



HAL
open science

Évaluation de l'incidence des évènements indésirables sous traitement antipsychotique à partir d'une étude nationale multicentrique prospective en population pédiatrique naïve : étude ETAPE

Marie Line Menard

► **To cite this version:**

Marie Line Menard. Évaluation de l'incidence des évènements indésirables sous traitement antipsychotique à partir d'une étude nationale multicentrique prospective en population pédiatrique naïve : étude ETAPE. Médicaments. COMUE Université Côte d'Azur (2015 - 2019), 2018. Français. NNT : 2018AZUR4214 . tel-02426268

HAL Id: tel-02426268

<https://theses.hal.science/tel-02426268>

Submitted on 2 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT

Evaluation de l'incidence des évènements indésirables
sous traitement antipsychotique à partir
d'une étude nationale multicentrique prospective
en population pédiatrique naïve

Etude ETAPE

Marie-Line MENARD

Laboratoire COBTECK EA7276

**Présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en Sciences**
de l'Université Côte d'Azur

Dirigée par : Florence ASKENAZY
Soutenue le : 21 décembre 2018

Devant le jury, composé de :

Florence ASKENAZY, PUPH, CHU de Nice
Olivier BONNOT, PUPH, CHU de Nantes
David COHEN, PUPH, APHP, Pitié-Salpêtrière
Priscille GERARDIN, PUPH, CHU de Rouen
Philippe ROBERT, PUPH, ICP Nice
Céline VERSTUYFT, PUPH, APHP, Bicêtre

**Evaluation de l'incidence des événements indésirables sous traitement
antipsychotique à partir d'une étude nationale multicentrique
prospective en population pédiatrique naïve**

JURY :

Président du Jury

Phillipe ROBERT, PUPH, Directeur de l'Institut Claude Pompidou, Nice

Rapporteurs

Priscille GERARDIN, PUPH, Pôle Femme-Mère-Enfant - CHU Charles Nicolle Rouen

Céline VERSTUYFT, PUPH, Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et
Hormonologie, CHU Bicêtre

Examineur

BONNOT Olivier, PUPH, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU de Nantes

COHEN David, PUPH, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, APHP, GH
Pitié-Salpêtrière, Paris

RESUME

Evaluation de l'incidence des évènements indésirables sous traitement antipsychotique à partir d'une étude nationale multicentrique prospective en population pédiatrique naïve

Introduction : Dans la population pédiatrique, la prescription des antipsychotiques (AP) connaît une hausse majeure ces quinze dernières années malgré une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) française limitée à quelques molécules AP avec des indications réduites. Cela conduit à un taux de prescription hors AMM important avec des modalités de prescription dépendantes du prescripteur en l'absence de recommandations de prescription et de surveillance. De plus, la littérature relève un nombre inquiétant d'évènements indésirables (EI) associé à un manque de données sur les conséquences à moyen et long terme.

Méthode : L'étude ETAPE nationale, multicentrique, prospective a été financée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits dérivés. L'objectif principal était de déterminer le taux d'incidence des EI au cours d'un suivi de 12 mois chez des enfants et des adolescents de 6 à 18 ans exposés pour la première fois à un AP quel que soit le motif de la prescription. Le suivi proposé était de 12 mois avec 5 visites (à l'inclusion, puis à 3, 6, 9 et 12 mois). Une recherche exhaustive des EI a été réalisée à chaque visite grâce à la passation d'échelles cliniques, un examen physique et des bilans complémentaires.

Résultats : L'étude a débuté en Avril 2013, la période d'inclusion s'est étendue sur deux ans et le suivi s'est terminé en Avril 2016. Au total, 200 patients ont été inclus. Les données de 190 patients ont été analysées. L'âge moyen était de $12 \pm 2,99$ ans, avec une proportion de 75% de garçons. A l'inclusion, 91% des patients ont reçu un AP en monothérapie et 9% au moins deux psychotropes. Risperidone et aripiprazole étaient les AP les plus prescrits. Parmi les prescriptions d'AP, 20,5% répondaient à une AMM. Parmi les EI potentiellement attribuables à l'AP : 15,4% étaient neuromoteurs, 14,8% gastroentérologiques, 12,2% métaboliques et 11,8% étaient des symptômes généraux. Le taux d'incidence des EI était de 11,52 EI par personne-année (IC 95% [9,83 ; 13,20]). Chez les 108 patients avec un suivi complet de 12 mois, 52,7% des EI sont apparus au cours du premier trimestre d'exposition (représentés principalement par les EI généraux et hormonaux). Néanmoins, l'apparition des EI était observée pendant toute la durée du suivi. Parmi ces patients, 25,8 % ont présenté au moins un EI sévère ou extrêmement sévère. De plus, la présence des EI s'est révélée stable au cours des 12 mois.

Conclusion : Ce travail a contribué à mettre en évidence dans une population naïve pédiatrique nationale un fort taux d'incidence d'EI et un taux d'apparition et de présence des EI stable sur 12 mois. La présence d'EI sévères a touché un quart de la population ayant complété le suivi.

Perspectives : Sur un échantillon de 55 patients niçois nous chercherons l'impact du polymorphisme génétique des cytochromes dans le métabolisme des AP et sur l'apparition des EI. L'ensemble de ces travaux a pour objectif de contribuer à la mise en place de recommandations de prescription et de surveillance des paramètres cliniques, biologiques et électrocardiographiques lors de l'introduction d'un AP en population pédiatrique pour améliorer la balance bénéfice/risque.

Mots clés : antipsychotiques, effets secondaires, population pédiatrique

SUMMARY

Evaluation of the adverse events incidence on antipsychotic treatment from a prospective national multicenter study in naïve pediatric population

Background In France, as in the rest of the world, the off-label prescription of antipsychotics is on the rise in the pediatric population. In the literature, we noticed a significant lack of data on drug safety and adverse events in the naïve pediatric population treated by antipsychotic in the short as well as in the long term. In addition, studies independent of pharmaceutical laboratories are lacking.

Method ETAPE Study was a naturalistic prospective multicenter study conducted between April 2013 and May 2016. Type of AP, concomitant treatment, clinical evaluation and AEs were registered at inclusion and 3-, 6-, 9- and 12-months follow up. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02007928. The main objective was to determine the incidence rate of adverse events (AEs) in the antipsychotic-naïve pediatric population treated by antipsychotic (AP) during a 12-months.

Outcomes A total of 190 patients were analyzed. The mean age was 12 ± 2.99 years, with 75% being males. At baseline, 91% of patients received AP monotherapy and 9% received at least two psychotropic drugs. Risperidone and aripiprazole were the most frequently prescribed AP. 20.5% of prescriptions were in label. Among the AEs potentially attributable to AP, 15.4% were neuromotor, 14.8% gastroenterological, 12.2% metabolic and 11.8% general symptoms. The overall incidence rate was 11.52 AE per person-years (IC 95% [9.83; 13.20]). In patients completing completed FU (n=108), 52.7% of AEs appeared during the first 3 months, but onset of AE was noted during the 12-months FU. 25.8 % of patients have been exposed to at least one severe or extreme severity AE. The persistence of AEs was stable during the 12-months FU.

Interpretation The high incidence rate of AEs, the severity and the persistence of AEs justify the necessity of clinical and biological follow-up of AEs during at least 12-months of AP treatment.

Keywords : antipsychotics, adverse events, pediatric population

REMERCIEMENTS

Aux rapporteurs, Madame le Professeur GERARDIN Priscille et Madame le Professeur VERSTUYFT Céline, pour avoir accepté d'expertiser ce travail. Soyez-en remerciées.

Au directeur de l'Ecole Doctorale, Monsieur LAMONERIE Thomas, pour son bon accueil et ses conseils tout au long du parcours universitaire.

Au directeur du laboratoire de recherche CoBTeck, Monsieur le Professeur ROBERT Philippe, pour l'intégration chaleureuse qu'il témoigne à chaque doctorant.

Au directeur de thèse, Madame le Professeur ASKENAZY Florence pour sa confiance et son enthousiasme intarissable pour la recherche.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur ROBERT Phillippe, qui m'honore de sa présence.

Monsieur le Professeur COHEN David et Monsieur le Professeur BONNOT Olivier pour leurs avis scientifiques et leurs encouragements amicaux pendant toutes ces années.

A l'équipe de la Direction de Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Nice, pour sa participation active depuis la conception du projet ETAPE.

Au Docteur THÜMMLER Susanne et Madame MARIA Fanny pour leur engagement et leur travail rigoureux dans ce projet. Avec toute ma reconnaissance.

A tous les membres du groupe ETAPE, des unités de soins du SUPEA et des autres intersecteurs de pédopsychiatrie, pour leur participation à l'étude et leurs marques de sympathie.

TABLE DES MATIERES

RESUME	3
TABLE DES MATIERES.....	6
ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	8
I. PREAMBULE	8
II. ETAT DE L'ART	9
III. PROBLEMATIQUE	17
TRAVAIL PRELIMINAIRE.....	19
I. APPORT DE LA LITTERATURE (Article – Annexe 1)	19
II. ETUDE PRELIMINAIRE (Article – Annexe 2)	21
ETUDE ETAPE-ANSM 2012	23
I. PROTOCOLE (Article n°1)	23
II. COMPLEMENT D'INFORMATIONS DU PROTOCOLE	26
III. RESULTATS	59
1. Déroulement	59
2. Résultats	63
DISCUSSION	82
PERSPECTIVES DE TRAVAIL	89
I. EVOLUTION DE L'IMC SOUS ANTIPSYCHOTIQUE	89
II. ANALYSE DU GENOTYPAGE CYP	91
CONCLUSION	95
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	98
ANNEXES	109

ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AP : Antipsychotique
APG : Antipsychotique de première génération
ARC : Agent de Recherche Clinique
ASG : Antipsychotique de Seconde Génération
BARS : Echelle d'akathisie de Barnes
BFCRS : Bush Francis Catatonia Rating Scale
BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale Expanded
CGAS : Children's Global Assessment Scale
CGI-S : Clinical Global Impression Scale
CPK : Créatine Phosphokinase
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRF : Case Report Form
DI : Déficit Intellectuel
DMO : Densité Minérale Osseuse
DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
ECG : Electrocardiogramme
EI : Evénement Indésirable
EIG : Evénement Indésirable grave
ESRS : Extrapiramidal Symptom Rating Scale
HOMA : Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HAQ : Helping Alliance Questionnaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
Kiddie-SADS : Schedule for Affection Disorders and Schizophrenia for School Age Children
MADRS : Échelle de Dépression de Montgomery et Asberg
MINI-Kid 2 : Mini International Neuropsychiatric Interview
NFS-Pq : Numération Formule Sanguine-Plaquettes
PAERS : Pediatric Adverse Event Rating Scale
PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale
QEWP : Questionnaire on Eating and Weight Patterns
SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAS : Echelle du syndrome parkinsonien de Simpson et Angus
SDS : Sheehan Disability Scale
SEP : Syndrome Extrapiramidal
TDAH : Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité
TI : Taux d'Incidence
TOP : Trouble Oppositionnel avec Provocation
TSA : Trouble de Spectre Autistique
WISC-IV : Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants – 4ème Edition
YMRS : Young Mania Rating Scale

INTRODUCTION

I. PREAMBULE

Les antipsychotiques (AP) sont largement utilisés en population pédiatrique française. Les évènements indésirables (EI) à court, moyen et long terme sont encore mal connus et identifiés. Il n'existe pas de cadre formel de sécurité d'emploi et de surveillance en France.

Dans ce contexte, nous avons élaboré et mis en place une étude (étude ETAPE) nationale, prospective, naturaliste et multicentrique en population pédiatrique financée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, AAP-2012, projet n°40-2012-004546-15) et enregistrée sur *clinicaltrials* (NCT02007928). Elle a concerné des jeunes âgés de 6 à 18 ans exposés pour la première fois à un antipsychotique de première génération (APG) ou de seconde génération. Le suivi a été de 12 mois.

Dans le cadre de ce travail de thèse de sciences, afin de situer nos travaux, nous débuterons notre mémoire sur une revue de la littérature et la présentation de notre étude préliminaire. Puis, nous décrirons le protocole et les objectifs de l'étude ETAPE pour ensuite décrire les principaux résultats obtenus (actuellement en cours de publication). Enfin, nous terminerons notre propos par nos perspectives de recherche.

