

Article original

# Les thymorégulateurs chez l'enfant et l'adolescent

## *Mood stabilizers in child and adolescent*

A. Gramond<sup>a,\*</sup>, A. Consoli<sup>b</sup>, M. Maury<sup>a</sup>, D. Purper-Ouakil<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine psychologique pour enfants et adolescents, hôpital St-Éloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France

<sup>b</sup> Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

<sup>c</sup> Service de psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, AP-HP, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

<sup>d</sup> Équipe 1 « Analyse génétique et clinique des comportements addictifs et psychiatriques », centre psychiatrique et neurosciences, Inserm U675/U894, 2<sup>ter</sup>, rue d'Alésia, 75014 Paris, France

---

### Résumé

Les thymorégulateurs sont essentiellement utilisés en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent dans le traitement des troubles bipolaires (TB). L'existence du TB de type I chez l'adolescent est clairement établi. En revanche, la réalité nosographique des formes prépubères reste objet de controverses. Aujourd'hui, il est préconisé afin de différencier diverses formes phénotypiques de TB, de parler de dysrégulation émotionnelle sévère (DES ou trouble TDD) dans les formes qualifiées de phénotype large de TB. Ce point est d'ailleurs en discussion pour le DSM V. Cela est d'importance, étant donné les études les plus récentes allant dans le sens d'efficacité thérapeutique différente. Depuis dix ans, des essais thérapeutiques randomisés contrôlés en double insu — que nous présentons ici — sont réalisés avec des critères méthodologiques plus rigoureux. Plusieurs essais concernent ainsi les antipsychotiques (cf. article correspondant), mais il en existe encore très peu évaluant l'efficacité thérapeutique des thymorégulateurs (sels de lithium, antiépileptiques) dans cette indication. En revanche, concernant les effets secondaires, ceux-ci sont davantage explorés pour les antiépileptiques comparativement aux sels de lithium du fait de leur utilisation en neurologie dans le traitement de l'épilepsie. L'état actuel des connaissances et des études nous amène à rester très prudents quant à la prescription, chez des enfants prépubères, de ces molécules dans cette indication. Malgré un nombre d'études limitées et la nécessité de conduire d'autres études chez l'adolescent, ces molécules ont leur place avec les traitements psychothérapeutiques et mesures psycho-éducatives associées.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Trouble bipolaire ; Enfant ; Adolescent ; Essais thérapeutiques ; Thymorégulateurs ; Antipsychotiques

### Abstract

*Background.* – In child and adolescent psychiatry, mood stabilizers are mainly prescribed for bipolar disorders (BD). Recognition of BD in adolescent is now clearly established. However, whether bipolarity exists in children is more controversial. To distinguish different clinical presentation in youth, it is recommended to use severe mood dysregulation (SMD) or temper dysregulation disorder (TDD) regarding previously called BD not otherwise specified. This point is currently in discussion for DSM 5. This distinction is very important as recent studies showed that treatment efficacy depends on diagnosis.

*Methods.* – We reviewed pharmacological treatment approaches for BD in children and adolescents focusing both on short-term efficacy, prevention of relapse and adverse effects.

*Results.* – We found 16 double blind randomized controlled trials (DBRCT) with rigorous methodological criteria assessing short-term efficacy of medications in BD in children and/or adolescents. Four used mood stabilizers (lithium,  $n = 2$ ; valproate,  $n = 1$ ; divalproate,  $n = 1$ ; oxcarbamazepine,  $n = 1$ ); eight second-generation antipsychotics (SGA); two compared divalproate with an SGA; one compared lithium, valproate and risperidone; and one combined divalproate plus quetiapine. We found at least one DBRCT showing superiority to placebo for lithium, valproate, as compared to SGA (aripiprazole, risperidone, quetiapine, olanzapine and ziprasidone). Finally, we found only one relapse prevention DBRCT comparing

---

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [annegramond@hotmail.com](mailto:annegramond@hotmail.com) (A. Gramond).

lithium and divalproate. In sum, most studies refer to SGA short-term efficacy and trials remain too rare regarding mood stabilizers. However, anti-epileptics' secondary effects are more evaluated compared with SGA or lithium because of their use in treating epilepsy.

