

Reçu le :
 25 avril 2013
 Accepté le :
 21 octobre 2014
 Disponible en ligne
 4 novembre 2014



Améliorer la surveillance de la tolérance pédiatrique des antipsychotiques en France

Improve safety monitoring of antipsychotics in the French pediatric population

M.-L. Menard^{a,*}, F. Askenazy^a, P. Auby^b, O. Bonnot^c, D. Cohen^d

^a Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France

^b Département recherche clinique internationale pédiatrique de Lundbeck, participation indépendante du laboratoire, 37-45, quai du Président-Roosevelt, 92445 Issy-les-Moulineaux, France

^c Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU de Nantes, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes, France

^d Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris XIII, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Summary

In France, as in the rest of the world, the prescription of second generation antipsychotics is on the rise in the pediatric population. At the same time, the use of first generation antipsychotics continues, although it is declining in France as in other countries. In France, we lack data on the pediatric population to ensure a safe prescription, unlike other countries such as Canada and the United States. This is disturbing when many adverse events, potentially serious for young patients' health (neuromuscular complications, risk factors, cardiovascular problems) are beginning to be identified. This article reports the current French and international knowledge on antipsychotics in the pediatric population. It appears that data in the French population are nearly nonexistent and that the methodological tools used are not always relevant (population already exposed to psychotropic drugs, short studies, debatable rating scale and somatic parameters). Within this context, a safety monitoring procedure for the naive pediatric population treated with antipsychotics was developed (ETAPE study) to determine the incidence of adverse events appearing with these drugs. Safety monitoring during the 12-month study period will include clinical assessments and laboratory testing. These assessments will be performed before treatment and at 1, 3, 6, 9, and 12 months after the introduction of the antipsychotic drug. This study received funding from the National Security Agency of Medicines (ANSM 2012 No. 40). The results should contribute to

Résumé

En France, comme dans le reste du monde, la prescription d'antipsychotiques de seconde génération (ASG) tend à augmenter chez l'enfant et l'adolescent. Parallèlement, l'utilisation des antipsychotiques de première génération perdure bien qu'elle soit en diminution. Nous manquons en France de données documentées chez l'enfant pour aboutir à une prescription sécurisée contrairement à d'autres pays comme le Canada et les États-Unis. Cela pose problème alors que des événements indésirables nombreux et potentiellement graves (complications neuromusculaires, facteurs de risques cardiovasculaires) commencent à être répertoriés. Cet article fait l'état des connaissances sur les ASG utilisés chez l'enfant. Les données françaises sont quasiment inexistantes et les outils méthodologiques utilisés ne sont pas toujours pertinents (population déjà exposée à un antipsychotique, temps d'exposition court, échelle d'évaluation et paramètres somatiques discutables). Nous avons élaboré, dans le cadre d'un appel à projets 2012 de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits dérivés, un calendrier de surveillance optimisé pour l'enfant naïf afin de mieux connaître l'incidence des événements indésirables (EI) apparaissant sous antipsychotique, l'objectif final étant d'améliorer la qualité de la prescription chez l'enfant ainsi que la prise en charge des EI. Il paraît nécessaire de sensibiliser le corps médical (pédiatres, médecins traitants, psychiatres, pédopsychiatres) chargé de la santé des

* Auteur correspondant.

e-mail : ml.menard@pediatrie-chulnval-nice.fr (M.-L. Menard).

educating all practitioners (general physicians, pediatricians, psychiatrists, child psychiatrists) on adverse events, helping practitioners with prescribing decisions, reinforcing the French system of monitoring adverse events caused by atypical antipsychotic drugs, and developing recommendations to improve the safety of atypical antipsychotic drugs in child psychiatry.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Depuis ces dix dernières années, on constate une augmentation des prescriptions d'antipsychotique de seconde génération (ASG) au niveau mondial. Ils occupent une place importante dans la prise en charge pédiatrique des troubles psychiatriques et comportementaux [1–5]. Ce phénomène est expliqué par une efficacité des ASG comparable à celle obtenue sous antipsychotiques de première génération (APG) avec une meilleure tolérance au niveau du système extrapyramidal [6]. De plus, depuis la loi européenne de 2007, l'Agence européenne du médicament (EMA) favorise les plans d'investigation pédiatriques des entreprises et facilite l'octroi d'autorisations de mise sur le marché (AMM) de psychotropes utilisés chez les adultes [7]. En France, deux ASG bénéficient aujourd'hui d'une extension d'AMM pédiatrique : la rispéridone pour les troubles graves du comportement dans le retard mental et les syndromes autistiques à partir de 5 ans et l'aripirazole pour la schizophrénie à partir de 15 ans et récemment à partir de 13 ans pour les épisodes maniaques ou mixtes associés aux troubles bipolaires de type I. Une étude prospective menée dans un centre pédiatrique hospitalo-universitaire français en 2009 situait la fréquence de prescription des antipsychotiques hors-AMM à 69 % [8], alors que la moyenne en pédiatrie d'après l'EMA est à 50 %.