II. ETAT DE L'ART

1. Un recours fréquent aux antipsychotiques en pédiatrie

Depuis ces quinze dernières années, dans l'ensemble du monde (Etats-Unis, Canada, Asie et Europe), il est constaté une augmentation préoccupante des taux de prescription des AP chez les enfants et les adolescents (Kalverdijk et al, 2017 ; Verdoux et al, 2015 ; Olfson et al, 2015 ; Ramachandran et al, 2016 ; Hsu et al, 2013 ; Schröder et al 2013 ; Harrison et al, 2012). Cette hausse varie selon les pays. Pour l'année 2014, le taux de prévalence (pour 1000 personnes) était de 19 à Taiwan et de 0,5 en Lituanie ; en France, il était de 1,38 [IC 95% ; 1,20-1,58] (Hálfðánarson et al, 2017).

D'une façon générale, les garçons sont plus exposés que les filles aux AP ; en 2014, la prévalence en France, pour les garçons était de 5,3 [IC 95% 4,7-5,8] contre 2,2 [IC 95% 1,9-2,6] pour les filles. Il en est de même pour la tranche d'âge 12-17 ans par rapport aux tranches inférieures (Hálfðánarson et al, 2017 ; Olfson et al, 2015 ; Kovess et al, 2015 ; Acquaviva et al, 2012).

De plus, la prescription d'AP est majoritairement représentée par celle des ASG ou AP atypiques, qui ont largement remplacé les APG. En France, Verdoux et al montrent qu'au cours de la période 2006-2013, les taux de prescriptions d'AP chez les personnes de 0 à 25 ans étaient stables avec un double phénomène, l'augmentation des prescriptions des ASG (de 2,7 à 3,4 pour 1000 personnes) et la diminution de celles des APG (de 3,1 à 2,6 pour 1000 personnes). Cela peut être expliqué par le fait qu'il n'existe pas de différence significative d'efficacité entre les différents ASG ; et entre les ASG et les APG, à l'exception de la clozapine dans la schizophrénie résistante (Fraguas et al, 2011). D'autre part, les ASG sont associés à un taux d'apparition de symptômes extrapyramidaux moindre que celui des APG (Carbon et al, 2015 ; Olfson et al, 2006).

2. Une prescription qui dépasse largement les indications

Globalement, en pratique courante pédopsychiatrique, les AP et en particulier les ASG, occupent une place centrale, chez les patients âgés de 6 à 17 ans, dans la prise en charge des troubles schizophréniques, des troubles du spectre autistique et/ou du retard mental, des comportements perturbateurs (trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), trouble oppositionnel avec provocation (TOP), trouble des conduites), des troubles bipolaires et de la dépression, et du syndrome de Gilles de la Tourette (Nesvåg et al 2018 ; Pagsberg et al 2017 ; Park et al, 2016 ; Cohen D, 2011 ; Zuddas et al, 2011 ; Rani et al, 2009-2008 ; Zito et al, 2008 ; Aparasu et Bhatara, 2007 ; Cooper et al, 2006).

Or, le tableau ci-dessous présente les indications validées en pédiatrie pour les principales molécules AP (Caccia et al, 2013) par la Food Drug Administration et l'Agence Européenne des Médicaments.

Tableau 1 : Indications diagnostiques validées des principales molécules AP

Molécules AP	Indications
Aripiprazole	Schizophrénie (13–17, FDA) Trouble bipolaire I (10–17, FDA ; >13 ans, EMA) Comportement agressif associé à l'autisme (6–17, FDA)
Clozapine	Patient avec schizophrénie n'ayant pas répondu ou avec intolérance à d'autres AP*
Olanzapine	Schizophrénie (13–17, FDA) Trouble bipolaire I (13–17, FDA)
Quétiapine	Schizophrénie (≥13, FDA) Trouble bipolaire I (10–17, FDA)
Palipéridone	Schizophrénie (12–17, FDA)
Risperidone	Schizophrénie (13–17, FDA) Trouble bipolaire I (10–17, FDA) Comportement agressif associé à l'autisme et au trouble des conduites (5–17, FDA ; EMA)
Ziprazidone	Trouble bipolaire I (10–17, MPA**)

Légende : FDA : Food and Drug Administration (États-Unis), EMA : Agence Européenne des Médicaments, AP : antipsychotiques, MPA : Agence Suédoise des Médicaments

*Médicament indiqué en Europe seulement en troisième ligne thérapeutique pour des patients ≥ 16 ans

**Indication effective dans plusieurs pays européens

En France, les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ciblent l'indication diagnostique et l'âge du patient. Jusqu'en 2007, seuls les APG avaient des AMM en population pédiatrique. Depuis, deux ASG bénéficient d'une AMM avec des indications limitées (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>) :

- rispéridone (Risperdal®) est indiqué « *dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique* » ;

- aripiprazole (Abilify®) est indiqué « *dans le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent à partir de 15 ans et dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines* ».

Une revue de la littérature sur des données internationales a été réalisée sur les prescriptions hors AMM des AP chez la personne adulte et en population pédiatrique. Chez les enfants, ces prescriptions représentaient entre 36 et 93,2% de toutes les prescriptions d'AP.

La rispéridone et l'aripiprazole étaient les principales molécules utilisées. Elles l'étaient le plus souvent pour le TDAH, l'anxiété ou les troubles de l'humeur (Carton et al, 2015). En pratique courante, les prescriptions sont prescripteur-dépendantes et elles dépassent largement les recommandations en extrapolant les données de l'adulte à l'enfant (Auby P, 2012).

En France, en absence de médicaments appropriés à l'état de santé du patient disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), des prescriptions peuvent être effectuées hors AMM par les professionnels de santé (Loi L5121-12-1 du Code de la Santé Publique). Le prescripteur a le devoir de délivrer l'information la plus complète sur les risques pris, et informer le patient - ses parents s'il est mineur - du fait que le produit est hors AMM. Une prescription peut être hors AMM en fonction du mode d'administration du traitement (per os ou intra-musculaire), de l'âge du sujet, de l'indication et du temps d'administration.

Une étude prospective menée sur six mois dans un centre parisien hospitalo-universitaire en 2009 s'est intéressée aux prescriptions de psychotropes hors AMM en population pédiatrique. Le taux des prescriptions des AP hors AMM était de 69% en service pédopsychiatrique avec rispéridone en tête de file (Winterfeld et al, 2009). Près de la moitié des prescriptions de psychotropes concernaient trois indications : les manifestations anxieuses (24%), le trouble du comportement avec agressivité (12%) et les douleurs (11%).

Une équipe bordelaise en charge d'un centre de crise pour adolescents a étudié le contenu de 832 ordonnances effectuées au cours de l'année 2011. Les prescriptions des AP administrés par voie orale hors AMM étaient respectivement de 1,4% pour les APG et de 90,8% pour les ASG ; et celles sous forme intramusculaire étaient de 88,1% pour les APG et de 100% pour les ASG (Egron et al, 2016).

3. Une population pédiatrique vulnérable

Les données récentes de la littérature mettent en garde contre les EI sous AP en population pédiatrique, plus fréquents que chez l'adulte ; et exhortent les praticiens à évaluer la balance bénéfique/risque chez leurs jeunes patients (Pillay et al, 2018 ; Harrison et al, 2012 ; Cohen D, 2011). Plusieurs dimensions cliniques d'EI sont définies : symptômes généraux, neuromusculaires, cardiovasculaires, endocriniens, métaboliques, gastroentérologiques, génito-urinaires, ophtalmiques, hématologiques, et dermatologiques (Raffin et al, 2014 ; Rasimas et al, 2012 ; Cohen et al, 2012 ; Bonnot et al, 2012).

Nous présentons ci-dessous, les principaux EI documentés dans la littérature.

Les ASG favorisent un gain de corpulence (Baeza et al 2017 ; Martinez-Ortega et al, 2013 ; Ghate et al, 2013 ; Goeb et al 2010 ; Calarge et al, 2009), augmentent le risque d'obésité morbide (Allaire et al, 2016), de diabète sucré de type 2 (Galling et al, 2016 ; Nielsen et al, 2014), de dyslipidémie ou de syndrome métabolique (Ronsley et al, 2015 ; De Hert et al, 2011 ; Bonnot et al, 2010 ; Correll et al, 2009-2006a ; Correll CU, 2008a). L'obésité infantile est à haut risque cardio-vasculaire et métabolique dès la petite enfance (L'Allemand-Jender D, 2010 ; Quijada et al, 2008).

L'hyperprolactinémie est aussi une préoccupation pour les médecins car ses conséquences à moyen et long terme restent peu connues chez l'enfant et l'adolescent. Elles le sont davantage chez l'adulte avec à court terme : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, troubles sexuels ; et à long terme : augmentation du risque d'ostéoporose, de maladies cardio-vasculaires et de possible participation sur la survenue de cancer du sein ou de la prostate (Marrag et al, 2015 ; Besnard et al, 2014).

En population pédiatrique, des études comparatives menées rapportaient une augmentation du taux de prolactine sous rispéridone, palipéridone, olanzapine, aripiprazole, quétiapine. L'augmentation était significativement plus importante sous rispéridone (Druyts et al, 2016 ; Migliardi et al, 2009 ; Staller et al, 2006).

D'autres équipes s'inquiètent sur le risque d'ostéoporose pour la population pédopsychiatrique qui présente un déficit en 25-hydroxy-vitamine D de base (taux défini < 30 ng/mL) (Bonnot et al, 2011a). Un tel déficit est responsable d'une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) (Hummer et al, 2005), et l'association à une hyperprolactinémie sous ASG fait craindre un risque élevé d'ostéoporose (Halbreich U, 2007). Les recherches sont à poursuivre car les données ne vont pas toutes dans le même sens. Une étude prospective sur deux ans, réalisée auprès de 83 garçons d'âge moyen $11,9 \pm 2,8$ ans exposés depuis plus de 6 mois à rispéridone lors de l'inclusion, montrait une baisse significative du volume de la DMO dans la zone distale du radius. Cependant, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'hyperprolactinémie et la baisse du volume de la DMO (Calarge et al, 2010). Récemment, l'équipe de Montejo et al apporte un consensus de recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de l'hyperprolactinémie iatrogène sous AP (Montego et al, 2017).

Les AP peuvent causer l'allongement de l'intervalle QT, ce qui accroît le risque de développer une arythmie ventriculaire mortelle comme la torsade de pointe qui conduit à un arrêt cardiaque (Ray et al, 2009). Une méta-analyse récente sur l'allongement du QTc chez l'enfant et l'adolescent traités par AP concluait à un risque faible chez le jeune en bonne santé.

Cependant, comme les facteurs de risque individuels interagissent avec les effets du QTc liés aux médicaments, les médicaments et les facteurs du patient doivent être pris en considération lors du choix du traitement AP (Jensen et al, 2015). En effet, l'augmentation du QTc n'est pas systématique pour tous les patients traités (Correll et al, 2011) et paraît être induite plus fréquemment sous certains ASG comme rispéridone (Germanò et al, 2013). Les données actuelles sont faibles dans ce domaine.

Des EI neuro-musculaires sont aussi constatés (Pringsheim et al, 2012a) avec des douleurs musculaires (Sikich et al, 2004), un syndrome extrapyramidal (SEP) (Carbon et al, 2015 ; Lindsey et al, 2003), une akathisie (Barzman et al, 2004), des dystonies aiguës et tardives (Kumra et al, 1998 ; Correll et al, 2007), des dyskinésies tardives (Charfi et al, 2004), un syndrome malin (Rais et al, 2008 ; Spalding et al, 2004), et une catatonie (Groff et al, 2008).