**Conclusion.** – Current state of data and recent studies bring us to stay very careful regarding use of mood stabilizers in pre-pubertal child with BD. In contrast, these treatments are indicated for adolescent BD in addition to psychotherapeutic treatment and educational care although the number of studies is still limited.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Bipolar disorder; Child; Adolescent; Clinical trials; Mood stabilizers; Antipsychotics

## 1. Introduction

En psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, la principale indication de prescription de traitements thymorégulateurs (sels de lithium, anticonvulsivants) concerne les troubles bipolaires (TB). Ces traitements peuvent être également indiqués dans le cadre de troubles du comportement (cf. article correspondant). Le TB de type I chez l'adolescent est aujourd'hui clairement reconnu ; sa prévalence est estimée à 0,1 % (1 % pour TB I et II) [1,2]. En revanche, les TB chez l'enfant prépubère restent largement controversés, même aux États-Unis [3]. À ce sujet, il est intéressant de rappeler que selon une étude américaine, la prévalence du diagnostic de TB chez le sujet jeune a été multipliée par 40 en 10 ans [4]. Parallèlement, le nombre de publications avec la terminologie « *mood stabiliser* » est également exponentiel dans la base de données *Pubmed* depuis la mise sur le marché d'un célèbre thymorégulateur [5]. Les enjeux économiques et le rôle des laboratoires sont loin d'être négligeables, d'autant plus que l'efficacité de certains traitements médicamenteux est démontrée chez le sujet adulte. Aujourd'hui, dans ce contexte de débats autour du TB chez l'enfant, la distinction de différents phénotypes paraît plus que pertinente afin d'éviter des confusions. Une majorité de cliniciens et de chercheurs dans ce domaine préfèrent utiliser la terminologie de Severe Mood Dysregulation (SMD) [6] ou de Temper Dysregulation Disorder *with dysphoria* (TDD) pour qualifier les enfants jeunes présentant un phénotype large de TB ou recevant la classification bipolaire-nos selon le DSM IV-R. La terminologie de TDD vient d'être proposée par le DSM V Childhood and Adolescent Disorders Work Group. Les plus récentes études portant sur ces enfants présentant un SMD ou TDD confirment la nécessité de cette distinction étant donné que les aspects génétiques, thérapeutiques et de devenir paraissent les différencier nettement [7–11]. Il paraît donc extrêmement important de garder une certaine prudence, notamment quant aux traitements pharmacologiques thymorégulateurs chez l'enfant prépubère, d'autant plus qu'il apparaît que plus l'enfant est jeune, plus il peut présenter des effets indésirables spécifiques.

Au début des années 2000, des recommandations sur le traitement pharmacologique du TB de type I, de l'épisode maniaque ou mixte (selon les critères du DSM IV-R) chez les enfants et adolescents âgés de six à 17 ans ont été proposées [12], bien que des critiques aient été immédiatement formulées du fait de leur caractère adultomorphique et du manque de données issues d'essais méthodologiquement rigoureux dans cette tranche d'âge [13]. On peut les résumer comme suit :

- concernant l'épisode aigu, un traitement de quatre à six semaines (ou huit pour le lithium) est recommandé. S'il n'existe pas de caractéristiques psychotiques, une monothérapie avec un thymorégulateur (lithium, divalproate, carbamazépine) ou un antipsychotique atypique (olanzapine, risperidone, quétiapine) est recommandée ;
- en cas de réponse insuffisante, une deuxième molécule parmi celles-ci pourra être prescrite (plutôt association de deux thymorégulateurs que d'un thymorégulateur et d'un antipsychotique atypique) ;
- en cas de non-réponse aux différentes molécules ou de mauvaise tolérance, un traitement par électroconvulsivothérapie (pour les adolescents seulement) ou clozapine (pour les enfants et adolescents) est alors préconisé ;
- s'il existe des caractéristiques psychotiques, un traitement associant un thymorégulateur et un antipsychotique est recommandé ;
- en cas de réponse partielle, une association de trois molécules est alors préconisée, deux thymorégulateurs et un antipsychotique ;
- en cas de non-réponse, un traitement par électroconvulsivothérapie ou clozapine est possible.

Aujourd'hui, et ce depuis la fin des années 2000, suite aux recommandations et critiques méthodologiques formulées alors et aux conséquences du Pediatric Act et de l'obligation d'étude chez l'enfant et l'adolescent pour l'industrie, il existe davantage d'études avec une méthodologie rigoureuse permettant d'évaluer l'efficacité thérapeutique de diverses molécules dans cette pathologie chez le sujet jeune.

