

## Traitement médicamenteux des schizophrénies à début précoce

Emmanuelle Deniau<sup>1</sup>, Olivier Bonnot<sup>1,2</sup>, David Cohen<sup>1,2,3</sup>

1. Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, F-75013 Paris, France
2. Centre référent maladies rares à expression psychiatrique, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, F-75013 Paris, France
3. CNRS Psychologie et neurosciences cognitives, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, F-75013 Paris, France

### Correspondance :

David Cohen, APHP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'hôpital, F-75013 Paris, France.  
david.cohen@psl.aphp.fr

Disponible sur internet le :

### ■ Key points

#### Drug treatment of early-onset schizophrenia

- *The earlier the onset of schizophrenia, the more severe the disease.*
- *Atypical antipsychotics are the first-line treatment of choice in children as in adults. Nonetheless, most of these drugs have not been approved for use in patients younger than 15 years.*
- *In children and adolescents, the atypical antipsychotics have fewer adverse effects than first-generation antipsychotics do, but are nonetheless not tolerated as well as in adults.*
- *Among the notable adverse effects are weight gain, sedation, and hyperprolactinemia.*
- *The most recent data suggest the need for prevention and attentive monitoring of the components of the metabolic syndrome (elevation of blood pressure, waist circumference, HDL cholesterol, blood glucose, and triglycerides).*

### ■ Points essentiels

- Les schizophrénies sont d'autant plus sévères qu'elles sont précoces.
- Les antipsychotiques atypiques sont le traitement de choix en 1<sup>re</sup> intention chez l'enfant comme chez l'adulte. Cependant, la majorité de ces médicaments ne disposent pas de l'AMM avant 15 ans.
- Les antipsychotiques atypiques ont, chez l'enfant et l'adolescent, moins d'effets indésirables que les antipsychotiques de 1<sup>re</sup> génération, mais sont tout de même moins bien tolérés que chez l'adulte.
- Parmi les effets indésirables notables, la prise de poids, la sédation et l'hyperprolactinémie sont observées.
- Les données les plus récentes suggèrent une prévention et une surveillance attentive des éléments constitutifs du syndrome métabolique (tension artérielle, périmètre abdominal, cholestérol HDL, glycémie et triglycérides).

Les premières descriptions de patients ayant des troubles cliniques évoquant ce que l'on appelle aujourd'hui la schizophrénie datent de 1809. John Haslam et Philippe Pinel ont décrit de jeunes adolescents, dont le plus jeune à 13 ans

avait une symptomatologie de désorganisation de la pensée, de délire, d'hallucinations et de retrait social. Plus tard, en 1911, Eugène Bleuler [1] introduisit le terme de schizophrénie qui supplantera celui de démence précoce d'Eugène Kraepelin

21  
22  
23  
24

[2]. La sémiologie actuelle est largement issue de celle décrite par Kraepelin et donne une part importante aux hallucinations et aux délires. Bien que ces auteurs aient initialement décrit les schizophrénies chez des enfants et des adolescents, il est intéressant de noter que ces pathologies ont été longtemps considérées comme touchant principalement l'adulte. Nous pouvons succinctement évoquer 2 raisons à ce phénomène.

- l'épidémiologie est très en faveur d'une maladie touchant le jeune adulte. En effet, les schizophrénies précoces ne représentent que 0,03 % de la population générale, dont seulement un cinquième correspondrait à « une schizophrénie à début très précoce », c'est-à-dire avant l'âge de 12 ans. Il apparaît que cette affection est d'autant plus rare qu'elle est précoce. En effet, sur l'ensemble des patients présentant des schizophrénies, 1 % décompense avant l'âge de 10 ans, 4 % avant 15 ans et 43 % (hommes), 28 % (femmes), avant 19 ans [3-5] ;

- les schizophrénies précoces n'ont pris leur forme actuelle qu'à partir des années 1970. À cette époque, les études prospectives de Kovlin et Rutter [6,7] vont permettre une nette distinction entre les troubles autistiques (longtemps appelées schizophrénies infantiles pour devenir une partie des troubles envahissants du développement dans le DSM-III) et les schizophrénies à début précoce.