La littérature souligne clairement que la population pédiatrique est plus exposée à la survenue d'EI, en particulier métaboliques (prise de poids, diabète, dyslipidémie), neuromusculaires et hormonaux (hyper ou hypoprolactinémie, déficit en vitamine D), sous ASG que la population adulte (Stafford et al, 2015 ; Arango et al, 2009 ; Vitiello et al, 2009 ; Correll CU, 2008a ; Ross RG, 2008 ; Correll et al, 2006a ; McConville et Sorter, 2004 ; Woods et al, 2002 ; Remschmidt et al, 2000). Par exemple, Woods et al, ont étudié plus de 4 millions de prescriptions d'olanzapine chez 24000 enfants et 23400 adolescents comparativement à des adultes. Ils relevaient chez les enfants un risque relatif 4 à 5 fois plus important de sédation, de prise de poids, de dystonies et de dyskinésies tardives que chez l'adulte. Chez l'adolescent, un risque relatif 2 fois plus important pour la sédation et 3 fois plus élevé pour la prise de poids était observé par rapport à l'adulte (Woods et al, 2002). Les enfants ont eu un gain de poids proportionnellement plus grand et plus rapide et des effets hormonaux plus nocifs que les adultes (Vitiello et al, 2009).

Enfin, un autre paramètre non négligeable s'ajoute à ces constatations, celui des prescriptions multiples de psychotropes. En France, la littérature rapporte des taux de polyprescription chez l'enfant pouvant aller de 10% à 31% (Kovess et al ; Acquaviva et al, 2012). Dans la population étudiée de Acquaviva et al, 31% des prescriptions étaient polymédicamenteuses sans différence entre les sexes avec un taux de 61,1% pour les APG et de 57,7% pour les ASG. Les patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie ou de trouble de l'humeur étaient les plus susceptibles d'avoir une polyprescription.

L'analyse de Kovess et al, montrait que l'association des psychotropes la plus fréquente dans cette population était la prescription d'AP avec des hypnotiques ou des anxiolytiques (30,4%). Les antidépresseurs et les psychostimulants étaient prescrits principalement avec des AP (respectivement 12,8% et 7,5%) (Kovess et al, 2015).

De plus, des données complémentaires soulignent que les polyprescriptions de psychotropes (thymorégulateur, antidépresseur, psychostimulant) tendent à augmenter chez l'enfant et l'adolescent (Kreider et al, 2014), et qu'elles peuvent être prescrites hors AMM (Braüner et al, 2016 ; Nielsen et al, 2016).

4. Des profils de tolérance différents en fonction des molécules antipsychotiques

Différentes méta-analyses ont permis de schématiser de manière quantitative les profils d'EI des principaux ASG (Krause et al, 2018 ; Pagsberg et al, 2017 ; Fraguas et al, 2011 ; McKinney et Renk, 2011 ; Cohen D, 2012). Le tableau 2 est présenté dans la publication de Raffin et al, 2014.

Tableau 2 : Résumé des principaux effets secondaires en rapport avec des ASG dans des essais contrôlés chez l'enfant et l'adolescent

	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone
↗ Poids	+	++++	++++	+++	++	+/-
↗ Glucose	+/-	?	+	+/-	++	0
↗ Cholesterol	0	?	+++	++++	0	0
↗ Triglycérides	0	+++	++++	++++	+/-	0
Hyperprolactinémie	0	?	+++	+/-	++++	++
Sédation	++	++++	++	+	++	++
Syndrome extrapyramidal (SEP)	+	0 ?	++	+/-	+	++++
Allongement de l'intervalle QT	+/-	+/-	+	++	++	+++

Modifié d'après Cohen et al (2012) et Leung et al (2012)

Ainsi, la prise de poids est marquée sous clozapine, olanzapine, quetiapine et moins importante sous aripiprazole. Les augmentations du taux de cholestérol et de triglycérides plasmatiques sont significativement plus importantes sous olanzapine qu'avec les autres ASG. L'hyperprolactinémie est plus marquée sous olanzapine et rispéridone. Toutes les molécules induisent significativement un effet sédatif (Krause et al, 2018).

Ces profils d'EI déterminent une certaine ligne thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent en fonction du patient lui-même (facteurs de risques personnels et familiaux) (Krause et al, 2018) ; avec l'usage en première ligne de rispéridone, aripiprazole et olanzapine (Ben Amor L, 2012).

- Eviter olanzapine en première intention du fait de la prise de poids importante.

Cependant, les risques d'hyperprolactinémie et de SEP sont moindres qu'avec d'autres molécules.

- Aripiprazole peut être préféré pour éviter l'augmentation de la prolactine.

Les molécules les plus pourvoyeuses d'hyperprolactinémie : palipéridone/rispéridone >

halopéridone > olanzapine > ziprasidone > quétiapine > clozapine > aripiprazole.

Aripiprazole est la molécule qui induit le moins de prise de poids.

- Rispéridone est la molécule qui induit le plus d'augmentation du taux de prolactine.

A noter que les profils de tolérance des AP sont sous-tendus par des mécanismes pharmacocinétiques complexes qui font intervenir les systèmes enzymatiques (cytochromes) et les différentes voies métaboliques. Des recherches sont en cours dans ce domaine (Caccia et al, 2013-2011 ; Stahl SM, 2010).

5. Manque de recommandations sur l'usage des antipsychotiques

En mars 2010, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (actuellement l'ANSM) a établi un calendrier de suivi cardio-métabolique pour la population adulte soumise aux risques sous psychotrope. De façon paradoxale, alors même que la population pédiatrique est plus vulnérable aux EI que la population adulte, et que les enfants exposés précocement dans leur développement le sont pour plusieurs années, aucune recommandation de suivi des risques apparaissant sous les molécules AP n'existe à ce jour pour cette population.

Les données de la littérature qui présentent les risques d'apparition d'EI dans la population pédiatrique sous ASG, soulignent un manque de surveillance systématisée dans cette population. Par exemple, une étude californienne réalisée sur plus de 5000 enfants et adolescents traités par ASG montrait que la surveillance métabolique était deux fois moins réalisée que dans la population adulte (Morrato et al, 2010).

Une analyse des prescriptions de psychotropes en population américaine très jeune âgée de 2 à 5 ans montrait que la prescription d'AP était multipliée par deux (plus forte hausse comparée aux autres psychotropes) entre les années 1999/2001 et l'année 2007. Les auteurs ajoutent que moins de la moitié de ces enfants avaient bénéficié d'une bonne évaluation de l'état mental, d'une consultation avec un psychiatre et d'un accompagnement psychothérapeutique (Olfson et al, 2010).

Plusieurs auteurs soulèvent la nécessité d'une surveillance systématisée adaptée lors de l'introduction d'un traitement par AP en population pédiatrique (Bonnot et al, 2011b ; Correll CU, 2008b ; Correll et al, 2006b ; Freischhaker et al, 2006).

L'Agence Européenne des Médicaments a pour objectif d'améliorer la qualité de la prescription pédiatrique en valorisant l'étude de l'équilibre bénéfice/risque d'un médicament. Ainsi, certains pays (Etats-Unis, Canada, Espagne, Australie du Sud, Royaume Uni, Suisse) ont publié des recommandations de surveillance pour les enfants et les adolescents traités par AP (Montejo et al, 2017 ; Hubert-Gieseke et al, 2014 ; Pringsheim et al, 2012b ; Ho et al, 2011 ; NICE guidelines CG155-2013). Kealey et al, font la critique de ces recommandations qui sont, pour la plupart, basées sur des consensus cliniques et non sur des preuves scientifiques (Kealey et al, 2014).

En France, le premier choix thérapeutique médicamenteux tend vers les molécules qui ont une AMM (rispéridone et aripiprazole) même si les indications (âge et/ou pathologie) ne correspondent pas à l'AMM. Puis, le praticien oriente son choix thérapeutique en fonction : de son expérience en pratique courante, de la connaissance du profil de tolérance de la molécule AP, des pratiques thérapeutiques formalisées dans le lieu d'exercice (habitudes hospitalières), et des recommandations existantes dans d'autres pays.

Plus récemment, de plus en plus d'équipes pédopsychiatriques françaises se questionnent sur leurs pratiques ; et élaborent des calendriers de surveillance des EI ainsi que des outils de recueil de données pour la pratique courante (Le Loc'h et al, 2018 ; Menard et al, 2015).

A partir du profil d'EI des ASG et de la vulnérabilité de la population pédiatrique, certaines équipes françaises proposent des recommandations de surveillance des EI (Raffin et al, 2014 ; Bonnot et al, 2010). Ces recommandations associent une recherche de paramètres cliniques, biologiques et électrocardiographiques avec une fréquence adaptée à chaque paramètre suivi.

III. PROBLEMATIQUE

Notre travail de recherche a pris corps il y a plusieurs années au sein du Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA-HPNCL), dans l'analyse de notre pratique courante, auprès d'une population pédiatrique naïve souffrant de troubles psychiatriques exposés aux AP.

Nous constatons une mauvaise tolérance des molécules AP avec parfois la survenue d'EI graves en l'absence de cadre de prescriptions spécifiques à la population pédiatrique pour certaines molécules et l'absence de recommandations de surveillance des paramètres cliniques, biologiques ou électrocardiographiques.

Il nous est apparu indispensable d'envisager des travaux de recherche pour améliorer la prise en charge des jeunes par une sécurisation des prescriptions. Celle-ci devant passer par :

- Une objectivation des manques dans la pratique courante (absence de reconnaissance des EI et de leur prise en charge) pour permettre la prise de conscience du problème par les praticiens et l'ensemble du personnel soignant,
- Une sensibilisation, une éducation et une responsabilisation des praticiens,
- Une meilleure connaissance des EI possibles sous AP à court, moyen et long terme,
- La mise en place d'un calendrier de surveillance des paramètres cliniques, biologiques et électrocardiographiques pour prévenir la survenue des EI.

Nous avons entrepris une revue de la littérature pour mettre en avant les manques de données dans le domaine et les biais possibles des études effectuées en population pédiatrique. Cela a donné lieu en 2015, à un article publié dans la revue *Archives de Pédiatrie* (**Menard et al, 2015**).

Parallèlement, nous avons réalisé une première étude préliminaire, unicentrique, prospective d'un suivi de 12 semaines chez des patients hospitalisés dans le SUPEA, âgés de 13 à 18 ans, pour un épisode psychotique aigu, recevant pour la première fois un ASG. Le but était d'objectiver les EI et de sensibiliser les praticiens et les équipes soignantes. Un nombre important d'EI a été mis en évidence. Ce résultat a contribué à une prise de conscience de l'ensemble du personnel soignant vis-à-vis des EI apparaissant sous AP. Nous avons mis en place une surveillance clinique de certains paramètres pour prévenir les EI, et la collaboration avec un neuropédiatre dans les unités de soins. Plusieurs publications ont été réalisées, deux en 2013 dans la revue de *l'Encéphale* (**Menard et al, 2013a-b**), et une en 2014 dans la revue *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* en 2014 (**Menard et al, 2014**).

De plus, cette base d'observations a permis aussi d'augmenter la vigilance sur les interactions médicamenteuses des psychotropes possibles et invalidantes, et a donné lieu à une publication de deux cas cliniques en 2015 sur les interactions entre psychotropes et carbamazépine dans la revue *Archives de Pédiatrie* (Fernandez et al, 2015).

La réflexion autour de la tolérance des AP chez l'enfant a été partagée avec un grand nombre de collègues pédopsychiatres nationaux ce qui a entraîné des rencontres scientifiques, lors de journées de recherche ou de congrès, afin de partager sur les observations cliniques et les pratiques de chacun. Tout cela a permis de formaliser une pensée commune et l'élaboration d'un projet de recherche.

Aussi, à partir de cette collaboration nationale, de nos résultats préliminaires, complétés de l'étude de la littérature, il a été possible de répondre à un Appel à Projet en 2012 de l'ANSM sur la thématique des prescriptions hors AMM en pédiatrie, en proposant une étude de plus grande ampleur que l'étude préliminaire. De plus, il nous paraissait indispensable de pouvoir proposer une étude indépendante des laboratoires pharmaceutiques.

Avec la collaboration de plusieurs services hospitaliers non universitaires et universitaires, l'étude ETAPE (Etude de la Tolérance des AntiPsychotiques chez l'Enfant) a vu le jour. Le comité scientifique était constitué du Pr ASKENAZY (CHU de Nice), du Dr MENARD (CHU de Nice), du Pr BONNOT (CHU de Nantes) et du Pr COHEN (CH de la Pitié-Salpêtrière de Paris). L'investigateur coordinateur de l'étude était le Dr MENARD.