## 2. Études d'efficacité

Selon des critères méthodologiques plus rigoureux, les échantillons cliniques sont plus homogènes en termes d'âge (enfants prépubères et/ou adolescents), de phénotype clinique (TB de type I ou phénotype étroit ou TB II, TB-nos ou phénotype large), les troubles comorbides (notamment abus de substances, TDAH comorbide). Précédemment, les études avec des critères méthodologiques moins rigoureux amenaient des résultats décevants en termes d'efficacité thérapeutique [14,15].

Pour cette revue sur l'efficacité des thymorégulateurs dans l'indication des TB, nous avons choisi les études randomisées, contrôlées versus placebo, en double insu. Elles restent très peu nombreuses, alors que récemment plusieurs études sur l'efficacité des antipsychotiques en phase aiguë ont été publiées (Tableau 1).

Tableau 1

Essais contrôlés en double insu versus placebo chez l'enfant et l'adolescent présentant des troubles bipolaires (TB) : études d'efficacité en phase aiguë.

Études (année)	n, âge (durée)	Molécules	Essai	Critères inclusion	Échelle	Résultats
<i>Thymorégulateurs</i>						
Geller (1998)	25, 12–18 ans (6 semaine)	Lithium vs PBO	Double insu contrôlé	TB I, II, addiction	CGAS K-SADS mood	46 % vs 8 % ( $p = .046$ ) NS avec K-SADS
Wagner (2009)	150, 10–17 ans (4 semaine)	Divalproate (forme à libération prolongée) vs PBO	Double insu contrôlé	TB I	YMRS	NS
Wagner (2006)	116, 7–18 ans (7 semaine)	Oxcarbamazepine vs PBO	Double insu contrôlé	TB I	YMRS	NS
Kowatch (non publié) <sup>a</sup>	116, 7–17 ans (8 semaine)	Divalproate vs Lithium vs PBO	Double insu contrôlé	TB I	YMRS	56 % vs 41 % vs 30 % ( $p < .05$ pour divalproate vs PBO)
<i>Antipsychotiques</i>						
Findling (2009)	296, 10–17 ans (4 semaine)	Aripiprazole 10 mg vs 30 mg vs PBO	Double insu contrôlé	TB I	YMRS CGI	44,8 % vs 63,6 % vs 26,1 % ( $p < .05$ )
Tohen (2007)	161, 12–17 ans (3 semaine)	Olanzapine vs PBO	Double insu contrôlé	TB I	YMRS CGI	48,6 % vs 22,2 % ( $p < .05$ )
Haas (2009)	169, 10–17 ans (3 semaine)	Risperidone 0,5–2,5 mg vs 3–6 mg vs PBO	Double insu contrôlé	TB I	YMRS CGI	59,2 % vs 63,3 % vs 26,3 % ( $p < .05$ )
Tramontina (2009)	43, enfants-adolescents (6 semaine)	Aripiprazole vs PBO	Double insu contrôlé	TB I + ADHD	YMRS CGI	89 % vs 52 % ( $p < .05$ ) ; NS TDAH
FDA 149	277, enfants-adolescents (3 semaine)	Quetiapine 400 mg vs 600 mg PBO	Double insu contrôlé	TB I	YMRS CGI	55 % vs 56 % vs 28 % ( $p < .05$ )
A1281132	237, enfants-adolescents (4 semaine)	Ziprasidone vs PBO	Double insu contrôlé	TB I	YMRS	62 % vs 35 % ( $p < .05$ )
Del Bello, non publié	166, enfants-adolescents (3 semaine)	Risperidone 2,5 mg vs 6 mg vs PBO	Double insu contrôlé	TB I	YMRS CGI	59 % vs 63 % vs 26 % ( $p < .05$ )
Delbello, 2009	32, 12–18 ans (8 semaine)	Quetiapine vs PBO	Double insu contrôlé	Épisode dépressif (TB I)	CDRS-R	NS
<i>Thymorégulateurs + antipsychotiques ou thymorégulateurs vs antipsychotiques</i>						
Del Bello (2002)	30, 12–18 ans (6 semaine)	Divalproate + quetiapine vs divalproate + placebo	Double insu contrôlé	TB I traités par divalproate	YMRS	87 % vs 53 % ( $p = .05$ )
Delbello (2006)	50, 12–18 ans (4 semaine)	Divalproate vs quetiapine	Double insu randomisé	TB I	YMRS	NS
Pavuluri (2010)	66, 8–18 ans (6 semaine)	Risperidone vs Divalproate	Double insu randomisé	TB I	YMRS	78,1 % vs 45,5 % ( $p < .01$ )
NIMH-TEAM (non publié) <sup>b</sup>	210, 6–15 ans (8 semaine)	Risperidone vs Lithium vs Valproate	Double insu randomisé	TB I	CGI Mania	69 % vs 36 % vs 24 % ( $p < .05$ )