Aujourd'hui, il existe un consensus autour de la notion de schizophrénie à début précoce (SDP) qui regroupe les troubles apparaissant avant l'âge de 18 ans en individualisant des schizophrénies à début très précoce avant l'âge de 13 ans [8]. Les critères sémiologiques sont les mêmes que ceux des formes adultes bien qu'il existe des spécificités. Les schizophrénies précoces sont associées à une plus importante sévérité de la maladie [9] ainsi qu'à une plus forte dimension héréditaire [10], comme cela a été observé dans d'autres troubles multifactoriels à début précoce. Par ailleurs, une altération du développement cognitif, linguistique et social est retrouvée bien avant l'apparition des symptômes franchement psychotiques : des antécédents prémorbides tels que des anomalies neurodéveloppementales, des troubles envahissants du développement, des déficits attentionnels ou émotionnels, des troubles du langage ou des déficits cognitifs dysharmoniques sont largement observés [11].

## Neuroleptiques ou traitements antipsychotiques

La schizophrénie à début précoce est la principale indication de l'utilisation des traitements antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Malgré cela très peu d'études se sont, à ce jour, intéressées à démontrer leur efficacité dans ce type de maladie et cette tranche d'âge. De ce fait le choix de la molécule reste peu codifié alors même que l'on se doit de prendre en compte les aspects neurodéveloppementaux de l'enfant.

## Rappel pharmacologique

L'action principale de la plupart des neuroleptiques se situe dans le blocage des récepteurs dopaminergiques.

Deux classifications principales des neuroleptiques sont retrouvées en pharmacologie :

- selon les familles de molécules chimiques (*tableau 1*) ;
- selon le profil d'effets cliniques et d'effets indésirables en distinguant les neuroleptiques typiques ou de première génération, et les neuroleptiques atypiques ou de seconde génération développés dans le but d'avoir moins d'effets indésirables que les neuroleptiques classiques. Les neuroleptiques atypiques disponibles en France étant l'amisulpride (Solian<sup>®</sup>) et les benzamides, la rispéridone (Risperdal<sup>®</sup>), la clozapine (Leponex<sup>®</sup>), l'olanzapine (Zyprexa<sup>®</sup>) et l'aripiprazole (Abilify<sup>®</sup>).

Les effets cliniques sont variables selon les molécules, mais 3 effets sont recherchés dans le traitement de la schizophrénie à début précoce :

- l'effet sédatif et/ou anxiolytique (par exemple avec la lévopromazine [Nozinan<sup>®</sup>], la cyamépromazine [Tercian<sup>®</sup>] à la dose de 25 à 150 mg/jour) ;
- l'effet antipsychotique et antihallucinoïre (par exemple avec l'halopéridol [Haldol<sup>®</sup>] à la dose de 1 à 5 mg/jour, la chlorpromazine [Largactil<sup>®</sup>] à la dose de 25 à 150 mg/jour, la rispéridone à la dose de 1 à 4 mg/jour, l'amisulpride à la dose de 200 à 800 mg/jour) ;
- l'effet déshinibiteur, c'est-à-dire l'effet sur l'inhibition psychotique et l'inertie émotionnelle (par exemple avec l'amisulpride à la dose de 50 à 100 mg/jour).

Les posologies sont très variables et fonction de l'âge, de l'indication et de la sensibilité propre du sujet. Pour les adolescents on utilise des posologies proches de celles utilisées chez l'adulte avec comme règle une augmentation progressive des doses afin de limiter les effets indésirables et d'améliorer ainsi la compliance au traitement. Lorsque la prescription est établie, il faut se donner le temps avant d'augmenter la posologie ou avant de changer de médicament, suivre l'effet sur la symptomatologie avec les instruments adaptés à ce type de pathologie et revoir régulièrement le patient pour le suivi de l'efficacité et la survenue d'éventuels effets indésirables.