L'étude a été nationale, multicentrique, prospective et naturaliste. L'objectif principal était de déterminer le taux d'incidence des EI dans la population pédiatrique française, exposée aux AP pour la première fois sur un suivi de 12 mois. L'aspect national était indispensable pour signifier auprès des tutelles l'importance du problème et l'implication de la pédopsychiatrie française à ce sujet. L'inclusion multicentrique permettait un plus grand nombre de participants dans l'étude. L'étude était prospective c'est-à-dire qu'elle étudiait la survenue d'EI sur le plan longitudinal. L'aspect naturaliste désignait le fait que la prescription (le choix de la molécule AP, le dosage, le rythme d'admission, la durée) était indépendante de l'étude et que le suivi s'est intégré dans le parcours de soin spécifique à chaque centre investigateur. Par ailleurs, l'étude a été interventionnelle notamment par l'ajout d'examen complémentaires (bilan sanguin et ECG) et par des temps de consultation plus longs et des consultations plus fréquentes de par la passation de questionnaires. La population était naïve c'est-à-dire qu'elle n'avait pas été exposée à un AP avant la phase de sélection.

TRAVAIL PRELIMINAIRE

I. APPORT DE LA LITTERATURE (Article – Annexe 1)

Améliorer la surveillance de la tolérance pédiatrique des antipsychotiques en France.

Marie-Line Menard, Florence Askenazy, Philippe Auby, Olivier Bonnot, David Cohen.

Archives de Pédiatrie, 2015, 22(1):92-97.

Accessible en ligne en novembre 2014

Les données de la littérature montrent que la grande majorité des études publiées ont été financées par l'industrie pharmaceutique, sont liées à la législation américaine et qu'il n'existe pas d'étude de la sécurité sur plusieurs années (Daviss et al, 2016).

Nous constatons un manque criant de données dans le domaine de la sécurité et de la tolérance des AP en population pédiatrique dans l'ensemble de la littérature (Persico et al, 2015).

Peu d'équipes françaises enrichissent la littérature dans ce domaine. A notre connaissance, il n'existe que deux équipes qui, récemment, ont ciblé certains EI apparaissant sous ASG comme les troubles métaboliques (Goeb et al, 2010) et le déficit en vitamine D (Bonnot et al, 2011a). Plus récemment, d'autres équipes se sont intéressées à établir le taux des prescriptions d'AP en pédiatrie (Kovess et al, 2015 ; Verdoux et al, 2015 ; Aquaviva et al 2012), à réaliser une revue de la littérature sur les EI sous ASG (Raffin et al, 2014 ; Cohen et al, 2012) et à la traçabilité des données de suivi des EI sous AP (Le Loc'h et al, 2018).

Schröder et al, énoncent les limites méthodologie relevées : peu d'étude dans ce domaine, peu d'étude randomisée-comparative, une population hétérogène, un effectif parfois faible, une durée de suivi trop courte, un seul paramètre souvent étudié, et des outils d'évaluation peu spécifiques (Schröder et al, 2013).

Les études recensées évaluant la tolérance des AP dans la population pédiatrique naïve (Arango et al, 2014 ; Pina-Camacho et al, 2014 ; Merchán-Naranjo et al, 2012 ; Correll et al, 2009) c'est-à-dire exposée pour la première fois à un AP, sont peu nombreuses.

Un méta-analyse effectuée en 2010 et réalisée par Tarricone et al, relevait 11 publications entre 1997 et 2008 au sujet de l'évolution du poids et des paramètres métaboliques chez des enfants traités pour la première fois par AP (Tarricone et al, 2010).

Depuis, à notre connaissance, quelques études en population pédiatrique naïve (ou quasi) ont été effectuées sur un suivi de 12 mois ciblant les effets métaboliques (Baeza et al, 2017 ; Ronsley et al, 2015) ou un ensemble plus exhaustif d'EI (Merchán-Naranjo et al, 2012). Par conséquent, l'incidence des EI sous ASG en population pédiatrique naïve est mal documentée et probablement sous-estimée.

De plus, la plupart des études sont réalisées sur un suivi de courte durée, de quelques semaines (Kryzhanovskaya et al, 2009) à 3 mois (Correll et al, 2009) ; certaines allant jusqu'à 6 mois (Arango et al 2014 ; Arango et al, 2009 ; Pina-Camacho et al, 2014). Le constat des études à 6 mois permettent de conclure que la prise de poids marquée, obtenue dès les premières semaines de traitement AP, se poursuit au moins jusqu'à 6 mois ; et qu'à ce constat s'ajoute des perturbations du bilan métabolique (Arango et al, 2014).

D'autres part, dans ces quelques études, un seul voire deux paramètres sont ciblés, très souvent le poids et/ou les paramètres métaboliques (Arango et al, 2014 ; Arango et al, 2009 ; Correll et al, 2009) car ces observations sont très préoccupantes sur le plan des répercussions physiques et psychologiques à l'adolescence. Cependant, tous les autres EI n'apparaissent pas ou trop peu souvent dans les données de la littérature comme l'ont souligné Bonnot et al au sujet des effets hormonaux (Bonnot et al, 2010).

Dans la littérature, il apparaît que les paramètres utilisés pour évaluer les EI, ne sont pas toujours les plus adaptés. Goeb et al, soulignaient l'insuffisance et le manque de qualité de la surveillance métabolique dans la population pédiatrique et préconisaient les calculs de l'indice de masse corporel (IMC) défini par le rapport poids (kg)/taille (m²), des percentiles et des Z-scores de l'IMC. Ainsi, dans leur étude ouverte prospective sur 6 mois, chez 26 adolescents souffrant de schizophrénie précoce, recevant une première prescription d'ASG (rispéridone), ils montraient un lien statistiquement significatif entre le traitement par ASG et l'augmentation à 3 et 6 mois de l'IMC (l'IMC augmenté de 4,7 kg/m² ; $p < 0,0001$), des percentiles de l'IMC ajustés sur l'âge et le sexe ($p < 0,0025$) et des Z-scores de l'IMC ($p < 0,0001$). L'IMC ajusté sur l'âge et le sexe (Z-scores) est indispensable du fait de la croissance normale (poids, taille) à cet âge et est plus adapté pour rendre compte du gain de corpulence (Goeb et al, 2010).

Autre exemple, pour l'évaluation de la plupart des EI neuromusculaires sous ASG, il est fait usage d'échelles qui ne sont pas validées en population pédiatrique à défaut d'outils adaptés et validés. Par contre, pour la catatonie, qui est un EI sévère, peu d'études utilisent des critères diagnostiques valides et sensibles comme l'échelle Bush Francis Catatonia Rating Scale (BF CRS) (Bush et al, 1996).

II. ETUDE PRELIMINAIRE (Article – Annexe 2)

Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naive children and adolescents

Marie-Line Menard, Susanne Thümmmler, Philippe Auby, Florence Askenazy

Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, 2014, 8(1):18

Notre travail préliminaire était une étude réalisée en pratique courante dans le but de relever les EI qui apparaissaient chez les adolescents bénéficiant pour la première fois d'un traitement par ASG.

1. Méthode

Tout adolescent, âgé de 13 à 18 ans, n'ayant jamais été exposé à un psychotrope et hospitalisé dans le SUPEA Hôpitaux Pédiatriques de Nice – CHU Lenval des Alpes-Maritimes, pour un épisode psychotique aigu traité par un ASG s'est vu proposé l'étude. Cette étude a été approuvée par le comité éthique hospitalier.

La période d'inclusion s'est déroulée sur une période de 12 mois. Chaque patient a été suivi 12 semaines avec 4 visites : à l'inclusion (avant l'introduction d'ASG), à la 2^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} semaine de l'introduction de l'ASG. Ce protocole s'est intégré au cadre des consultations de pratique courante proposées dans le service d'hospitalisation.

Un diagnostic a été posé par à l'aide de l'échelle Schedule for Affection Disorders and Schizophrenia for School Age Children (Kiddie-SADS), et plusieurs échelles psychométriques ont été réalisées : Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS), Scale of the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Young Mania Rating Scale (YMRS), Echelle de dépression (MADRS). Les EI neuromusculaires ont été recherchés par l'échelle Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS) et la catatonie par l'échelle BFCRS. Les bilans biologiques ont été effectués par le laboratoire hospitalier à l'inclusion et à 12 semaines du suivi. Les paramètres recherchés étaient : NFS complète, enzymes hépatiques, CPK, bilan lipidique et glycémique, prolactine. Un électrocardiogramme a été fait à l'inclusion et à 12 semaines.

2. Résultats préliminaires

Quinze adolescents ont été inclus, 8 garçons et 7 filles, de moyenne d'âge $14,9 \pm 1,38$ ans. Parmi eux, 13 ont reçu de la rispéridone et 2 de l'aripiprazole.

A l'inclusion, les diagnostics DSM-IV-R étaient : épisode psychotique aigu (15/15), schizophrénie (8/15), trouble de l'humeur (3/15), anxiété sévère (2/15) et trouble de la personnalité limite (2/15).

Nous avons observé une incidence forte d'EI neuromusculaires au cours du suivi : faiblesse musculaire (n=8), symptômes extrapyramidaux (n=8), akathisie (n=6), dystonie aiguë oro-faciale (n=3).

Trois patients traités par rispéridone ont arrêté le suivi pour un EI neuromusculaire (catatonie n=2, dystonie aiguë oro-faciale n=1). A l'exception d'un patient qui a développé une catatonie, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le symptôme neuromusculaire et le taux de CPK.

Tous les patients ont présenté une prise de poids significative, proche de 8 kilogrammes en moyenne, l'IMC a augmenté significativement de $19 \pm 2,5$ à $21,7 \pm 3,5$ ($p=0,002$). Aucune anomalie du bilan lipidique et glycémique n'a été relevée.

La particularité de cette étude préliminaire était le groupe de patients pédiatrique, naïf de tout traitement psychotrope traité pour un épisode psychotique aigu par ASG. Malgré un suivi court de 12 semaines, il a été mis en évidence un nombre important d'EI neuromusculaires et une prise de poids significative chez tous les sujets en 12 semaines. Ces données ont justifié la poursuite de nos travaux de recherche.

ETUDE ETAPE-ANSM 2012

I. PROTOCOLE (Article n°1)

Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs : a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE)

Menard Marie-Line, Thümmeler Susanne, Giannitelli Marianna, Olliac Bertrand, Bonnot Olivier, David Cohen, Askenazy Florence, ETAPE Study group.

British Medical Journal Open 2016;6: e011020.

L'étude ETAPE (Etude de la Tolérance des AntiPsychotiques chez l'Enfant) a été une étude nationale, multicentrique, prospective, naturaliste, financée par l'ANSM (projet n°40-2012-004546-15).

Les centres investigateurs étaient : CHU Lenval – Nice (recevant aussi des patients des CH d'Antibes et Cannes), CH de la Pitié-Salpêtrière - Paris, CHU de Nantes, CHU de Nancy, CH Esquirol – Limoges, CH de Lyon (avec CHL, CH le Vinatier et CH Saint Jean de Dieu), CHU de Toulouse, Fondation Vallée – Gentilly, CHU de Poitiers, CH de Lille et le CH de Monaco. Le protocole a obtenu l'autorisation du Comité de Protection des Personnes « Sud Méditerranée V » (numéro 12.082) et l'étude a bénéficié d'un enregistrement sur ClinicalTrials.gov, numéro NCT02007928.

ETAPE a débuté en Avril 2013 avec une période d'inclusion qui s'est étendue jusqu'en Mai 2015. Après une visite de sélection, le suivi proposé pour chaque patient était de 12 mois avec 5 visites (à l'inclusion, puis à 3, 6, 9 et 12 mois) programmées avec une marge de 15 jours. En Mai 2016, les suivis ont pris fin.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients âgés de 6 à 18 ans, exposés depuis moins de 28 jours à une molécule AP, jamais traités par AP ou bien avec une exposition à un AP de moins de 3 mois interrompue depuis plus de six mois au moment de l'inclusion, obtention du consentement éclairé des parents ou des tuteurs, obtention du consentement éclairé des patients d'au moins 12 ans, obtention du consentement pour les enfants de moins de 12 ans, affiliation au régime de la Sécurité Sociale.