<sup>a</sup> Kowatch et al. Pediatric bipolar collaborative mood stabilizer trial. 54th annual meeting of the AACAP: Boston; 2007.<sup>b</sup> Damian McNamara. Communication Elsevier global medical news: (<http://imng.com>).

À noter qu'aux États-Unis, la Food and Drug Administration autorise la prescription des sels de lithium dans le traitement curatif et prophylactique des épisodes maniaques ou mixte chez les adolescents âgés de plus de 12 ans (soit TB de type I). Plus récemment, est autorisée la prescription d'antipsychotiques atypiques (risperidone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine) et du valproate dans le traitement aigu de l'épisode maniaque/mixte (TB I) chez l'adolescent uniquement (à partir de dix ans). En France, les sels de lithium ont l'AMM dans l'indication des TB à partir de 16 ans (traitement curatif et prévention des rechutes). Aucune autre molécule n'a l'AMM en France dans cette indication chez le sujet jeune [16].

### 2.1. Traitement curatif par sels de lithium

Une seule étude contrôlée en double insu versus placebo évalue l'efficacité d'un traitement curatif par sels de lithium pour un épisode maniaque, mixte, ou hypomaniaque (soit TB de type I ou de type II) [17]. Cette étude porte sur une durée de traitement de six semaines, précédée d'une période de *washout* de deux semaines. Cette étude met en évidence l'efficacité significativement supérieure du lithium, comparativement au placebo, chez 25 adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant à la fois des TB de type I ou II et un abus de substances, lorsque le critère de jugement est l'évaluation globale du fonctionnement (Children's Global Assessment Scale [CGAS]). En revanche, il n'apparaît pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes lorsque le critère est l'évaluation de la persistance des symptômes thymiques (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children [K-SADS]).

Un autre étude évalue, après une première phase en ouvert de réponse au lithium, l'efficacité du lithium lors d'une phase contrôlée versus placebo et en double insu [18]. Cette étude explore la réponse, en phase maniaque, à un traitement par sels de lithium d'un groupe de 40 adolescents qui ont répondu, dans une première phase de l'étude, au traitement en ouvert par lithium (quatre semaines, à des taux sanguins thérapeutiques); après cette première phase, les sujets sont randomisés et reçoivent en double insu pendant deux semaines, soit un traitement par lithium soit du placebo. L'exacerbation des symptômes maniaques à la Young Mania Rating Scale (YMRS) est plus importante dans le groupe d'adolescents sous placebo comparativement à ceux sous lithium, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

### 2.2. Traitement curatif par anticonvulsivants

#### 2.2.1. Carbamazépine, valproate, divalproate de sodium

Il n'existe que deux études contrôlées randomisées en double insu explorant l'efficacité thérapeutique de l'une de ces molécules en monothérapie, en l'occurrence le divalproate, forme à libération prolongée [19] (Kowatch et al., non publiée). La première étude évalue l'efficacité du divalproate (forme à libération prolongée) versus placebo chez 150 enfants et adolescents, âgés de dix à 17 ans présentant un épisode maniaque ou mixte (TB

I) pendant 28 jours. Cette étude n'a pas montré d'efficacité du divalproate versus placebo selon la YMRS [19]. La deuxième étude comprend un échantillon de 116 enfants et adolescents âgés de sept à 17 ans, présentant un épisode maniaque ou mixte (TB I) et traités par divalproate, lithium ou placebo. L'amélioration constatée à la YMRS est significativement supérieure dans le groupe des sujets traités pendant huit semaines par divalproate comparativement aux groupes lithium ou placebo (56 % vs 41 % vs 30 % avec  $p < .05$  pour divalproate vs PBO).