Il est important de préciser que les molécules disponibles en France non pas toutes l'Autorisation de mises sur le marché (AMM) chez l'enfant de moins de 15 ans pour cette indication. Le *tableau 1* récapitule les AMM disponibles en France au 1<sup>er</sup> juillet 2007 pour les antipsychotiques chez l'enfant.

## Choix du traitement antipsychotique

### En fonction de l'efficacité

Actuellement peu d'études se sont intéressées au traitement médicamenteux des schizophrénies à début précoce. S'il est reconnu que les antipsychotiques constituent le traitement de

TABEAU I

Récapitulatif des Autorisations de mise sur le marché (AMM) disponibles en France au 1<sup>er</sup> juillet 2007 pour les antipsychotiques chez l'enfant

Molécule	Nom commercial	Indications	Âge	Posologie
<b>Benzamides</b>				
Amisulpride	Solian <sup>®</sup>	Psychose - Schizophrénie	≥ 15 ans	50–800 mg/j
Sulpiride	Aiglonyl <sup>®</sup> , Dogmatil <sup>®</sup> , Synédil <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement notamment dans les syndromes autistiques	≥ 6 ans	5–10 mg/kg/j
Tiapride	Tiapridal <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité Tics	≥ 3 ans	3–6 mg/kg/j ≤ 300 mg
<b>Butyrophénones</b>				
Dropéridol	Droleptan <sup>®</sup>	Vomissements post opératoires	Enfants	0,02–0,075 mg/kg/j
Halopéridol	Haldol <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement notamment dans les syndromes autistiques	≥ 3 ans	0,02–0,2 mg/kg/j
Pipampérone	Dipipéron <sup>®</sup>	Tics Agitation et agressivité dans les états psychotiques aigus et chroniques	≥ 5 ans	5 gttes par année d'âge
<b>Diazépines et oxazépines</b>				
Clozapine	Leponex <sup>®</sup>	Schizophrénie résistante	≥ 16 ans	100–400 mg/j
Loxapine	Loxapac <sup>®</sup>	État psychotique aigu ou chronique, avec ou sans agitation	≥ 15 ans	75–200 mg/j
<b>Phénothiazines</b>				
Chlorpromazine	Largactil <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité	≥ 3 ans	1–5 mg/kg/j
Lévomépromazine	Nozinan <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité Anxiété résistante	≥ 3 ans	0,5–2 mg/kg/j
Propériciazine	Neuleptil <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité	≥ 3 ans	0,1–0,5 mg/kg/j
Cyamémazine	Tercian <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité	≥ 3 ans	1–4 mg/kg/j
<b>Thioxanthènes</b>				
Zulclopenthixol	Clopixol <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité	âge non précisé	À adapter
<b>Autres neuroleptiques</b>				
Pimozide	Orap <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement notamment dans les syndromes autistiques Tics	≥ 6 ans	0,02–0,2 mg/kg/j
Risperidone	Risperdal <sup>®</sup>	Troubles graves du comportement (agressivité, agitation, impulsivité, automutilations) dans le retard mental et les syndromes autistiques Schizophrénie et psychoses	6–11 ans ≥ 15 ans	0,25–3 mg/j selon poids et âge 2–8 mg/j