Cet article a pour but de sensibiliser les praticiens de terrain à ce problème et de porter à leur connaissance les modalités pratiques de surveillance de la prescription d'antipsychotiques telles qu'elles ont été validées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits dérivés (ANSM) par la description du protocole d'une étude naturaliste multicentrique en population pédiatrique naïve, et cela avant que les résultats ne soient accessibles après la dernière inclusion (prévue en décembre 2014).

2. Données actuelles

2.1. Vulnérabilité de la population pédiatrique

La littérature montre que les enfants sont plus vulnérables sous ASG que les adultes avec des événements indésirables (EI) métaboliques (prise de poids, diabète, dyslipidémie), neuromusculaires et hormonaux (hyper ou hypoprolactinémie, déficit en vitamine D) [9–12]. Une étude rétrospective américaine a étudié plus de 4 millions de prescriptions d'olanzapine faites

enfants et des adolescents à la tolérance des antipsychotiques afin que leur prescription ne soit pas banalisée.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

entre 1996 et 2000 chez 24 000 enfants (de moins de 9 ans) et 23 400 adolescents (de 10 à 19 ans) comparativement à des adultes (de plus de 20 ans) [13]. Cette étude a rapporté chez l'enfant un risque relatif 4 à 5 fois plus important de sédation, de prise de poids, de dystonie et de dyskinésie tardive que chez l'adulte. Chez l'adolescent, un risque relatif 2 fois plus important pour la sédation et 3 fois pour la prise de poids avait été observé par rapport à l'adulte.

En mars 2010, l'ANSM a établi un calendrier de suivi cardiométabolique pour les adultes sous psychotropes [14] mais, de façon surprenante, rien n'a encore été élaboré pour l'enfant.

2.2. EI identifiés

Les données récentes de la littérature française et internationale ont mis en évidence de nombreux EI chez l'enfant sous ASG notamment neuromusculaires comme la douleur musculaire [15], le syndrome parkinsonien [16], l'akathisie [17], les dystonies aiguës et tardives [18,19], le syndrome malin [20], la catatonie [21]. Les ASG induisent également des désordres métaboliques, une prise de poids, une résistance à l'insuline [22–26] qui contribuent à des complications cardiovasculaires et une forte morbidité [27]. La somnolence et la sédation sont très importantes à considérer chez l'enfant et l'adolescent [28] car elles réduisent les capacités scolaires. Des désordres hormonaux ont aussi été décrits : une revue récente de la littérature publiée entre 1965 et 2008, a conclu que tous les antipsychotiques conduisaient à une augmentation du taux de prolactine entre 4 à 8 semaines. Risperidone, olanzapine et ziprasidone sont les plus pourvoyeurs de manifestations cliniques avec menstruations irrégulières, aménorrhée, gynécomastie, galactorrhée [29]. Une étude observationnelle chez 50 enfants d'âge moyen de 13 ans, exposés 22 mois à un ASG a souligné les conséquences à long terme dont l'ostéoporose et la baisse de fertilité [30]. D'autres équipes ont soulevé le risque d'ostéoporose chez l'enfant, lié à un déficit en 25-hydroxy-vitamine D sous psychotropes [31]. Une méta-analyse de 41 études a mis en évidence des profils d'effets secondaires différents selon les ASG [32]. Ainsi, la prise de poids est plus marquée sous olanzapine que sous rispéridone et aripirazole, les augmentations du taux de cholestérol et de triglycérides plasmatiques sont significativement plus importantes sous olanzapine (tableau I). Parmi ces 18 travaux référencés : 12 sont issus d'équipes américaines, 5 d'équipes européennes [22,23,29,31,32] et un d'une équipe canadienne [27].