Le choix de la molécule AP et les modalités d'administration étaient laissés à la décision du médecin référent de l'enfant et étaient indépendantes de l'étude. Le motif de prescription était relevé à l'inclusion.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer le taux d'incidence (TI) des EI au cours d'un suivi de 12 mois en population pédiatrique exposée pour la première fois à un AP quel que soit le motif de la prescription indiqué par le médecin prescripteur de l'enfant.

Les objectifs secondaires étaient : (1) la recherche de facteurs de risque potentiellement associés à la survenue des EI (l'âge à la mise sous traitement AP, le stade pubertaire à l'inclusion, l'âge de début de la maladie ayant justifié la prescription d'AP, la molécule AP donnée en première intention, le(s) traitement(s) associé(s), les catégories diagnostiques DSM-IV-R (à M0), la sévérité de la maladie) ; (2) la recherche de facteurs de risque associés au changement de molécule AP en cours d'étude, (3) la persistance et/ou de la réversibilité des EI chez les patients ayant interrompu le traitement par AP avant les 12 mois de l'étude, (4) l'évolution de la sévérité de la maladie, (5) du fonctionnement global, (6) de l'alliance thérapeutique, (7) de la qualité de vie, (8) du comportement alimentaire et (9) de l'activité physique au cours du suivi.

Une évaluation diagnostique de la pathologie, de la sévérité de la maladie et du fonctionnement global du patient ont été réalisées par :

- La passation d'échelles diagnostiques : Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI/MINI-Kid 2) et/ou Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children (Kiddie-SADS),
- La passation d'échelles cliniques et fonctionnelles : Clinical Global Impression Scale (CGI-S), Children's Global Assessment Scale (CGAS).

Une recherche exhaustive des EI a été réalisée à chaque visite à l'aide de plusieurs mesures :

- Le relevé de paramètres somatiques (poids, taille, IMC, etc.), la passation d'échelles cliniques pour les EI neuromusculaires (Abnormal Involuntary Movement Scale - AIMS, échelle du syndrome parkinsonien de Simpson et Angus - SAS, échelle d'akathisie de Barnes - BARS, échelle de catatonie - BFCRS), et la passation du questionnaire Pediatric Adverse Event Rating Scale (PAERS - Annexe 3).
- La programmation de bilans complémentaires (bilan sanguin, électrocardiogramme - ECG).

A chaque visite, le traitement AP et les prescriptions associées ont été relevés.

L'ensemble des résultats ont été transmis aux médecins prescripteurs qui étaient décisionnaires de toute adaptation et/ou arrêt du traitement AP ; ainsi que de la prise en charge des EI relevés par l'étude.

Au niveau de chaque centre hospitalier investigateur, la collecte des données s'est faite par les différents investigateurs sur un cahier papier de recueil de données spécifique à chaque patient (CRF : Case Report Form), au moment de la visite.

Un contrôle qualité a été réalisé dans chaque centre investigateur toutes les 5 inclusions par un agent de la Direction de Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Nice (responsable Dr FONTAS). Le recueil des données dans la database a été réalisé par l'équipe coordinatrice de Nice (Mme CASTAINGS, Mme MARIA, Mme PARASOL). Une double vérification de la database a été réalisée par Mme BOULLE de la DRCI de Nice avant le gel de la base effectué le 21 décembre 2017.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées par Mme CLEMENT et Mme ROGER de la DRCI de Nice.

La description de l'incidence des EI, des modalités de prescriptions nationales et de la population pédiatrique française bénéficiant de traitement par AP avaient pour but :

- De sensibiliser les praticiens
- De mieux connaître les EI
- D'aider les praticiens à la décision thérapeutique
- De renforcer la surveillance de la tolérance en pédiatrie
- D'améliorer la balance bénéfice/risque

II. COMPLEMENT D'INFORMATIONS DU PROTOCOLE

Il nous paraît important d'apporter ici un complément d'informations, aux données présentes dans la publication parue dans la revue *British Medical Journal Open*, concernant les critères d'évaluation choisis, le nombre de sujet nécessaire déterminé, le déroulement de l'étude, la définition des EI, le recueil des données, les analyses statistiques et les modalités administratives de l'étude ETAPE.

1. Les critères d'évaluation

Un critère d'évaluation est un paramètre considéré pour permettre de répondre à un objectif défini. Les critères d'évaluation ont été déterminés après revue de littérature.

1.1 Les critères principaux d'évaluation

L'objectif principal était d'établir l'incidence des EI sous AP, en population pédiatrique naïve, au cours d'un suivi de 12 mois.

1.1.1 Evaluation de la tolérance clinique

- Evaluation générale des EI

L'évaluation générale des EI était réalisée à l'aide de la Pediatric Adverse Event Rating Scale (PAERS-Clinician) (March et al, 2007). La PAERS est une échelle qui a été conçue, en langue anglaise, pour systématiser l'identification des EI, de façon rigoureuse, apparaissant chez des patients pédiatriques traités par psychotrope dans des études cliniques par le réseau « The Child and Adolescent Psychiatry Trials Network » (CAPTN, Shapiro et al, 2009).

Il s'agit d'une échelle symptomatique qui liste les différents EI et ses propriétés psychométriques ne sont donc pas dépendantes de la langue. Elle est utilisée dans des études de psychopharmacologie de grande ampleur ; par exemple dans l'étude de cohorte TADS chez 439 adolescents de 12 à 17 ans (March et al, 2004).

Elle ne nécessite pas pour son utilisation de validation de son contenu. Elle ne propose pas de seuil clinique. Elle ne pose pas de problème de variabilité inter-juge. Cette échelle ne présente pas de droits d'auteur. Seule la version « clinicien » a été utilisée dans notre étude.

Il n'existe pas de version française aussi les procédures de traduction utilisées ont été directement discutées avec l'auteur, le Dr March. Pour ce protocole, nous avons proposé la procédure suivante : deux traductions indépendantes soumises à un clinicien pédopsychiatre qui a fait le choix des propositions les plus pertinentes.

Dans un troisième temps, nous avons soumis à un autre traducteur indépendant cette traduction pour une « *back translation* ». Enfin, un deuxième clinicien, indépendant du premier, a fait une revue finale de la version.

Cette procédure, certes lourde, mais utilisée dans d'autres pays membres de l'Union Européenne assure une bonne qualité de traduction de l'échelle. L'échelle traduite est proposée en Annexe 3.

Le PAERS est composée de 45 items : 43 spécifiques et deux à spécifier.

Chaque item spécifie si l'EI a été présent récemment, s'il a été résolu (non, oui), s'il est imputable à un traitement (non, au médicament de l'étude, à un autre médicament, s'il y a interaction médicamenteuse), sa sévérité (légère, modérée, sévère, extrême) et s'il a détérioré la fonction (non, oui).

La PAERS est administrée par un clinicien après une session de formation courte. La passation est estimée à 10 minutes.

- Evaluation des EI métaboliques

La variation dynamique de l'IMC (rapport poids/taille²) était étudiée par la réalisation de la courbe de corpulence (filles et garçons) éditée par le Programme National Nutrition Santé (PNNS) 2006-2010. Selon nos résultats préliminaires et les données de la littérature (Correll et al, 2006a et b-2005a et b ; Goeb et al, 2010), tout changement de couloir d'une déviation standard (+ 1 DS) équivalent à une ascension de la courbe, et a été considéré à M3 d'exposition à l'AP comme un EI, chez un enfant ou un adolescent avec un poids stable selon sa courbe de corpulence avant l'inclusion.

La mesure du poids était faite par un pèse-personne (en kilogramme) certifié pour les hôpitaux, identique d'une visite à une autre. Le patient était en sous-vêtement, sans chaussure, en position debout, les bras le long du corps pour la mesure. Cette mesure a été réalisée à tous les temps du suivi.

La taille était mesurée en position debout par une toise. Le patient a enlevé ce qu'il portait aux pieds (chaussures, sandales, pantoufles) et sur la tête (chapeau, casquette, serre-tête, peigne, ruban), il s'est placé contre la toise en faisant face à l'examineur. La mesure (en centimètre) était faite les pieds joints, les talons contre la toise, les genoux tendus. Cette mesure a été réalisée à l'inclusion, puis tous les 3 mois au cours du suivi.

La répartition de la masse grasse était déterminée par la mesure du périmètre abdominal (ou tour de taille) rapportée à la taille (en cm). Cette mesure était prise, directement sur la peau ou bien sur des vêtements légers. Le mètre abdominal était placé en regard de l'ombilic et la mesure (en centimètre) était prise en fin d'une expiration normale.

Si le rapport tour de taille/ taille (TT/T) était supérieur à 0,5, le patient présentait un excès de graisse abdominale (recommandations HAS, 2011). Ce rapport était calculé à l'inclusion, puis tous les trois mois. Toutes ces mesures ont respecté l'intimité du patient et ont été prises dans un endroit à l'abri des regards.

L'hypertension artérielle (HTA) était définie selon les critères suivants (Simonetti et al, 2010) :

- HTA systolique : de 1 à 17 ans : $> 100 + (\text{âge} \times 2)$ mm/Hg
- HTA diastolique : de 1 à 10 ans : $> 60 + (\text{âge} \times 2)$ mm/Hg
Et de 11 à 17 ans : $> 70 + \text{âge}$ mm/Hg
- Chez l'adolescent de plus de 17 ans : HTA systolique > 160 mm/Hg ou diastolique > 90 mm/Hg.

Au cours d'une visite, 3 mesures de la tension artérielle ont été faites et une moyenne des 2 dernières a été effectuée. La tension a été mesurée avec un tensiomètre et un brassard adapté à l'âge du patient, en position assise, après au moins 5 minutes de repos, au calme.

Les anomalies électrocardiographiques

Il a été principalement recherché un QT long, segment mesuré sur l'ECG.

La fréquence cardiaque (en battements par minutes), dont le segment RR et le QT mesuré (non corrigé) ont permis de « calculer » le QTc. Un QT long est un segment QT supérieur à 0,44 secondes. Cependant, d'autres anomalies ECG ont été également recherchées. En effet, des cas de dysfonction sinusale ont été décrits, tout comme des syndromes de Brugada (Olgun et al, 2009).

L'apparition d'un trouble du comportement alimentaire de type crise de boulimie, binge eating au cours du suivi, étaient recherchée par l'échelle Questionnaire of Eating and Weight Patterns (QEWP) (Johnson et al, 1999), et considérés comme un EI.

- Evaluation des EI neuromusculaires

Une hyperthermie était recherchée. La température était considérée comme un EI lorsque \geq à 38°C. Les mouvements involontaires faciaux, oraux et des extrémités des membres étaient relevés par l'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) qui est une échelle développée par le National Institut of Mental Health, publiée en 1976 (Guy, 1976a), et utilisée de manière routinière depuis lors pour l'évaluation systématisée des dyskinésies tardives. Ses propriétés psychométriques sont indépendantes de la langue, il s'agit d'une échelle neurologique observationnelle. Elle ne nécessite donc pas de validation française de contenu.

Elle a été traduite par André Galinowski et diffusée largement en France par le Manuel de Psychiatrie publié par Guelfi JD et Rouillon F (Ed. Masson, 2007) qui fait référence dans ce domaine pour la profession. Nous avons utilisé la traduction d'André Galinowski après avoir obtenu son accord.

L'AIMS est une échelle d'hétéro-évaluation de 12 items permettant de mesurer la sévérité de mouvements dyskinétiques secondaires à la prise d'AP. La passation est de 5 minutes. Les 7 premiers items concernent l'observation de mouvements anormaux dans différentes parties du corps (mouvements oro-faciaux par les items 1-4, mouvements des membres et du tronc par les items 5-7). Ils sont cotés de 0 (absence d'anomalie) à 4 (anomalie sévère). Pour déterminer le score d'un item, la sévérité, l'amplitude et la qualité des mouvements doivent être prises en compte. Les items suivants (8, 9 et 10) mesurent l'évaluation globale : la sévérité globale des symptômes (item 8), l'invalidité qui en résulte (item 9) et la conscience que le patient a des mouvements anormaux, ainsi que la détresse qu'elle entraîne (item 10). Chaque item est coté de 0 (aucune perception) à 4 (perception, détresse). Les 2 derniers items (11 et 12) sont des questions sur l'état dentaire du sujet, qui peut influencer la survenue de mouvements anormaux de la bouche. Réponse par non (0) ou par oui (1). Le score total global est la somme des items de 1 à 10. Un score-seuil pour diagnostiquer une dyskinésie est de 1 au score total global.