choix pour cette pathologie [12], le choix entre antipsychotiques typiques et antipsychotiques atypiques reste plus aléatoire. Une méta-analyse récente [13] a comparé l'efficacité des antipsychotiques classiques à celle des antipsychotiques atypiques chez de jeunes patients âgés de 5 à 18 ans pour lesquels un diagnostic de schizophrénie à début précoce a été fait. Quinze essais seulement ont pu être comparés, avec au total 205 patients ayant reçu un traitement par antipsychotique classique contre 85 ayant reçu un traitement par un antipsychotique atypique. Les résultats de cette méta-analyse montre que les antipsychotiques classiques semblent être plus efficaces que les atypiques avec un taux moyen de réponse de 72 % versus 56 % respectivement, soit un *effet taille* de 0,36 en faveur des molécules typiques. Une étude plus récente, n'ayant pas été prise en compte dans cette méta-analyse, suggère une supériorité de la clozapine par rapport à l'olanzapine dans les formes résistantes de schizophrénie à début précoce. Il s'agit cependant d'un essai portant sur une petite cohorte de patients (25 au total) [14].

#### **En fonction de la tolérance et des effets indésirables Particularités liées à l'âge**

Les effets indésirables des neuroleptiques sont bien connus mais décrit essentiellement chez l'adulte. L'absence d'études spécifiques chez l'enfant et l'adolescent et les particularités liées à l'âge doivent susciter une vigilance toute particulière dans l'utilisation et le choix de ces traitements. La littérature chez l'adulte et l'expérience clinique montrent qu'ils sont malheureusement assez fréquents. Les données issues, pour la plupart, d'études en population adulte et les rapports de pharmacovigilance retrouvent comme principaux effets indésirables : une somnolence, une indifférence psychomotrice et affective, un syndrome extrapyramidal ou parkinsonien associant raideur et tremblement (moins fréquent que chez l'adulte), des dyskinésies aiguës, une hyperprolactinémie avec galactorrhée et aménorrhée, une prise de poids plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent, des effets anticholinergiques ou atropiniques, une hypotension orthostatique, une tachycardie et une photosensibilité pour la classe des phénothiazines.

Les principales contre-indications (insuffisance hépatique, insuffisance rénale, glaucome à angle fermé) sont rarement trouvées chez l'enfant.

Seule la rispéridone a fait l'objet de plusieurs études contrôlées randomisées chez l'enfant pour l'indication de traitement des troubles du comportement associés au retard mental ou aux troubles envahissants du développement et pour le syndrome de Gilles de la Tourette [15]. Les effets indésirables de la rispéridone sont donc bien documentés chez l'enfant et chez l'adolescent. On retrouve une sédation souvent transitoire (30 à 50 %), des effets extrapyramidaux (0–18 %), une prise de poids (1,8–2,7 kg à 2 mois et 4,2 à 5,7 à 6 mois), un accroissement de l'appétit (10–15 %) et une augmentation de la prolactine [15].

Dans la schizophrénie à début précoce, très peu d'études se sont intéressées aux effets indésirables que l'on pouvait rencontrer dans cette tranche d'âge. Dans la méta-analyse citée plus haut, les antipsychotiques atypiques semblent être plus sédatifs et avoir davantage d'effets métaboliques en particulier sur la prise de poids [13]. Il n'existe pas de différence entre les 2 classes d'antipsychotiques (classique vs atypique) concernant les effets extrapyramidaux alors qu'en population adulte les études montrent l'importance moindre des effets extrapyramidaux avec l'utilisation des antipsychotiques atypiques [13]. Ce résultat est probablement discutable car la plupart des études sur les antipsychotiques typiques sont anciennes (11 études sur 12 réalisées avant 1984) et n'ont probablement pas aussi systématiquement recherché et recueilli les effets indésirables. Du reste, une étude naturaliste portant sur 76 adolescents traités par antipsychotiques classiques confirme les résultats retrouvés chez l'adulte avec des effets indésirables extrapyramidaux significativement plus importants avec les neuroleptiques classiques qu'avec les antipsychotiques atypiques [16].