Tableau I**Résumé des principaux effets secondaires rapportés avec des antipsychotiques atypiques dans des essais contrôlés chez l'enfant et l'adolescent.**

	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Quétiapine	Risperidone	Ziprasidone
↗ Poids	+	++++	++++	+++	++	+/-
↗ Glycémie	+/-	?	+	+/-	++	o
↗ Cholestérolémie	o	?	+++	++++	o	o
↗ Triglycérides	o	+++	++++	++++	+/-	o
Hyperprolactinémie	o	?	+++	+/-	++++	++
Sédation	++	++++	++	+	++	++
Syndrome extrapyramidal	+	o ?	++	+/-	+	++++
Allongement de l'intervalle QT	+/-	+/-	+	++	++	+++

Modifié d'après Cohen et al. [32] et Leung et al. [27].

2.3. Insuffisance de la surveillance clinique et biologique

Les données de la littérature font apparaître un manque de surveillance systématisée dans cette population particulièrement vulnérable. Par exemple, la surveillance métabolique est réalisée environ 2 fois moins souvent que chez l'adulte [33]. Plusieurs auteurs ont souligné la nécessité d'une surveillance systématisée adaptée au risque d'EI [34,35]. Récemment, la *Canadian alliance for monitoring effectiveness and safety of Antipsychotics in children* (CAMESA) a publié des recommandations de surveillance pour les enfants et les adolescents traités par ASG à partir d'une méta-analyse d'après des études menées de 1996 à 2010 [36,37]. En Australie du Sud, le réseau *Women's and children's health network* a élaboré une conduite à tenir basée sur des preuves visant à guider les professionnels de santé dans la surveillance des antipsychotiques prescrits chez les enfants et les adolescents (<http://www.wch.sa.gov.au/services/az/other/pharmacy/antipsychotic.html>). En France, nous ne disposons pas de recommandations pour la surveillance de la tolérance, ni pour la conduite à tenir en cas d'EI chez l'enfant. De telles données seraient pourtant nécessaires car comme l'a souligné l'EMA, la validité externe des résultats est obtenue lorsque ces derniers sont généralisables à l'ensemble de la population d'un pays, c'est-à-dire ici, en fonction du type de pratiques et de la patientèle.

3. Outils méthodologiques utilisés

3.1. Études françaises

Peu d'équipes françaises ont publié dans ce domaine. À notre connaissance, il n'existe que deux équipes ayant récemment rapporté des EI apparus sous ASG comme les troubles métaboliques [38] et le déficit en vitamine D [31].

3.2. Indicateurs mal choisis

Il apparaît que les paramètres utilisés dans la littérature pédiatrique pour évaluer les EI sont peu adaptés. Goeb et al. ont souligné l'insuffisance et le manque de qualité de

la surveillance métabolique. Ils ont préconisé le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), des percentiles et des Z-scores de l'IMC. L'IMC ajusté pour l'âge et le sexe (Z-scores) est indispensable du fait de la croissance en poids et taille normale à cet âge et est plus adapté pour rendre compte du gain de corpulence [38].

Pour l'évaluation de la plupart des EI neuromusculaires, il est fait usage d'échelles non validées chez l'enfant à défaut d'outils adaptés. Pour la catatonie, qui est un EI sévère, peu d'études ont utilisé des critères diagnostiques validés et sensibles comme l'échelle Bush Francis Rating Scale [39] qui a été traduite en français [40]. Cette échelle, du fait de sa grande sensibilité, génère un risque de faux positif [41,42]. Par ailleurs, la plupart des études (en particulier américaines) ont porté sur des populations déjà exposées à un antipsychotique. De ce fait, l'incidence des EI sous ASG chez l'enfant naif est très peu documentée. À notre connaissance, seulement quelques articles récents ont apporté des données concernant cette population naïve centrées sur les risques métaboliques [25,38,43]. Pour tous les auteurs, les variations significatives du poids, de l'IMC, des paramètres métaboliques font préconiser une surveillance au moins pendant les 6 premiers mois de traitement.

3.3. Durée de suivi trop courte

La majorité des données sur la tolérance des ASG a été recueillie après un temps d'exposition court (entre 8 et 12 semaines), ce qui pourrait être responsable d'une sous-estimation de l'apparition des EI [44-46]. La pratique montre que les prescriptions sont souvent fractionnées en fonction des rechutes, n'aboutissant que dans un second temps à une prescription plus longue. Ceci est à prendre en compte dans l'élaboration des protocoles d'études ainsi que dans la pratique courante. Les risques encourus à moyen et long terme sont encore mal connus et pourtant les désordres psychiatriques qui motivent la prescription d'antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent sont des troubles chroniques.

