat
Tohen [26] 2007	161 12-17 ans	Olanzapine <i>versus</i> placebo	TB1 3 semaines	CGI YMRS	48,6 % <i>vs</i> 22,2 % ($p < 0,05$)
Findling [27] 2009	296 10-17 ans	Aripiprazole 10 et 30 mg <i>versus</i> placebo	TB 1 4 semaines	YMRS CGI	44,8 % (10 mg) <i>vs</i> 63,6 % (30 mg) <i>vs</i> 26,1 % ($p < 0,05$ $p < 0,001$)
Haas [28] 2009	169 10-17 ans	Risperidone 2,5 et 3-6 mg <i>versus</i> placebo	TB1 3 semaines	YMRS CGI	59,2 % <i>vs</i> 63,3 % <i>vs</i> 26,3 % ($p < 0,05$)
DelBello 2007		Quétiapine 400, 600 mg <i>versus</i> placebo	TB 1 3 semaines	YMRS	64 % (400 mg) <i>vs</i> 58 % (600 mg) <i>vs</i> 37 % ($p < 0,01$ et $p < 0,001$)
DelBello [29] 2008	237	Ziprasidone 20 -160 mg <i>versus</i> placebo	TB1	YMRS	62 % <i>vs</i> 35 % ($p < 0,01$)
Tramontina [30] 2009	43	Aripiprazole <i>versus</i> placebo	TB1 + TDAH	YMRS CGI	89 % <i>vs</i> 52 % ($p < 0,05$) NS pour TDAH
Pathak [31] 2013	277 10-17 ans	Quétiapine 400 – 600 mg <i>versus</i> placebo	TB1	YMRS	Amélioration $p < 0,01$

($n = 50$) et divalproate *versus* rispéridone [33] chez des enfants de 8 à 18 ans ($n = 66$) retrouvant respectivement un résultat non significatif et une amélioration de la symptomatologie exprimée sur la *Young Maniac Rating Scale* en faveur de la rispéridone.

Traitement de la dépression bipolaire de l'enfant

En France aucun antipsychotique n'a l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Aux États-Unis, seule l'olanzapine associée à la fluoxétine a reçu l'indication de la Food and Drug Administration. Une étude comparant cette bithérapie *versus* placebo chez 255 sujets âgés de 10 à 17 ans montrait à huit semaines une réduction significative de la symptomatologie dépressive [34]. Un autre essai clinique randomisé contre placebo étudiant la quétiapine à libération prolongée dans cette indication chez 144 sujets de 10 à 17 ans mettait en évidence une amélioration des symptômes dépressifs évalués par la *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS) à huit semaines mais sans que la différence n'atteigne le seuil de significativité [35].

Traitement de maintenance

Peu de données existent à ce sujet. L'aripiprazole à des posologies moyennes de 6,4 mg/jour a montré une efficacité sur la prévention du risque de rechute comparé au placebo [36].

Efficacité dans les troubles schizophréniques

La schizophrénie concerne touche 1 % de la population générale. La forme à début précoce est définie par une apparition des symptômes avant l'âge de 18 ans, elle concerne 1,6 à 1,9 enfants sur 100 000 [37]. La prévalence de ces formes à début précoce varie selon les auteurs de 20 % [38], à 43 % pour les hommes et 28 % pour les femmes.

La FDA autorise différentes molécules chez le sujet jeune dans le traitement de la schizophrénie : chlorpromazine, loxapine (> 12 ans), prochlorperazine (> 2 ans et > 9 kg), thiothixène (> 12 ans), thioridazine, trifluopérazine (> 6 ans), aripiprazole (> 13 ans), olanzapine (> 13 ans), quétiapine (> 13 ans) et rispéridone (> 13 ans). Les possibilités thérapeutiques sont plus restreintes en France, nous disposons de l'aripiprazole chez l'adolescent de plus de 15 ans, idem pour l'amisulpride, 16 ans pour la clozapine.

Aucune différence d'efficacité n'a été montrée entre les antipsychotiques de première et seconde génération chez l'adulte.