Il est possible que le jeune soit particulièrement vulnérable aux effets métaboliques des antipsychotiques atypiques, effets pour lesquels il faut être très vigilant car, outre les problèmes somatiques qu'ils engendrent, ils peuvent compromettre l'observance et la compliance au traitement. De ce point de vue, l'étude de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables déclarés après prescription d'olanzapine donne des résultats très convaincants vu la taille de l'échantillon (N = 4 332 000 dont 24000 enfants et 23400 adolescents). Elle a mis en évidence une surreprésentation de certains effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent par rapport à ceux trouvés chez l'adulte. Il s'agit des effets sédatifs (présents à une fréquence 4,5 fois supérieure chez les enfants et 1,9 fois supérieure chez les adolescents comparés aux adultes), de la prise de poids (présent à une fréquence 4,3 fois supérieure chez les enfants et 3,2 fois supérieure chez les adolescents comparés aux adultes), des dyskinésies tardives qui sont néanmoins beaucoup plus rares (4,5 fois supérieures chez les enfants comparés aux adultes mais similaires entre adultes et adolescents) et d'une augmentation de la prolactinémie [17].

#### **Syndrome métabolique**

Une littérature en constante augmentation fait état de désordres métaboliques, en particulier des prises de poids ou des augmentations de la glycémie chez les patients ayant des schizophrénies [18,19]. Ces désordres métaboliques peuvent être regroupés dans ce que l'on appelle le syndrome métabolique défini, selon les critères du programme *National Cholestérol (NCEP-ATPIII)* modifié par l'*American Heart Association* en 2004. Il s'agit de l'existence de 3 critères parmi les 5 suivants :

ENCADRÉ 1

**Conseils alimentaires pour les enfants ou adolescents sous traitements neuroleptiques**

- Faire 3 repas par jour
- Éviter le « grignotage » entre les repas
- Ne pas sauter un repas
- Consacrer du temps au repas (calme et position assise favorise la satiété)
- Diversifier l'alimentation
- Équilibrer les apports
- Privilégier les aliments d'origine végétale
- Éviter les aliments riches en graisse
- Éviter la consommation de boissons sucrées (ou d'alcool chez l'adolescent)

228 - tour de taille  $\geq 102$  cm (homme [H]) et 88 cm (femme [F]) ou  
229 pour enfants/adolescents indice de masse corporelle  $> 97^{\text{e}}$   
230 percentile ;

231 - glycémie à jeun  $\geq 100$  mg/dL ou pour enfant/adolescents  
232 glycémie comprise entre 7,8 mmol/L et 11 mmol/L

233 - triglycérides  $\geq 150$  mg/dL ou pour enfants/adolescents  $> 95^{\text{e}}$   
234 percentile ;

235 - cholestérol-HDL (HDL-C)  $< 40$  mg/dL (H) et 50 mg/dL (F) ou  
236 traitement de l'hypo-HDLémie ou pour enfants/adolescents  
237 HDL-C  $< 5^{\text{e}}$  percentile ;

238 - pression artérielle  $\geq 130/85$  mmHg ou traitement antihy-  
239 pertenseur ou pour enfants/adolescents pression artérielle  
240 diastolique  $> 95^{\text{e}}$  percentile.

241 Il n'existe pas d'étude sur le syndrome métabolique en tant que  
242 tel chez les enfants et les adolescents traités par neuroleptiques  
243 même si comme on l'a vu les prises de poids sont importantes.  
244 Les données chez l'adulte encouragent fortement à surveiller et  
245 prévenir le syndrome métabolique chez tous les patients et  
246 donc également chez les enfants et adolescents. En effet, on  
247 estime que dans les populations de schizophrènes sous anti-  
248 psychotiques atypiques, 50 % des femmes et 36 % des  
249 hommes remplissent les critères [18].

250 Outre la surveillance et la prise en charge des différents  
251 troubles individuellement, des conseils hygiéno-diététiques  
252 semblent aujourd'hui une action de prévention indispensable  
253 (encadré 1).