L'akathisie était évaluée par l'échelle d'akathisie de Barnes (Barnes T, 1989) (BARS) qui est une hétéro-évaluation de 4 items évaluant spécifiquement l'akathisie secondaire à l'usage des AP, sous ses aspects subjectifs et objectifs. L'échelle comprend 4 items : un pour la cotation objective, deux items pour la cotation subjective et un pour l'évaluation globale. Barnes considère le sentiment subjectif d'agitation et de dystonie comme la caractéristique essentielle de l'akathisie, tout en évaluant objectivement le comportement moteur et en synthétisant les deux dimensions par un score global. La cotation compte la nature des symptômes et leur fréquence. Trois items sont cotés sur une échelle à 4 degrés (de 0 à 3) et l'évaluation globale sur une échelle à 5 degrés (de 0 à 4). La traduction française a été réalisée par Krebs MO. Cette échelle a montré une bonne fidélité inter-cotateurs. Le temps de passation de l'échelle est de 5 minutes, facile à administrer. Le cotateur peut utiliser des informations recueillies en dehors de la situation d'examen. De brèves consignes sont énoncées au début de l'échelle, l'auteur suggérant en particulier de faire précéder l'interrogatoire par une phase d'observation (au moins 2 minutes en position assise et 2 minutes en position debout). Le score total va de 0 à 3 pour les items de cotation objective et subjective et de 0 à 5 pour l'item d'évaluation globale. Le score-seuil pour diagnostiquer la présence d'une akathisie est de ≥ 2 à l'item d'évaluation globale.

Le syndrome parkinsonien était mesuré par l'échelle de Simpson et Angus (Simpson et Angus, 1970) (SAS) qui est destinée à évaluer le syndrome parkinsonien survenant sous AP. La traduction française a été publiée par Lejoyeux et al en 1993. Elle est constituée de 10 items, chacun des items comportant 5 degrés de cotation de gravité croissante, de 0 (état normal) à 5 (degré le plus important du symptôme). Les 5 degrés sont tous précisément définis pour chaque item. La passation est estimée à environ 5 minutes.

Pour calculer le score global, Simpson et Angus additionnent les notes des 10 items et divisent la somme par 10. Ils estiment qu'un score global inférieur à 0,3 est dans les limites de la normale, le score le plus élevé dans leur étude étant 1,2.

Les auteurs de la version française utilisent comme score total la somme des scores des 10 items. Un score-seuil pour diagnostiquer la présence d'un syndrome parkinsonien est de 3 au score global.

La catatonie était évaluée par la Bush Francis Catatonia Rating Scale (Bush et al, 1996) (BF CRS) qui est le premier instrument construit pour l'examen systématique, standardisé de la catatonie. Cette échelle permet de faire le diagnostic de catatonie (items de 1 à 14) et d'en préciser la sévérité (items de 1 à 23). Elle a été traduite et validée en français par D. Cohen et son équipe. Sa validation n'a pas encore fait l'objet d'une publication. Cette version a déjà été utilisée dans 4 études publiées (Askenazy et al, 2010 ; Cornic et al, 2009 ; Cohen et al, 2005-1999). Pour une meilleure interprétation des résultats et éviter les faux-positifs, la version simplifiée a été utilisée. L'échelle est en faveur du diagnostic de catatonie si le score total est \geq à 7.

Le diagnostic de la dystonie aiguë est clinique. C'est une urgence médicale.

1.1.2 Evaluation de la tolérance biologique

- EI hématologiques

Eosinophilie (> 500 cellules/mm³ de sang), leucopénie (< 4.000 éléments/mm³ de sang), neutropénie (< 1.500 neutrophiles/mm³ de sang), agranulocytose (< 500 neutrophiles/mm³ de sang) diagnostiquée par la numération formule sanguine. Thrombopénie (< 150.000 plaquettes/mm³ de sang) avec dosage du taux de plaquettes dans le sang.

- EI sur la fonction hépatique

Augmentation des enzymes hépatiques par dosage des taux suivants : transaminases (ASAT, ALAT). Pour les femmes taux > 25 UI/l, pour les hommes taux ASAT > 30 UI/l et ALAT > 35 UI/l.

- EI neuromusculaires

Elévation de la créatine phosphokinase (CPK) par le dosage plasmatique. La CPK est libérée dans le sang lors de lésions tissulaires avec lyse cellulaire. Le taux de CPK peut être élevé sans symptôme moteur clinique. Le seuil de CPK > 150 UI/L est considéré comme EI.

- EI métaboliques (dosages à jeun depuis 12 heures)

Hyperglycémie : glycémie ≥ 1 g/l chez l'enfant ; chez l'adolescent $\geq 1,1$ g/l.

L'hémoglobine glycosylée ou glyquée (HbA1C) évalue la glycémie moyenne des 2 à 3 mois précédents son dosage sanguin. Elle représente un indice rétrospectif et cumulatif de la glycémie de cette période.

Elle se définit également comme la mémoire du contrôle glycémique alors que la glycémie apporte une information à un instant donné. Le taux d'HbA1C est compris entre 4 à 6% chez une personne non diabétique.

Hypertriglycéridémie : triglycérides ≥ 1 g/l avant 10 ans ; $\geq 1,3$ g/l après 10 ans.

Hypercholestérolémie totale : chez l'enfant et l'adolescent > 1,7 g/l. Hyper LDL-cholestérolémie : > 1,3 g/l. Hypo HDL-cholestérolémie : < 0,4 g/l.

Le dosage de la CRPus (ultra-sensible) initialement envisagé, n'a pas été réalisé.

- EI hormonaux

La recherche d'une hyperprolactinémie par le dosage plasmatique de la prolactine s'effectue à jeun, toujours à la même heure pour chaque patient, entre 8 heures et 10 heures du matin si possible, après 15 minutes de repos, dans une ambiance rassurante pour limiter le stress. Les valeurs usuelles sont chez la fille : taux ≤ 25 ng/ml ; et chez le garçon : taux ≤ 20 ng/ml.

La recherche d'un déficit en 25-OH-vitamine D par le dosage de la 25-OH-vitamine D (taux < 30 ng/mL). La vitamine D, qu'elle soit d'origine cutanée ou alimentaire, est métabolisée par le foie en 25-OH-vitamine D, forme qui est dosable communément dans le sang.

La recherche d'un taux élevé de l'insulinémie (≥ 9 mUI/l si patient prépubère, ≥ 16 mUI/l si patient pubère), avec calcul par le laboratoire de l'HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) : $HOMA-IR = (insuline \times glucose) / 22,5$; $HOMA \geq 2,1$ si patient prépubère ; $\geq 3,9$ si patient pubère.

Le dosage des hormones thyroïdiennes à la recherche d'une dysthyroïdie : TSH (0,15-3,8 mcU/ml), T3l (2,8-7,0 pmol/l), T4l (11-28 pmol/l).

Nous rappelons ici que tous les bilans complémentaires étaient transmis au médecin prescripteur.

La prise en charge des EI était laissée à son appréciation.

1.2 Les critères secondaires d'évaluation

Voyons à présent les paramètres d'évaluation secondaires qui ont été déterminés pour répondre aux 9 objectifs secondaires :

N°1 Etudier les facteurs de risque potentiellement associés à la survenue des EI : l'âge à la mise sous traitement AP, le stade pubertaire à l'inclusion, l'âge de début de la maladie ayant justifié la prescription d'AP, la molécule AP donnée en première intention, le(s) traitement(s) associé(s), les catégories diagnostiques DSM-IV-R (à M0) et la sévérité de la maladie

N°2 Etudier les facteurs de risque associés au changement de molécule AP en cours d'étude selon les mêmes paramètres ci-dessus

N°3 Etude de la persistance et/ou de la réversibilité des EI chez les patients ayant interrompu le traitement par AP avant les 12 mois de l'étude

N°4 Evaluation de l'évolution de la sévérité de la maladie

N°5 Evaluation de l'évolution du fonctionnement global

N°6 Evaluation de l'évolution de l'alliance thérapeutique

N°7 Evaluation de l'évolution de la qualité de vie

N°8 Evaluation de l'évolution du comportement alimentaire

N°9 Evaluation de l'évolution de l'activité physique

1.2.1 Facteurs de risques associés à la survenue d'EI. Les critères suivants seront recueillis :

- L'âge de la mise sous traitement : l'ensemble des patients inclus a été réparti en 2 sous-groupes en fonction de l'âge d'inclusion : les enfants, âgés de 6 à 12 ans et les adolescents âgés de plus de 12 jusqu'à 18 ans.
- Le stade pubertaire à l'inclusion : le stade de Tanner a conduit à diviser la population en 3 groupes : prépubères (stade ≤ 1) ; en cours de puberté (du stade 2 au stade 4) et puberté adulte (stade 5).
- L'âge de début de la maladie ayant justifié la prescription d'un AP a été évalué lors de l'anamnèse par le pédopsychiatre référent : 2 sous-groupes ont été étudiés avant et après 12 ans selon les hypothèses neurodéveloppementales de troubles psychiatriques de l'enfant.
- La molécule AP introduite en première intention.
- Les traitement(s) associé(s) pouvant entrer en interaction avec l'AP (tableau 3).

Tableau 3 : Principales substances inductrices et inhibitrices des AP

Substances inductrices	Substances inhibitrices
Caféine, oméprazole, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, stéroïdes	Fluvoxamine, érythromycine, quinolone, citalopram, fluoxétine, paroxétine, imipramine, kétoconazole, œstrogène

- Les catégories diagnostiques DSM-IV-R (MINI-Kids 2 et Kiddie-SADS).

Le Mini International Neuropsychiatric Interview-Kids 2 (MINI-Kid 2) explore de façon standardisée les principaux troubles psychiatriques de l'axe du DSM-IV en population pédiatrique (Sheehan et al, 1998). Sa passation est assurée en 15 minutes. Disponible en plusieurs langues dont le français (équipe de Lecrubier, Salpêtrière - Paris).

La Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children (Kiddie-SADS) (Kaufman et al, 1997) est un entretien semi-structuré pour des patients de 6 à 18 ans. Elle a été traduite par Mouren-Siméoni MC en 2002. Elle permet d'établir un diagnostic catégoriel d'après les critères diagnostiques du DSM-IV-R. Elle contient la CGAS.

- La sévérité de la maladie par l'échelle CGI-S.

1.2.2 Facteurs de risques associés à un changement de molécule AP pour une autre molécule AP au cours du suivi :

- Les 6 facteurs sont les mêmes que ceux définis au chapitre ci-dessus 1.2.1.

1.2.3 Persistance et/ou réversibilité des EI chez les patients ayant arrêté le traitement par AP

Il n'existe pas de définition officielle de pharmaco-vigilance sur ce critère. D'après les données de la littérature sur les AP et notre étude préliminaire, nous avons défini pour cette étude : un EI persistant comme encore présent 3 mois après l'interruption du traitement et un EI réversible comme disparaissant après l'arrêt du traitement AP dans un intervalle de 3 mois.

Le suivi de ce groupe a été poursuivi avec les mêmes critères que pour le groupe de patients n'ayant pas arrêté l'AP.

1.2.4 Evolution de la sévérité de la maladie à M0, M1, M3, M6, M9 et M12

La sévérité de la maladie était évaluée par l'échelle Clinical Global Impressions Scales (CGI) qui a été développée pour fournir une mesure de la sévérité de la maladie d'un patient et de l'amélioration pendant des études cliniques (Guy W, 1976b). Elle comprend 2 sous-échelles : la sévérité de la maladie (CGI-S) et l'amélioration globale (CGI-I).

Seule l'échelle de sévérité (CGI-S) a été utilisée dans cette étude. Elle fournit l'impression du clinicien de l'état mental actuel du patient. Le clinicien utilise son expérience clinique pour l'évaluer. Il s'agit d'une échelle à 7 points aux limites de 1 (normal - pas du tout malade) à 7 (parmi les patients les plus extrêmement malades).