Efficacité dans les formes classiques

Plusieurs antipsychotiques ont montré une efficacité supérieure au placebo : aripiprazole [39], rispéridone [40], olanzapine [41], palipéridone à libération prolongée [42, 43] ainsi que la quétiapine [44]. Un essai comparant un antipsychotique de première génération la molindone à deux antipsychotiques atypiques la rispéridone et l'olanzapine ne retrouvait pas de différences significatives entre ces molécules en termes d'efficacité sur les symptômes positifs ou négatifs [45].

Traitement des formes résistantes

On parle de schizophrénie résistante après deux séquences bien conduites d'antipsychotiques à posologie et durée suffisantes (minimum six semaines) sans bénéfice thérapeutique selon la définition de la Haute autorité de santé. Chez l'adulte la clozapine est le traitement de référence dans ces cas et nécessite une surveillance particulière notamment biologique, stricte et régulière en raison de ses effets secondaires potentiellement létaux (risque de neutropénie). Chez le sujet jeune, la littérature tend à montrer une

supériorité de la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques qu'ils soient de première ou de seconde génération. Ainsi un essai contrôlé randomisé de 1996 retrouvait une meilleure efficacité de la clozapine comparée à l'halopéridol sur un petit groupe ($n = 21$) d'adolescents, à la fois dans le traitement des symptômes positifs comme des symptômes négatifs [46]. Une autre étude en 2006 comparait la clozapine à des posologies élevées d'olanzapine (30 mg/jour) chez des jeunes de 10 à 18 ans ayant une schizophrénie résistante avec une meilleure efficacité de la clozapine évaluée sur la BPRS (respectivement 66 % et 33 % de réponders $p = 0,038$) [47].

Efficacité dans la réduction des symptômes négatifs

Les formes précoces de schizophrénie sont plus fréquemment associées à des symptômes négatifs que les formes d'apparition plus tardive [44]. Cet aspect déficitaire est responsable de difficultés au quotidien et peut être particulièrement handicapant chez les sujets jeunes (retentissement scolaire, amical, familial). Deux molécules semblent intéressantes dans cette indication dans les formes à début précoce :

– l'aripiprazole à 10 mg/jour a montré une amélioration significative des symptômes négatifs mesurés sur la sous-échelle dédiée de la *Positive And Negative Symptoms Scale* (PANSS) comparé à l'aripiprazole 30 mg/jour et au placebo. [39] ;

– la clozapine, supérieure à l'olanzapine à des posologies élevées (30 mg par jour) dans cette indication [47].

Efficacité des neuroleptiques injectables à action prolongée ?

Les antipsychotiques injectables d'action prolongée sont régulièrement employés chez l'adulte pour améliorer l'observance thérapeutique ou pour « soulager » le patient de la prise quotidienne de son traitement per os, avec une bonne efficacité et tolérance. Peu de données existent chez l'enfant et l'adolescent. Une revue de cas parue récemment recensait neuf cas d'adolescents d'âges compris entre 14 et 17 ans (avec un trouble schizophrénique majoritairement, ou schizo-affectif ou bipolaire) pour qui un traitement par neuroleptique retard avait été initié devant la sévérité des troubles et des problèmes d'observance thérapeutique [48]. L'efficacité individuelle évaluée par la Clinical Global Impression (CGI) retrouvait une diminution de la sévérité des symptômes et une amélioration notée entre « très forte » et « légère » selon les patients. Deux patients ont présenté des effets secondaires à type de syndrome extrapyramidal. Toutefois la réalisation d'essais cliniques d'efficacité et de tolérance s'avère indispensable avant de pouvoir éventuellement proposer plus largement ces traitements aux sujets jeunes.

Conclusion

Les antipsychotiques, principalement de seconde génération, confirment leur intérêt dans le champ de la pédopsychiatrie, à contrebalancer toutefois avec les données concernant la tolérance de ces molécules chez le sujet jeune et le manque de recul que nous pouvons avoir.