254 **Les neuroleptiques retards ou**  
255 **antipsychotiques à libération prolongée**  
256 **ont-ils une place dans l'arsenal**  
257 **thérapeutique ?**

258 La prise en charge thérapeutique des schizophrénies à début  
259 précoce a pour objectif de traiter l'épisode aigu, mais égale-  
260 ment d'améliorer le fonctionnement psychosocial et la qualité

de vie du patient en obtenant une rémission et en prévenant de  
nouvelles rechutes [20]. Cette prévention dépend en grande  
partie de la compliance des patients à leur traitement,  
compliance que l'on sait être souvent partielle avec les anti-  
psychotiques administrés par voie orale. C'est dans ce but qu'il  
paraît légitime de s'intéresser, dans la prise en charge de la  
schizophrénie à début précoce, aux antipsychotiques à libéra-  
tion prolongée (APAP) et de pouvoir discuter de leur intérêt  
chez les jeunes schizophrènes.

Jusqu'à présent, seuls les neuroleptiques classiques disposaient  
d'une forme retard et leur utilisation était limitée au sujet  
adulte. La rispéridone est le premier antipsychotique atypique à  
disposer depuis peu d'une forme à libération prolongée (Ris-  
perdal consta LP<sup>®</sup>).

Les études menées auprès de jeunes schizophrènes, ou de  
patients ayant eu un premier épisode psychotique, ont montré  
le grand intérêt des formes retards : elles semblent aussi  
efficaces que les autres formes sur les signes positifs de la  
maladie avec moins d'effets indésirables métaboliques et  
extrapyramidaux. La couverture antipsychotique est fiable du  
fait de taux plasmatiques stables et d'une meilleure biodisponi-  
bilité. De plus, le traitement d'action prolongée évite le risque  
de surdosage. Par ailleurs les études soulignent l'amélioration  
de l'observance avec cette classe thérapeutique. Il semblerait  
également que, dans le cas d'un premier épisode psychotique  
chez l'adulte jeune, le Risperdal consta<sup>®</sup> permettrait une  
meilleure intégration socioprofessionnelle au long cours du fait  
de la préservation des capacités cognitives [21–23]. Malgré ces  
données encourageantes, il faut rappeler que très peu d'études  
se sont intéressées à l'utilisation des formes retards chez le  
sujet jeune, et leur bénéfice mérite d'être confirmé.

**Conclusion**

Les travaux en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent  
concernant l'efficacité des antipsychotiques dans les schi-  
zophrénies à début précoce, bien que peu nombreux, permet-  
tent cependant de conclure à leur efficacité et de recommander  
leur utilisation. Un consensus existe pour choisir essentielle-  
ment et en première intention les antipsychotiques de dernière  
génération, dits atypiques. L'existence de forme à libération  
prolongée peut être intéressante dans les cas où la compliance  
est faible, en particulier à l'adolescence.

Les effets indésirables, principalement les prises de poids et les  
effets métaboliques, sont plus importants à cet âge de la vie  
que chez l'adulte, y compris avec les antipsychotiques atypi-  
ques. Cela implique une vigilance et une surveillance accrues  
(sous la forme d'un bilan préthérapeutique, puis régulier), ainsi  
que la mise en place à titre quasi systématique d'une prise en  
charge préventive (hygiène de vie et conseils nutritionnels).  
Des études cliniques dans ce domaine sont cependant néces-  
saires pour évaluer plus précisément l'importance de ces effets