4. Proposition d'un suivi optimisé pour l'enfant naïf

L'étude ETAPE (étude de la tolérance des antipsychotiques chez l'enfant) a débuté en avril 2013 (NCT02007928). Elle doit s'étendre sur trois ans. Elle est financée, à hauteur de 800 000 euros par l'ANSM et des produits dérivés. Les objectifs attendus de cette étude sont ambitieux :

- améliorer la qualité du soin par l'équilibre de la balance bénéfice/risque ;
- améliorer la connaissance des EI sous prescription d'antipsychotique apparaissant chez l'enfant et l'adolescent ;
- mesurer les enjeux en termes de santé publique ;
- sensibiliser tous les praticiens au contact de cette population (médecins généralistes, pédiatres, psychiatres, pédopsychiatres) ;
- contribuer à l'élaboration de recommandations sur la prescription et la surveillance des antipsychotiques chez l'enfant.

L'originalité de cette étude réside dans l'inclusion d'une population pédiatrique naïve de 6 à 18 ans et dans l'importance du nombre estimé d'inclusions ($n = 340$). Les spécificités de la pratique de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent en France (peu de prescriptions médicamenteuses en première intention) devraient favoriser la constitution d'une large cohorte de patients naïfs. Le choix d'une population naïve a été déterminé par le manque de données de la littérature sur cette population, pour limiter les biais dus à l'exposition antérieure à d'autres antipsychotiques (de seconde ou de première génération) et ainsi mieux apprécier la tolérance de ces molécules. Il s'agit d'une étude naturaliste qui ne vise pas à évaluer les modes de pratiques de prescription mais seulement à en estimer la sécurité. Treize centres français (Nice, Antibes, Cannes, Toulouse, trois sites à Lyon, Nantes, Gentilly, Paris, Poitiers, Nancy, Limoges) et un centre monégasque ont accepté d'en être investigateurs formant un des plus importants consortium de la discipline. Le suivi prévu est de 12 mois pour chaque patient inclus. Cette durée a été

Tableau II
Calendrier de suivi thérapeutique.

	jo : introduction de l'antipsychotique		1 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Visites	Sélection	V1 Inclusion	V2	V3	V4	V5	V6
Critères d'inclusion/non-inclusion	+						
Consentement éclairé	+						
Âge (ans/mois)		+					
Sexe		+					
Poids (Kg)		+		+	+	+	+
Taille (cm)		+		+	+	+	+
Indice de masse corporelle (kg/m^2)		+		+	+	+	+
Périmètre abdominal (cm)		+		+	+	+	+
Tension artérielle (mm/Hg)		+	+	+	+	+	+
Température (°C)		+	+	+	+	+	+
Stade de Tanner		+			+		+
NFS-Pq		+	+	+	+	+	+
Transaminases (UI/L)		+	+	+	+	+	+
CPK (UI/L)			+	+	+	+	+
Prolactine (ng/mL)		+		+	+		+
Insulinémie		+		+	+		+
Glycémie (mmol/L)		+		+	+		+
HOMA		+		+	+		+
Triglycérides (mmol/L)		+		+	+	+	+
Cholestérol (total, HDL, LDL)		+		+	+	+	+
25-OH-vitamine D (ng/mL)		+		+			+
ECG		+			+		+
CGI-S		+		+	+	+	+
AIMS		+	+	+	+	+	+
BARS		+	+	+	+	+	+
SAS		+	+	+	+	+	+
BFCRS		+	+	+	+	+	+
PAERS		+	+	+	+	+	+
Kiddie-SADS		+					

NFS : numération formule sanguine ; ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament ; CPK : créatine phosphokinase ; HOMA : homeostasis model assessment of insulin resistance ; ECG : électrocardiogramme ; CGI-S : clinical global impressions-severity ; AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale ; BARS : échelle d'akathisie de Barnes ; SAS : Simpson et Angus Scale ; BFCRS : Bush Francis Catatonia Rating Scale ; PAERS : Pediatric Adverse Event Rating Scale ; Kiddie-SADS : schedule for affection disorders and schizophrenia for school age children.