1.2.5 Evolution du fonctionnement global à M0, M6 et M12

Le fonctionnement global était évalué par l'échelle d'évaluation globale de l'enfant (CGAS). C'est une échelle d'évaluation du fonctionnement social et scolaire de l'enfant. La CGAS a été adaptée de la Global Assessment Scale (Endicott et al, 1976) développée chez l'adulte par Shaffer et al en 1983. La traduction française a été réalisée par Dugas (Dugas et al, 1989). Cette échelle permet une cotation de 0 à 100 du fonctionnement global de l'enfant, en 10 rubriques. Ses scores sont bien corrélés à l'intensité de la symptomatologie et suivent parallèlement l'amélioration clinique. Il est nécessaire de se référer au niveau de fonctionnement dans un premier temps par tranches de 10 points (niveau de 1-10, niveau de 11-20, niveau de 21-30, niveau de 31-40, niveau de 41-50, niveau de 51-60, niveau de 61-70, niveau de 71-80, niveau de 81-90, niveau de 91-100). Le premier niveau (1-10) correspond à un besoin d'une supervision constante pendant plusieurs jours, le dernier niveau (91-100) correspond à l'absence de symptôme. Sa passation est aisée et peut être répétée plusieurs fois, cotée en 2 minutes.

La CGAS est contenue dans l'échelle d'évaluation diagnostique Kiddie-SADS et était réalisée sous cette forme à la visite d'inclusion.

1.2.6 Evolution de l'alliance thérapeutique à M0, M3, M6, M9 et M12

L'évolution de la qualité de l'alliance thérapeutique, au cours du suivi, était évaluée par l'échelle Helping Alliance Questionnaire (HAQ), seul outil traduit et validé en français. Il s'agit d'un questionnaire créé aux USA par le Pr Luborsky pour évaluer l'alliance thérapeutique perçue par l'enfant en soins psychiatriques et ses parents. Cet auto-questionnaire comprend 3 versions (version enfant et adolescent, version parents et version thérapeute). Une des équipes co-investigatrices du projet (Centre hospitalier de Nancy) a validé une adaptation française pour enfant/adolescent et une version pour les parents de cette échelle (Kermarrec et al, 2003). Pour cette étude, seule la version enfant/adolescent était utilisée. L'auto-questionnaire établi pour les jeunes patients comporte 15 items très simples, amenant à 2 types de réponses : une réponse ordinale pour 13 items dont 9 items appréciant une dimension de l'alliance plutôt positive, 4 items explorant une dimension négative (items 2, 6, 8, 13) et une réponse graphique sous forme d'échelle visuelle analogique pour les 2 derniers items. Six modalités de réponse sont possibles pour les 13 premiers items, cotées de 1 (pas du tout d'accord) à 6 (tout à fait d'accord).

Ce dernier sous-score traduit le niveau d'alliance thérapeutique. Le temps d'auto-évaluation est estimé à 10 minutes. Le score total va de 13 à 78. Plus le score est haut, meilleure est l'alliance thérapeutique.

1.2.7 Evolution de la qualité de vie à M0, M3, M6, M9 et M12

Pour évaluer l'évolution de la qualité de vie au cours du suivi, l'auto-questionnaire Sheehan Disability Scale (SDS) a été choisi (Sheehan DV, 1983). L'échelle évalue trois domaines : scolaire, social et familial. Elle génère 4 scores : un score pour chaque domaine (allant de 0 à 10) et un score total (par l'addition des 3 scores). Le score maximal est de 30. Cet outil a été adapté pour la population pédiatrique (Whiteside SP, 2009). Pour l'étude, les deux versions pour le patient et pour le parent étaient utilisées. Il s'agit d'une échelle analogique très facile à remplir et rapide. Cet outil est disponible en 41 langues ou variantes linguistiques dont le français.

1.2.8 Evaluation du comportement alimentaire à M0, M1, M3, M6, M9, M12

L'étude du comportement alimentaire de type binge eating (hyperphagie compulsive) était évaluée par l'échelle Questionnaire of Eating and Weight Patterns (QEWP) (Johnson et al, 1999). Il s'agit d'un questionnaire validé en population pédiatrique de 10 à 18 ans, constitué de deux versions : pour le patient et pour le parent. Ces deux versions ont été utilisées dans notre étude. Chaque version est composée de 21 questions. Le score total permet de définir trois catégories de diagnostics : pas de binge eating, trouble du binge eating, boulimie ou possible boulimie.

Cette échelle a déjà été utilisée pour évaluer le comportement alimentaire de patients traités par olanzapine et clozapine (Theisen et al, 2003). Cette échelle a été traduite en français pour l'étude selon la procédure décrite au paragraphe 1.1.1.

Elle ne présente pas de propriété psychométrique dépendante de la langue. Elle ne nécessite pas de validation de son contenu pour son utilisation. Elle ne pose pas le problème de validation inter-juge et ne présente pas de droit d'auteur.

1.2.9 Evaluation de l'activité physique à M0, M1, M3, M6, M9, M12

Pour évaluer l'activité physique du sujet, le questionnaire de Dennison était utilisé (Dennison et al, 1988). Il étudie sept variables : dormir, regarder la télévision, jeux vidéo ou jeux informatiques, inactivité, petite activité physique (comme lire un livre), activité physique modérée (comme parler), activité physique intense (comme courir). Chaque variable est cotée en nombre d'heures effectuées par jour dans la semaine, en nombre d'heures effectuées le samedi et en nombre d'heures effectuées le dimanche.

Dans le cadre de l'étude, les questions étaient posées directement à l'adolescent âgé de 12 à 18 ans, pour les patients de moins de 12 ans, les parents étaient interrogés. Cette échelle a été traduite en français pour l'étude selon la procédure décrite au paragraphe 1.1.1. Elle ne présente pas de propriété psychométrique dépendante de la langue. Elle ne nécessite pas de validation de son contenu pour son utilisation. Elle ne pose pas de problème de la validation interjuge et ne présente pas de droit d'auteur.

De plus, une collection biologique a été constituée (amendement n°1) au CHU de Nice après l'acquisition d'un congélateur à -80°C situé dans le laboratoire - Hôpital Lenval. Cette collection a été réalisée chez les patients niçois inclus dans l'étude ETAPE à partir du prélèvement de deux tubes EDTA et de 2 tubes plasma. Les signatures du consentement éclairé étaient conformes. Les échantillons ont été conservés après la fin de l'étude dans le but de mettre en œuvre de nouveaux programmes de recherche dont la finalité est la recherche de marqueurs génétiques associés à la tolérance aux traitements antipsychotiques à partir d'analyses pharmacogénétiques.

2. Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé à partir des données de l'étude préliminaire, et de l'étude des files actives des centres d'inclusion qui étaient associés soit 340 patients inclus sur 24 mois.

Il a été envisagé un recrutement de 272 patients ; ce chiffre prenant en compte :

- Tous les patients et/ou familles refusant de rentrer dans l'étude,
- Les risques de sortie d'études estimés à 20 % (70 patients sur 340 inclus pour les 2 ans).

Il a été calculé pour ces 70 patients une moyenne de 4 visites.

Cet effectif permettait d'avoir une bonne précision sur les EI fréquents (l'intervalle de confiance à 95 % pour un EI avec une incidence de 50 % est [44 % ; 56 %]) et d'avoir également de bonnes chances d'observer les EI peu fréquents. En effet, un EI ayant un taux d'incidence de l'ordre de 1 % aura $(1 - \exp(-3)) = 95\%$ de chance d'être observé au moins une fois sur 340 patients (on considère que cet EI suit une loi de Poisson de paramètre 3).

3. Protocole de l'étude

Un protocole d'évaluation type a été défini, cependant chaque investigateur responsable d'un centre d'inclusion a été libre d'organiser le parcours de soin du patient adapté à son service.

3.1 Les évaluateurs

Pour chaque patient, il était recommandé que l'ensemble des visites soit effectué par le même évaluateur. En cas de circonstances imprévues, un remplaçant était désigné.

Les médecins investigateurs ont effectué les mesures des paramètres cliniques somatiques (poids, taille, IMC, périmètre abdominal, tension artérielle, température, stade de Tanner), ont assuré la passation des échelles suivantes : la sévérité de la maladie (CGI-S) et la tolérance (AIMS, BARS, SAS, BFCRS, PAERS), ont posé un diagnostic clinique selon l'axe du DSM-IV par l'intermédiaire du MINI-Kid 2 pour les patients de moins de 16 ans et par l'intermédiaire du MINI adulte pour les patients âgés de plus de 16 ans et ont prescrit les examens complémentaires nécessaires répondant aux critères d'évaluation et ont veillé à leur réalisation.

Une consultation optionnelle réalisée par un médecin somaticien hospitalier pédiatre et/ou médecin généraliste a pu être réalisée dans le cas où le médecin investigateur associé n'était pas en mesure d'effectuer par lui-même les critères d'évaluation cliniques somatiques.

Un psychologue clinicien formé a fait l'évaluation diagnostique catégorielle par l'échelle Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children (Kiddie-SADS) (évaluation optionnelle) et celle du fonctionnement global (CGAS). La Kiddie-SADS contient la CGAS ; aussi, lors de la visite d'inclusion, elle était réalisée par l'intermédiaire de celle-ci, puis pour toutes les autres visites, l'échelle CGAS était utilisée isolément.

Le psychologue a donné les consignes nécessaires à la réalisation des auto-questionnaires (alliance thérapeutique, qualité de vie) et a évalué le comportement alimentaire et l'activité physique.

Tous les ECG ont été réalisés par un pédiatre ou un cardiologue, correspondant hospitalier habituel du centre investigateur associé. Une relecture de tous les ECG a été faite par un cardiologue pédiatre investigateur associé de l'étude (HPNCL), afin d'assurer la qualité de l'interprétation de la lecture des ECG.

3.2 Le déroulement de l'étude

3.2.1 Introduction

Le recueil du consentement éclairé de l'enfant et de ses parents était indispensable avant la réalisation de toutes procédures spécifiques à l'étude. La prescription est restée libre et indépendante de l'étude. L'introduction de l'AP a correspondu à J1 dans le calendrier de l'étude.

Le prescripteur a été responsable de l'interprétation des résultats des examens cliniques et complémentaires réalisés en cours d'étude. Il a pris librement toutes les décisions nécessaires à une éventuelle interruption ou changement de l'AP selon ses connaissances médicales.

La visite de sélection a pu avoir lieu jusqu'à trois semaines après l'introduction de l'AP (soit de J-8 à J+21 par rapport au début du traitement AP). Après la visite de sélection, le patient et sa famille ont disposé d'un délai de réflexion de 8 jours pour accepter ou refuser de participer à l'étude.

Initialement, les visites fixées étaient de 6 avec :

V1 : visite d'inclusion (M0) entre J1 et J+28 (de l'introduction de l'AP jusqu'à 28 jours après l'introduction). La visite V1, était initialement fixée entre J1 et J14 mais cette période a été allongée par amendement (amendement n°2) pour favoriser la faisabilité de l'étude en permettant l'inclusion de patients exposés depuis plus de 14 jours.

V2 : à un mois de l'introduction de l'AP (M1). Du fait de la modification des conditions d'inclusion décrites ci-dessus, cette visite est devenue facultative.

V3 : à trois mois d'exposition à l'AP (M3)

V4 : à six mois d'exposition à l'AP (M6)

V5 : à neuf mois d'exposition à l'AP (M9)

V6 : à douze mois d'exposition à l'AP (M12)

La visite V1 s'est déroulée dans un délai de plus ou moins 8 jours.

Pour les visites suivantes : V2, V3, V4, V5, V6, un délai de plus ou moins 15 jours a été possible.

3.2.2 Visite de sélection

Tout patient pris en charge dans l'un des centres investigateurs de l'étude (en séjour hospitalier ou en consultation), pour lequel était débuté un traitement par AP et répondant aux critères d'inclusion, s'est vu proposer l'étude ETAPE. Il a reçu oralement, en présence de ses parents, des informations claires et exhaustives concernant les modalités de l'étude. Un refus de participation n'a pas modifié la prise en charge ultérieure du patient. En cas d'acceptation, il était demandé au patient majeur et au patient mineur et à ses parents, de signer le formulaire de consentement éclairé.