Il existe également des études comparant deux molécules, ce qui paraît étonnant étant donné la rareté des études de molécules en monothérapie versus placebo. Ainsi, une étude compare l'efficacité du divalproate à la quetiapine chez des adolescents présentant un épisode maniaque ou mixte (TB I) pendant quatre semaines. Cette étude ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (YMRS) [20]. Un autre essai compare l'efficacité du divalproate versus risperidone chez 66 enfants et adolescents âgés de huit à 18 ans présentant un épisode maniaque. Est constatée une amélioration plus rapide dans le groupe risperidone avec des taux de réponse aux scores YMRS de 78,1 % dans le groupe risperidone versus 45,5 % dans le groupe divalproate ( $p < 0,01$ ) [21]. Également, une étude du NIMH non publiée retrouve une meilleure réponse à la risperidone vs lithium ou valproate dans un essai incluant 210 enfants et adolescents bipolaires (Tableau 1). Enfin, l'efficacité du divalproate associé à la quetiapine est comparée au divalproate associé à un placebo dans un groupe de 30 adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant un épisode maniaque ou mixte (soit TB de type I) pour une durée de six semaines dans un essai contrôlé randomisé. L'efficacité thérapeutique évaluée par le score à la YMRS est significativement meilleure avec l'association médicamenteuse divalproate et quetiapine qu'avec le divalproate seul (87 % vs 53 %,  $p = .05$ ) [22].

#### 2.2.2. Autres anticonvulsivants

Une étude randomisée contrôlée, en double insu, évalue l'efficacité thérapeutique de l'oxcarbamazépine (trileptal<sup>®</sup>, 1515 mg/j) versus placebo chez des enfants et adolescents présentant un TB de type I [23]. L'oxcarbamazépine ne s'avère pas significativement plus efficace que le placebo et les effets secondaires sont conséquents.

Il existe donc très peu d'études évaluant l'efficacité de traitements thymorégulateurs contrôlées randomisées en double insu chez le sujet jeune et une seule montre des résultats significatifs contre placebo (Kowatch et al., non publié). S'agit-il de problème de méthodologie (critères d'inclusion pas suffisamment stricts quant à l'âge et au sous type de TB)? C'est en effet à ces conditions que les molécules paraissent plus efficaces [15] sachant que cela va dans le sens d'éviter la confusion entre TB et dysrégulation émotionnelle sévère (SMD, TDD). Étant donné qu'aujourd'hui plusieurs traitements antipsychotiques font, dans des études récentes et là aussi rigoureuses sur le plan méthodologique, la preuve de leur efficacité dans le TB de type I [24–28], nous les présentons également dans le tableau regroupant ainsi les principales études contrôlées, randomisées et en double insu.

### 2.3. Traitement prophylactique

Il existe une étude contrôlée en double insu évaluant l'efficacité thérapeutique prophylactique du lithium versus divalproate de sodium sur 18 mois [29]. L'échantillon comprend 139 enfants et adolescents âgés de cinq à 17 ans présentant des TB de type I et II selon le DSM IV avec un trouble hyperactif possiblement associé. Ceux-ci ont été initialement traités par l'association sels de lithium et divalproate. Après quatre semaines consécutives de rémission clinique, il reste 60 sujets qui sont alors randomisés et traités en insu par l'un des deux thymorégulateurs. Il n'est pas constaté de différence significative entre les deux groupes quant à la durée précédant une rechute clinique ou un arrêt du traitement. Mais à la fin de l'étude, seuls deux patients sont euthymiques.

Une étude rétrospective portant sur 15 sujets, enfants et adolescents (âgés de quatre à 18 ans), traités par divalproate de sodium pour des TB de type I et II ou épisode dépressif ou troubles des conduites montre des réponses thérapeutiques positives dans 53 % des cas (soit une réponse modérée ou marquée à la CGI) après en moyenne un an et demi de traitement [30].