déterminée en mettant en balance l'intérêt scientifique (la plupart des études se limitent à 12 semaines de suivi alors que certaines manifestations cliniques sont plus longues à apparaître comme les troubles métaboliques et les désordres hormonaux) et la faisabilité, la population pédiatrique étant plus volatile permet en effet rarement une continuité des soins avec le même praticien au-delà d'un an. Le suivi comprend 6 visites (à l'inclusion puis à 1, 3, 6, 9 et 12 mois) et débute au moment de l'introduction de l'antipsychotique (*tableau II*). Le rythme des visites a été établi en fonction des propositions de la CAMESA [36,37] et de l'ANSM [14]. L'échelle Kiddie-SADS (*schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children*) est utilisée pour établir le diagnostic d'après les critères DSM (*diagnostic and statistical manual of mental disorders*). Une recherche exhaustive des EI est faite par l'échelle Pediatric Adverse Event Rating Scale [47]. Il s'agit d'une échelle conçue pour systématiser de façon rigoureuse l'identification des EI apparaissant chez des enfants traités par psychotrope dans des études cliniques par le réseau CAPTN (*child and adolescent psychiatry trials network*) [48]. La tolérance neuromusculaire est évaluée par les échelles cliniques suivantes : Abnormal Involuntary Movement Scale, Échelle d'akathisie de Barnes, Simpson et Angus Scale, Bush Francis Catatonia Rating Scale. Plusieurs paramètres somatiques sont surveillés (poids, taille, IMC, périmètre abdominal, tension artérielle, température, stade pubertaire de Tanner) en lien direct avec les EI repérés par les données de la littérature. Un bilan biologique accompagne chaque visite à la recherche de désordres hématologiques, hormonaux et métaboliques. Un électrocardiogramme est réalisé à l'inclusion, à 6 et 12 mois [49,50].

5. Conclusion

Les données actuelles de la littérature française concernant la tolérance des antipsychotiques chez l'enfant sont insuffisantes pour élaborer un cadre fiable de recommandations. Cependant, la littérature montre clairement un nombre important d'EI sans que ces résultats n'aient de retentissement sur la pratique. En France, il n'existe pas de recommandation ; seules deux AMM ont été obtenues pour la rispéridone et l'aripiprazole. Ceci conduit à des modes de prescription chez l'enfant très hétérogènes (prescripteurs-dépendants). Chaque prescripteur établit son propre mode de prescription d'après son expérience clinique et ses lectures. Cependant, l'usage des ASG n'est pas sans conséquence chez l'enfant, par nature plus vulnérable. Nous pensons qu'il est indispensable de poursuivre les recherches en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, en ciblant sur une population naïve. L'importance probable des EI sur ce terrain, ainsi que la faiblesse reconnue de la surveillance actuelle, nous incitent à proposer un calendrier de surveillance, afin de mieux connaître l'incidence des EI chez l'enfant exposé aux ASG pour la première fois. Les résultats de notre étude devraient contribuer à l'élaboration

de recommandations permettant, d'une part, de sensibiliser tous les praticiens au contact des enfants (médecins généralistes, pédiatres, psychiatres, pédopsychiatres) et, d'autre part, d'aider à la prescription et à la surveillance des enfants sous antipsychotiques.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Rani FA, Murray ML, Byrne PJ, et al. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2008;121:1002–9.
- [2] Kalverdijk LJ, Tobi H, Van den Berg PB, et al. Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv* 2008;59:554–60.
- [3] Zito JM, Safer DJ, de Jong Van den Berg L, et al. Child and adolescent psychiatry and mental health. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;26:1–8.
- [4] Aparasu RR, Bhatara V. Patterns and determinants of antipsychotic prescribing in children and adolescents 2003–2004. *Curr Med Res Opin* 2007;23:49–56.
- [5] Cooper WO, Arbogast PG, Dring H, et al. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr* 2006;6:79–83.
- [6] Olfson M, Blanco C, Moreno C. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:679–85.
- [7] Auby P. Nouveaux enjeux de la recherche clinique en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2012;60:62–8.
- [8] Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, et al. Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective. *Arch Pediatr* 2009;16:1252–60.
- [9] Arango C, Robles O, Parellada M. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:418–28.
- [10] Vitiello B, Correll C, Zwieter-Boot B, et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:629–35.
- [11] Correll CU. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry* 2008;20:195–201.
- [12] Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:771–91.
- [13] Woods SW, Martin A, Spector SG, et al. Effects of development on olanzapine associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1439–46.
- [14] HAS. Suivi cardiométabolique des patients traités par antipsychotiques. *Afssaps*; 2010.
- [15] Sikich L, Hamer RM, Bashford RA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8 week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:133–45.