261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310

311 indésirables, les paramètres à surveiller et l'efficacité des 326  
312 mesures préventives. 327  
313 Il semble aussi important de rappeler que, comme pour toute 328  
314 prescription chez l'enfant, l'instauration d'un traitement 329  
315 antipsychotique n'est qu'une facette du traitement de la 330  
316 schizophrénie à début précoce. Celle-ci s'intègre dans une 331  
317 démarche thérapeutique plus globale qui s'inscrit dans le 332  
318 cadre d'une relation à l'enfant mais aussi à sa famille, 333  
319 relation essentielle à la construction d'une alliance thérapeu- 334  
320 tique. Cette alliance sera seule garante d'une bonne 335  
321 observance et d'un résultat thérapeutique optimal. La pre- 336  
322 scription d'antipsychotiques va permettre, dans la plupart 337  
323 des cas, de soulager la souffrance de l'enfant ou de l'ado- 338  
324 lescent par rapport à une symptomatologie envahissante, et 339  
325 de pouvoir par la suite mettre en place d'autres abords 340  
thérapeutiques, en particulier psychothérapiques, institution- 341  
nels, pédagogiques, auxquels elle ne peut en aucun cas se  
substituer. Ce traitement doit en effet s'inscrire dans une  
appréhension globale des troubles de l'enfant. Pour cela, il  
est important :

- d'observer la symptomatologie mais aussi la psychopathologie de l'enfant et de sa famille ;
- de mettre en place des mesures thérapeutiques adaptées médicamenteuses et non médicamenteuses (psychothérapie individuelle, thérapies familiales, etc.) ;
- d'expliquer à l'enfant et à sa famille les possibles effets indésirables du traitement, ses limites en termes d'effet (réponse symptomatique attendue, temporalité, etc.) ;
- de discuter les modalités de la réinsertion scolaire dès qu'elle est possible.

## Références

- [1] Bleuler E. Démence précoce ou le groupe des schizophrénies. Trad. fr. Ey H. (1926). Paris: Centre d'étude psychiatrique; 1964.
- [2] Kraepelin E. Introduction à la clinique psychiatrique. Trad. fr. Devaux A Merken P.. Paris: Vigot; 1907.
- [3] Loranger AW. The impact of DSM-III on diagnostic practice in a university hospital. A comparison of DSM-II and DSM-III in 10,914 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:672.
- [4] Rapoport JL, Inoff-Germain G. Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:410.
- [5] Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull* 1994;20:727.
- [6] Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry* 1971;118:381.
- [7] Rutter M. Autistic children: infancy to adulthood. *Semin Psychiatry* 1970;2:435.
- [8] American Academy of Child Adolescent. AACAP official action Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1580.
- [9] Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zemetkin A, Zahn T *et al.* Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull* 1994;20:697.
- [10] Pulver AE, Liang KY, Brown CH, Wolyniec P, McGrath J, Adler L *et al.* Risk factors in schizophrenia. Season of birth, gender, and familial risk. *Br J Psychiatry* 1992;160:65-71.
- [11] Bonnot O, Mazet P. Vulnérabilité aux Schizophrénie. *Revue de la littérature. Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2006;2:92-100.
- [12] Fédération française de psychiatrie : conférence de consensus. Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques. janvier 2003.
- [13] Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;41:141-8.
- [14] Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P *et al.* Childhood-onset schizophrenia: a double blind randomised clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:721-30.
- [15] Jensen P, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:104-20.
- [16] Gebhardt S, Härtling F, Hanke M, Mittendorf M, Theisen FM, Wolf-Ostermann K *et al.* Prevalence of movement disorders in adolescent patients with schizophrenia in relationship to predominantly atypical antipsychotic treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:371-82.
- [17] Woods SW, Martin A, Spector S, Mcglashan T. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(12):1439-46.
- [18] McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
- [19] Woods SW, Breier A, Zipursky RB, Perkins DO, Addington J, Miller TJ *et al.* Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry* 2003;54(4):497.
- [20] Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Ayuso Guttierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW *et al.* Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8:55-6.
- [21] Curran MP, Keating GM. Management of schizophrenia: Defining the role of Long-acting Injectable Risperidone. *Dis Manage Health Outcomes* 2006;14(2):107-25.
- [22] Jarboe KS, Littrell K, Tugrul K. Long-acting injectable risperidone: An emerging tool in schizophrenia treatment. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2005;43(12):25-33.
- [23] Parellada E. Clinical experience and management considerations with long-acting Risperidone. *Curr Med Res Opin* 2006;22(2):241-55.