Deux études ouvertes portent sur des échantillons cliniques plus homogènes de patients adolescents présentant un TB de type I et paraissent intéressantes. Une étude explore les liens éventuels entre la durée du traitement prophylactique et l'apparition d'une rechute [31,32]. Cette étude prospective, en essai ouvert, non contrôlée, évalue le traitement pendant 18 mois de 37 adolescents ayant une chimiothérapie prophylactique par lithium pour un TB de type I. Les résultats mettent en évidence qu'un arrêt prématuré de ce traitement augmenterait significativement le taux de rechutes. Ce taux s'élève à 92 % dans le groupe d'adolescents ayant interrompu leur traitement, contre 37 % dans le groupe d'adolescents ayant poursuivi leur traitement par lithium. Ces auteurs préconisent la poursuite du traitement prophylactique par lithium tout au long de l'adolescence de ces patients et pendant les premières années de leur vie adulte [32]. La deuxième étude explore l'effet d'un traitement thymorégulateur sur la récurrence d'actes délinquants chez 31 adolescents âgés de 14 à 18 ans présentant un TB de type I associé à des antécédents d'actes délinquants [33]. La durée du suivi de cette étude est d'un an. Ces adolescents sont traités soit par lithium, soit par divalproate, soit par carbamazépine, plus ou moins associé à un traitement antidépresseur. Le nombre de passages à l'acte délinquant est significativement diminué chez les patients traités comparativement à ceux non traités.

Là encore, il apparaît que l'homogénéité des échantillons cliniques (adolescents seulement, TB de type I) amène des résultats plus satisfaisants en termes d'efficacité. Les études en monothérapie, contrôlées, randomisées et en double insu font cruellement défaut dans l'évaluation des traitements prophylactiques. D'un point de vue pratique et en l'absence pour le moment de suffisamment de données, certains auteurs préconisent, par exemple, de poursuivre un traitement prophylactique par sels de lithium tout au long de l'adolescence et pendant les premières années de la vie d'adulte [31,32]. Cependant, la compliance au traitement semble être mauvaise chez le sujet jeune [34]. Seuls 35 % des adolescents, qui ont été hospitalisés pour un épisode maniaque, sont

complets au traitement pendant les 12 mois suivant leur hospitalisation [35]. Une autre étude montre une compliance de 53 % pour le traitement thymorégulateur et de 56 % pour le traitement par antipsychotique atypique chez 32 adolescents [36].

### 3. Tolérance

En ce qui concerne la tolérance des sels de lithium chez les sujets jeunes, il n'existe que peu d'études. La demi-vie d'élimination du lithium est diminuée chez les enfants et la clairance rénale totale augmentée [37]. Certains auteurs suggèrent qu'un traitement curatif ou prophylactique par sels de lithium peut être administré chez les adolescents et les enfants avec les mêmes précautions médicales que celles préconisées chez le sujet adulte [38]. Une étude met cependant en évidence des effets secondaires non négligeables, tels qu'énurésie, asthénie et ataxie, chez des enfants de moins de 13 ans traités avec de faibles doses de lithium pour agressivité [39]. Les effets secondaires d'origine neurologique seraient plus fréquents chez les jeunes enfants [40]. Par ailleurs, prise de poids et acné sont des effets secondaires particulièrement gênants à l'adolescence. Enfin, le lithium étant tératogène, il est recommandé d'éviter sa prescription pendant la grossesse et d'être particulièrement vigilant, notamment lorsqu'une désinhibition sexuelle est présente.

Les effets secondaires des traitements anticonvulsivants sont plus étudiés chez les sujets jeunes, en raison de leur prescription dans le cadre des troubles épileptiques. Concernant la carbamazépine, en plus des effets indésirables toxiques sanguins et hépatiques similaires à ceux constatés chez l'adulte, les effets secondaires les plus fréquemment observés chez les enfants comprennent la somnolence, un défaut de coordination et des vertiges. Rappelons que chez la femme jeune en âge de procréer, la carbamazépine étant inducteur enzymatique, une contraception hormonale seule n'est pas suffisante. Signalons enfin que la Food and Drug Administration n'autorise pas la prescription de carbamazépine pour le traitement de troubles psychiatriques, quel que soit l'âge du sujet [41]. Les effets secondaires induits par le valproate de sodium chez les sujets jeunes comprennent nausées, vomissements, ataxie, tremblements, alopecie, augmentation de l'appétit avec prise de poids et toxicité hépatique potentiellement létale. Un syndrome métabolique associant obésité, hyperinsulinisme, ovaires polykystiques et hyperandrogénisme a été décrit, notamment chez les femmes jeunes [42] mais n'a pas été retrouvé dans d'autres études [43]. En cas de grossesse, une surveillance étroite est nécessaire, en raison des risques d'anomalies du développement du tube neural, notamment au cours du premier trimestre.