- [16] Lindsey RL, Kaplan D, Koliatsos V, et al. Aripiprazole and extrapyramidal symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1268–9.
- [17] Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, et al. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:593–600.
- [18] Kumra S, Jacobsen L, Lenane M, et al. Case series: spectrum of neuroleptic-induced movement disorders and extrapyramidal side effects in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:221–7.
- [19] Correll CU, Kane JM. One year incidence rates of tardive dyskinesia in children and adolescents treated with second generation antipsychotics: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:647–55.
- [20] Rais A, Kimmel S, Shrestha N, et al. Atypical neuroleptic malignant syndrome in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:215–20.
- [21] Groff K, Coffey B. Psychosis or atypical neuroleptic malignant syndrome in an adolescent? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:529–32.
- [22] De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo-controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26:144–58.
- [23] Bonnot O, Inaoui R, Lloret Linares C, et al. Principes de surveillances des effets métaboliques, de l'hyperprolactinémie et du rythme cardiaque pour les antipsychotiques atypiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2010;58:431–8.
- [24] Calarge CA, Acion L, Kuperman S, et al. Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:101–9.
- [25] Correll CU, Manu P, Olshansky V, et al. Cardiometabolic risk of second generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;28:1765–73.
- [26] Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akthar M, et al. Body Mass Indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:303–11.
- [27] Leung JY, Ban AM, Procyshyn RM, et al. Cardiovascular side effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther* 2012;135:113–22.
- [28] Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008;69:26–36.
- [29] Roke Y, Van Harten PN, Boot AM, et al. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:403–14.
- [30] Staller J. The effect of long-term antipsychotic treatment on prolactin. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:317–26.
- [31] Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viard M, et al. Children and adolescents with severe mental illness need vitamin D supplementation regardless of disease or treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:157–61.
- [32] Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, et al. Adverse effects of second generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:309–16.
- [33] Morrato E, Nicol GE, Maahs D, et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:344–51.
- [34] Correll CU, Penzner JB, Parikh UH. Recognizing and monitoring adverse events of second generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15:177–206.
- [35] Fleischhacker WW, Widschwendter CG. Treatment of schizophrenia patients: comparing new-generation antipsychotics to each other. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:128–34.
- [36] Ho J, Pangiotopoulos C, McCrindle B, et al. Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotic use in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:3.
- [37] Pringsheim T, Pangiotopoulos C, Davidson J, et al. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:3.
- [38] Goeb JL, Marco S, Duhamel A, et al. Effets secondaires métaboliques de la risperidone dans les schizophrénies à début précoce. *Encephale* 2010;36:242–52.
- [39] Bush G, Fink M, Petrides G, et al. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:129–36.
- [40] Cohen D, Nicolas JD, Flament MF, et al. Clinical relevance of chronic catatonic schizophrenia in children and adolescents: evidence from a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2005;76:301–8.
- [41] Menard ML, Yagoubi F, Drici M, et al. Suivi thérapeutique d'un adolescent de 16 ans souffrant de schizophrénie précoce avec symptômes catatoniques. *Encephale* 2013;39(Suppl 1):29–35.
- [42] Askénazy F, Dor E, Benoit M, et al. Catatonie chez une adolescente de 14 ans : traitement par clorazépam et carbamazépine et évolution à dix ans. *Encephale* 2010;36:46–53.
- [43] Merchán-Naranjo J, Tapia C, Bailón C, et al. Secondary effects of antipsychotic treatment in naïve or quasi-naïve children and adolescents: design of a follow-up protocol and baseline results. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2012;5:217–28.
- [44] Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougall C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry* 2009;48:60–70.
- [45] 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.
- [46] Findling RL. Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl 4):9–14.
- [47] March J, Silva S, Petrycki S, et al. Fluoxétine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. Treatment for Adolescent with Depression Study (TADS). Randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:807–20.
- [48] Shapiro M, Silva SG, Compton S, et al. The child and adolescent psychiatry trials network (CAPTN). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:515–8.
- [49] Menard ML, Askénazy F. Évaluation de l'incidence des événements indésirables sous antipsychotique en population pédiatrique naïve (Étude ETAPE : Étude de la Tolérance des AntiPsychotiques chez l'Enfant). *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2013;61:131–2.
- [50] Menard ML, Askénazy F, Auby P, et al. Sécuriser la prescription des antipsychotiques en population pédiatrique : une étude multicentrique française en population naïve. *Encephale* 2013;39:313–4.