Liens d'intérêts les auteurs déclarent 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. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 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 Enfance* 2010;53:285-312.
4. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 2 : antipsychotics and traditional mood stabilizers. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2015;60:52-61.
5. McQuire C, Hassiotis A, Harrison B, Pilling S. Pharmacological interventions for challenging behaviour in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2015;15:303.
6. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, *et al.* Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2008;121:e441-448.
7. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, *et al.* Tolerability, Safety, and Benefits of Risperidone in Children and Adolescents with Autism : 21-Month Follow-up After 8-Week Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:482-93.
8. Kent JM, Kushner S, Ning X, *et al.* Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder : a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord* 2013;43:1773-83.
9. Mohiuddin S, Ghaziuddin M. Psychopharmacology of autism spectrum disorders : a selective review. *Autism Int J Res Pract* 2013;17:645-54.
10. Hirsch LE, Pringsheim T. "Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD)". In : *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Hoboken (NJ, EU) : John Wiley & Sons, 2016 [cité 16 oct 2016]. Disponible sur onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009043.pub3/pdf.
11. Findling RL, Mankoski R, Timko K, *et al.* A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry* 2014;75:22-30.
12. Hellings JA, Reed G, Cain SE, *et al.* Loxapine add-on for adolescents and adults with autism spectrum disorders and irritability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:150-9.
13. Loebel A, Brams M, Goldman RS, *et al.* Lurasidone for the Treatment of Irritability Associated with Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord* 2016;46:1153-63.
14. Owen R, Sikich L, Marcus RN, *et al.* Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009;124:1533-40.
15. Snyder R, Turgay A, Aman M, *et al.* Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1026-36.
16. Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A, Berk M. A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2014;45:185-92.

17. Ercan ES, Uysal T, Ercan E, *et al.* Aripiprazole in children and adolescents with conduct disorder: a single-center, open-label study. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 13-9.
18. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, *et al.* A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 509-16.
19. Connor DF, McLaughlin TJ, Jeffers-Terry M. Randomized controlled pilot study of quetiapine in the treatment of adolescent conduct disorder. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 140-56.
20. Findling RL, Reed MD, O'Riordan MA, *et al.* Effectiveness, safety, and pharmacokinetics of quetiapine in aggressive children with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 792-800.
21. Krieger FV, Pheula GF, Coelho R, *et al.* An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 237-43.
22. Gadow KD, Brown NV, Arnold LE, *et al.* Severely Aggressive Children Receiving Stimulant Medication Versus Stimulant and Risperidone : 12-Month Follow-Up of the TOSCA Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55: 469-78.
23. Masi G, Milone A, Manfredi A, *et al.* Combined pharmacotherapy-multimodal psychotherapy in children with Disruptive Behavior Disorders. *Psychiatry Res* 2016; 238: 8-13.
24. Shain BN. Pediatric Bipolar Disorder and Mood Dysregulation : Diagnostic Controversies. *Adolesc Med State Art Rev* 2014; 25: 398-408.
25. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, *et al.* Long-term implications of early onset in bipolar disorder : data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55: 875-81.
26. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, *et al.* Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania : a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1776-89.
27. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, *et al.* Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1441-51.
28. Haas M, DelBello MP, Pandina G, *et al.* Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 687-700.
29. Findling RL, Cavuș I, Pappadopulos E, *et al.* Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 545-57.
30. Tramontina S, Zeni CP, Ketzner CR, *et al.* Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 756-64.
31. 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; 74: e100-9.
32. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, *et al.* A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 305-13.
33. Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, *et al.* Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12: 593-605.
34. Detke HC, DelBello MP, Landry J, Usher RW. Olanzapine/Fluoxetine Combination in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 217-24.
35. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 325-35.
36. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, *et al.* Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 57-63.
37. Burd L, Kerbeshian J. A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26: 347-50.
38. Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen H-C. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 150.
39. Findling RL, Robb A, Nyilas M, *et al.* A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1432-41.
40. Haas M, Unis AS, Armenteros J, *et al.* A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 611-21.
41. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougall C, *et al.* Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia : a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 60-70.
42. 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; 54: 126-37.e1.
43. 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; 70: 1179-87.
44. Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22: 327-42.
45. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, *et al.* Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1420-31.
46. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, *et al.* Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1090-7.
47. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, *et al.* Clozapine versus « high-dose » olanzapine in refractory early-onset schizophrenia : an open-label extension study. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 307-16.
48. Pope S, Zarea SG. Efficacy of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Adolescents. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2016; 26: 391-4.