Par ailleurs, il semble que les associations médicamenteuses antipsychotiques atypiques et thymorégulateurs favorisent une prise de poids encore plus importante, selon les résultats d'une méta-analyse récente incluant 684 enfants et adolescents [44].

### 4. Conclusion

Dans la pratique courante, il semble que la prescription de psychotropes chez les adolescents souffrant de TB ait largement augmenté aux États-Unis [45]. Des associations

médicamenteuses sont très fréquentes [46] et avec souvent des molécules qui n'ont pas fait preuve de leur efficacité chez le sujet jeune, voire même chez l'adulte ! Selon une étude américaine, au moins trois psychotropes différents sont prescrits chez les sujets jeunes présentant des TB [47]. L'efficacité thérapeutique de ces associations reste pourtant très insuffisamment étudiée. De manière plus détaillée, le traitement pendant le suivi d'un an d'une cohorte de 71 adolescents souffrant d'un TB de type I comprenait au moins un thymorégulateur pour 59 % d'entre eux (dont sels de lithium pour 95 %), un neuroleptique atypique pour 66 %, un antidépresseur pour 24 % et un psychostimulant pour 27 % d'entre eux, selon une étude américaine [35]. En revanche, en France, il n'y a pas cette même inflation de prescription [16]. Selon des données colligées par la MGEN, il n'y a pas d'augmentation de la prévalence de prescriptions de psychotropes entre 2003 et 2005 en France [48]. Le traitement pharmacologique lors d'un premier épisode maniaque ou mixte sévère d'un échantillon de patients adolescents français hospitalisés entre 1993 et 2004 met en évidence également la fréquence des associations de molécules dans plus de 80 % des cas (avec au moins un thymorégulateur dans 82 % des cas, un antipsychotique classique dans 86 % des cas et un antipsychotique atypique dans 24 % des cas) [49]. En ce qui concerne le choix du traitement, les sels de lithium sont plus fréquemment prescrits lorsque des signes psychotiques font partie du tableau clinique.

Ces pratiques et constatations peuvent désormais s'étayer sur des études récentes avec une méthodologie plus rigoureuse qui ont permis d'évaluer l'efficacité de certains traitements médicamenteux dans les TB chez le sujet jeune (antipsychotiques atypiques surtout et thymorégulateurs) (cf. article correspondant pour antipsychotiques). Plus les critères d'inclusion sont stricts, meilleurs sont les résultats en termes d'efficacité thérapeutique. Cependant, les études avec thymorégulateurs en monothérapie, contrôlées randomisées, en double insu restent très rares dans cette indication. Il paraît indispensable que davantage d'études soient réalisées.

Par ailleurs, dans le contexte actuel de controverses autour du TB chez l'enfant prépubère, il s'agit de rester très prudent concernant les prescriptions médicamenteuses dans cette tranche d'âge. Aujourd'hui, la distinction des différents phénotypes de TB permet d'éviter une confusion entre TB de type I de l'adolescent et TDD ou SMD de l'enfant. Cela permettra peut être de mettre un frein à l'inflation du diagnostic de TB chez l'enfant et à des prescriptions médicamenteuses chez des enfants de plus en plus jeunes, chez lesquels sont insuffisamment connus risques et effets secondaires (notamment pour le lithium). Chez l'adolescent, dans le cadre du TB de type I, les traitements pharmacologiques que nous venons de décrire prennent légitimement toute leur place, sans oublier évidemment les traitements psychothérapeutiques et les mesures psychosociales.

### Déclarations d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt en relation avec cet article.

### Références

- [1] Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(4):454–63.
- [2] Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):709–17.
- [3] Carlson GA. Early onset bipolar disorder: clinical and research considerations. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2005;34(2):333–43.
- [4] Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(9):1032–9.
- [5] Healy D. The latest mania: selling bipolar disorder. *PLoS Med* 2006;3(4):e185.
- [6] Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):430–7.
- [7] Dickstein DP, Towbin KE, Van Der Veen JW, Rich BA, Brotman MA, Knopf L, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19(1):61–73.
- [8] Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Toni C, Bertini N, et al. Developmental differences according to age at onset in juvenile bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(6):679–85.
- [9] Waxmonsky J, Pelham WE, Gnagy E, Cummings MR, O'Connor B, Majumdar A, et al. The efficacy and tolerability of methylphenidate and behavior modification in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18(6):573–88.
- [10] Brotman MA, Kassem L, Reising MM, Guyer AE, Dickstein DP, Rich BA, et al. Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry* 2007;164(8):1238–41.
- [11] Stringaris A, Cohen P, Pine DS, Leibenluft E. Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study. *Am J Psychiatry* 2009;166(9):1048–54.
- [12] Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(3):213–35.
- [13] McClellan J. Commentary: treatment guidelines for child and adolescent bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(3):236–9.
- [14] Consoli A, Deniau E, Huynh C, Purper D, Cohen D. Treatments in child and adolescent bipolar disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(3):187–98.
- [15] Consoli A, Bouzamondo A, Guile JM, Lechat P, Cohen D. Comorbidity with ADHD decreases response to pharmacotherapy in children and adolescents with acute mania: evidence from a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2007;52(5):323–8.
- [16] Marcelli D, Cohen D. *Enfance et psychopathologie*. Paris: Masson; 2009.
- [17] Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(2):171–8.
- [18] Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43(8):984–93.
- [19] Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(5):519–32.
- [20] 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(3):305–13.
- [21] Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, et al. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12(6):593–605.

- [22] Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(10):1216–23.
- [23] Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163(7):1179–86.
- [24] Tramontina S, Zeni CP, Ketzner CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(5):756–64.
- [25] Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007;164(10):1547–56.
- [26] Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(10):1441–51.
- [27] DelBello MP, Chang K, Welje JA, Adler CM, Rana M, Howe M, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009;11(5):483–93.
- [28] Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009;11(7):687–700.
- [29] Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(5):409–17.
- [30] Henry CA, Zamvil LS, Lam C, Rosenquist KJ, Ghaemi SN. Long-term outcome with divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13(4):523–9.
- [31] Strober M, Morrell W, Lampert C, Burroughs J. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: a naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1990;147(4):457–61.
- [32] Strober M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, Bower S, Lampert C, DeAntonio M. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(6):724–31.
- [33] Dailey LF, Townsend SW, Dysken MW, Kuskowski MA. Recidivism in medication-noncompliant serious juvenile offenders with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(4):477–84.
- [34] Drotar D, Greenley RN, Demeter CA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Calabrese JR, et al. Adherence to pharmacological treatment for juvenile bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(7):831–9.
- [35] DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007;164(4):582–90.
- [36] Patel NC, DelBello MP, Keck Jr PE, Strakowski SM. Ethnic differences in maintenance antipsychotic prescription among adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(6):938–46.
- [37] Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, White MA, Biesecker KA, Cooper TB. The lithium test dose prediction method in aggressive children. *Psychopharmacol Bull* 1995;31(2):379–82.
- [38] Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(9):1168–76.
- [39] Silva RR, Campbell M, Golden RR, Small AM, Pataki CS, Rosenberg CR. Side effects associated with lithium and placebo administration in aggressive children. *Psychopharmacol Bull* 1992;28(3):319–26.
- [40] Hagino OR, Weller EB, Weller RA, Washing D, Fristad MA, Kontras SB. Untoward effects of lithium treatment in children aged four through six years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(12):1584–90.
- [41] Ryan ND, Bhatara VS, Perel JM. Mood stabilizers in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(5):529–36.
- [42] Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329(19):1383–8.
- [43] Kowatch RA, DelBello MP. Pharmacotherapy of children and adolescents with bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28(2):385–97.
- [44] Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(6):687–700.
- [45] Kowatch RA, DelBello MP. The use of mood stabilizers and atypical antipsychotics in children and adolescents with bipolar disorders. *CNS Spectr* 2003;8(4):273–80.
- [46] Kowatch RA, Sethuraman G, Hume JH, Kromelis M, Weinberg WA. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53(11):978–84.
- [47] Bhangoo RK, Lowe CH, Myers FS, Treland J, Curran J, Towbin KE, et al. Medication use in children and adolescents treated in the community for bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13(4):515–22.
- [48] Sevilla-Dedieu C, Kovess-Masfety V. Psychotropic medication use in children and adolescents: a study from France. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18(3):281–9.
- [49] Consoli A, Brunelle J, Bodeau N, Perisse D, Deniau E, Guile JM, et al. Medication use in adolescents treated in a French psychiatric setting for acute manic or mixed episode. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(3):231–8.