Un délai de réflexion était laissé au patient et à sa famille, si cela était souhaité, pour signer le consentement éclairé. Ceci n'a pas retardé la mise sous traitement si elle était jugée nécessaire par le médecin référent prescripteur ; de même pour la réalisation des examens complémentaires avant la mise sous traitement.

Au terme de cette visite de sélection, un rendez-vous pour une visite d'inclusion était proposé dans un délai de 1 à 8 jours pour prévoir le bilan d'inclusion.

3.2.3 Visite d'inclusion (V1) à M0

La visite d'inclusion a pu avoir lieu jusqu'à 4 semaines après l'introduction de l'AP (soit de J1 à J+28 par rapport au début du traitement AP). Le médecin investigateur a récupéré les consentements éclairés du patient majeur ou du patient mineur et de ses parents s'ils ne les avaient pas signés lors de la visite de sélection.

La visite d'inclusion a compris deux étapes (dans un délai possible de 48 heures) : (1) avec le médecin investigateur qui réalisait la visite de sélection (durée estimée à 40 minutes) et (2) avec le psychologue clinicien spécialement dédié à l'étude (durée estimée à 2h30).

Le médecin investigateur a réalisé un examen clinique (poids, taille, IMC, périmètre abdominal, tension artérielle, température, stade de Tanner). Il a assuré un interrogatoire pour collecter les paramètres suivants : âge du patient, âge de début de la maladie pour lequel le traitement par AP a été prescrit et le motif d'introduction de l'AP par le médecin prescripteur. Il a assuré aussi la passation des échelles cliniques (CGI-S, AIMS, BARS, SAS, BFCRS, PAERS) et posé un diagnostic clinique DSM par l'intermédiaire de la Kiddie-SADS et de la MINI-Kid 2.

Les examens complémentaires ont été prescrits : ECG, bilan sanguin avec NFS-plaquettes (NFS-Pq), transaminases, CPK, prolactine, insuline, glycémie, calcul de l'HOMA-IR, triglycérides, cholestérol (total, HDL, LDL), HbA1C, 25-OH-vitamine D, hormones thyroïdiennes. Un bilan biologique réalisé dans les trois mois précédant l'inclusion du patient dans l'étude a pu être utilisé pour la visite d'inclusion (à condition que toutes les analyses requises à la visite d'inclusion aient été effectuées). Si des examens complémentaires étaient déjà réalisés depuis la visite de sélection, ils n'étaient pas répétés.

Dans un délai de 48 heures, le patient était vu par le psychologue clinicien qui a assuré l'évaluation du fonctionnement global (CGAS), a donné les consignes pour l'auto-questionnaire de la qualité de vie (SDS) et a évalué le comportement alimentaire (QEWP) et l'activité physique (Dennison). Il a expliqué et remis au patient et à sa famille un planning personnalisé de l'ensemble des rendez-vous nécessaires au déroulement de l'étude (à 1 mois, à 3 mois, puis tous les 3 mois pendant un an après l'introduction de l'AP).

Systématiquement, le patient et sa famille recevaient à 15 jours du prochain rendez-vous, un rappel téléphonique.

A chaque visite, l'investigateur a relevé les traitements associés (psychotrope ou autres) pouvant entrer en interaction avec l'AP prescrit.

3.2.4 Visite V2 (après un mois d'exposition, M1)

La visite prévue à un mois de traitement est devenue facultative pour les patients compte-tenu des modifications du critère de la visite de sélection (voire le paragraphe 3.2.1).

Le médecin investigateur a effectué les mesures des paramètres somatique (poids, taille, IMC, périmètre abdominal, tension artérielle, température) et fait passer les échelles cliniques (CGI-S, AIMS, BARS, SAS, BFCRS, PAERS). La durée de cette visite était de 40 minutes.

Le psychologue a donné les consignes pour l'auto-questionnaire de la qualité de vie (SDS), et évalué le comportement alimentaire (QEWP) et l'activité physique (Dennison).

Un bilan sanguin a été effectué (NFS, glycémie, triglycérides, cholestérol, transaminases, CPK).

Le temps de la visite était estimé à 1 heure 10.

3.2.5 Visite V3 (à 3 mois d'exposition, M3)

Le médecin investigateur a relevé les paramètres somatiques (poids, taille, IMC, périmètre abdominal, tension artérielle, température) et fait passer les échelles clinique (CGI-S, AIMS, BARS, SAS, BFCRS, PAERS). Le psychologue clinicien a présenté les échelles d'auto-questionnaire de l'alliance thérapeutique (HAQ) et celui de la qualité de vie (SDS) ; et a évalué le comportement alimentaire (QEWP) et l'activité physique (Dennison).

Un bilan sanguin a été effectué (NFS-Pq, transaminases, CPK, prolactine, insuline, glycémie, calcul de l'HOMA-IR, HbA1C, triglycérides, cholestérol total/HDL/LDL, 25-OH-vitamine D).

3.2.6 Visite V4 (à 6 mois d'exposition, M6)

Le médecin a relevé les paramètres somatiques (poids, taille, IMC, périmètre abdominal, tension artérielle, température, stade de Tanner) et fait passer les échelles cliniques (CGI-S, AIMS, BARS, SAS, BFCRS, PAERS).

Le psychologue clinicien a évalué le fonctionnement global (CGAS), le comportement alimentaire (QEWP), l'activité physique (Dennison) et donné les consignes pour les auto-questionnaires de l'alliance thérapeutique (HAQ) et de la qualité de vie (SDS).

Un bilan sanguin a été effectué (NFS-Pq, transaminases, CPK, prolactine, insuline, glycémie, calcul de l'HOMA-IR, HbA1C, triglycérides, cholestérol total/HDL/LDL) et un ECG.

3.2.7 Visite V5 (à 9 mois d'exposition, M9)

Le médecin a relevé les paramètres somatiques (poids, taille, IMC, périmètre abdominal, tension artérielle, température) et fait passer les échelles cliniques (CGI-S, AIMS, BARS, SAS, BFCRS, PAERS). Le psychologue clinicien a évalué le comportement alimentaire (QEWP) et l'activité physique (Dennison), et donné les consignes des auto-questionnaires de l'alliance thérapeutique (HAQ) et de la qualité de vie (SDS).

Un bilan sanguin a été effectué (NFS-Pq, transaminases, CPK, insuline, glycémie, triglycérides, cholestérol total/HDL/LDL).

3.2.8 Visite V6 (à 12 mois d'exposition, M12)

Le médecin a relevé les paramètres somatique (poids, taille, IMC, périmètre abdominal, tension artérielle, température, stade de Tanner) et fait passer les échelles suivantes : Kiddie-SADS, MINI-Kid 2, CGI-S, AIMS, BARS, SAS, BFCRS, PAERS.

Le psychologue clinicien a évalué le fonctionnement global (CGAS), le comportement alimentaire (QEWP), l'activité physique (Dennison) et donné les consignes des auto-questionnaires de l'alliance thérapeutique (HAQ) et de la qualité de vie (SDS).

Un bilan sanguin complet a été effectué (NFS-Pq, transaminases, CPK, hormones thyroïdiennes, prolactine, insuline, glycémie, calcul de l'HOMA-IR, HbA1C, triglycérides, cholestérol total/HDL/LDL, 25-OH-vitamine D). Un ECG de contrôle a été fait.

3.2.9 Visite(s) supplémentaire(s)

A la demande du patient et/ou devant l'apparition d'un EI, une visite supplémentaire a pu être envisagée. La PAERS a été réalisée.

3.2.10 Déroulement de la suite de l'étude pour les patients pour lesquels le traitement a été interrompu ou modifié pour une autre molécule AP

Les patients pour lesquels un arrêt du traitement ou un changement d'AP a été effectué par l'investigateur étaient suivis jusqu'à M12 de la même manière que décrit précédemment.

4. Evènements indésirables

4.1 Définitions

Au moment de la rédaction du protocole et de la mise en place du protocole, les définitions d'un EI et d'un EI grave (EIG) étaient régies par loi du 9 Août 2004 du Code de la Santé Publique (Article R1123-46) :

- Etait considéré comme un EI, toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- Etait défini comme un EIG, tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Toute survenue d'EIG a été signalée immédiatement au promoteur qui a déclaré les EIG susceptibles d'être liés à la recherche biomédicale, à l'ANSM dans les 7 jours calendaires en cas de décès ou de menace du pronostic vital et dans les 15 jours pour les autres EIG.

Chaque EI collecté par l'investigateur (clinique, biologique, etc.) a été ensuite reporté sur le tableau « Evènements indésirables » (tableau 4) situé en fin de CRF ; il regroupait les informations suivantes : début/fin, gravité, degré de sévérité, l'imputabilité à l'AP, les actions menées, l'évolution et l'impact fonctionnel.

Tableau 4 : Evènements indésirables survenus au cours du suivi ETAPE

Nom de l'EI	Date de début	Date de fin ou En Cours (en fin d'étude)	Gravité 1: grave* 2: non grave	Sévérité 1: légère 2: modérée 3: sévère 4: extrême	Imputabilité de l'AP 0: exclue 1: douteuse 2: possible 3: non évaluable	Action(s) 1: aucune 2: autre traitement symptomatique** 3: arrêt AP*** 4: changement AP*** 5: hospitalisation* 6: autre*	Evolution 1: guérison sans séquelles 2: guérison avec séquelles 3: non encore rétabli 4: décès* 5: inconnue	IF <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Légende : * compléter et faxer au promoteur la fiche « Déclaration d'un événement indésirable grave » ; ** compléter le tableau « Traitements concomitants » ; *** compléter le tableau « Traitements antipsychotiques » ; EI : événement indésirable ; AP : antipsychotique ; IF : impact fonctionnel.

4.2 Définitions des EI de l'étude

4.2.1 EI cliniques

- EI psychiatriques

Apparition de toute symptomatologie psychiatrique en début de traitement

- EI cardiovasculaires

Troubles du rythme et de la conduction

Hypertension artérielle : adolescent de plus de 17 ans (systolique > 160 mm/Hg ou diastolique > 90 mm/Hg). HTA systolique : 1-17 ans : > 100 + (âge x 2) mm/Hg. HTA diastolique : 1-10 ans : > 60 + (âge x 2) mm/Hg et 11-17 ans : > 70 + âge mm/Hg. Segment QT long si le QTc > 0,44s sur ECG.

- EI métaboliques

Augmentation de l'IMC initial : tout changement de couleur d'une déviation standard (+1 DS) sur 3 mois de suivi. Augmentation du périmètre abdominal initial : si le rapport tour de taille/ taille (TT/T) est supérieur à 0,5 le patient présente un excès de graisse abdominale.

- EI neuromusculaires

Dyskinésie : seuil-score de 1 au score global total à la AIMS.

Akathisie : seuil-score ≥ 2 à la BARS.

Syndrome parkinsonien : seuil-score de 3 au score global à la SAS.

Catatonie : présence de deux symptômes de l'échelle dont un symptôme moteur non expliqué, associé à un score total ≥ 7 .

Cette liste des EI attendus est non exhaustive et doit être complétée par l'ensemble des EI rapportés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités AP. Par ailleurs, ces événements sont en majorité cotés par l'échelle d'évaluation pédiatrique des EI (PAERS).

4.2.2 EI biologiques

- EI hématologiques

Eosinophilie : augmentation du nombre d'éosinophiles au-dessus 500 cellules/mm³ de sang.

Leucopénie : diminution du nombre de leucocytes à moins de 4.000 éléments/mm³ de sang.

Neutropénie : nombre de polynucléaires neutrophiles en dessous de 1500/mm³ de sang.

Agranulocytose : nombre de polynucléaires neutrophiles en dessous de 500/mm³ de sang.

Thrombopénie : chute du taux de plaquettes sanguines à moins de 150.000/mm³ de sang.

- Perturbations de la fonction hépatique

Augmentation des enzymes hépatiques au-delà des normes (tableau 5).

Tableau 5 : normes des dosages ASAT et ALAT chez la fille et le garçon

	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/l)
Fille	>25	>25
Garçon	>30	>35

- EI neuromusculaires

Elévation de la créatine phosphokinase : taux supérieur à 150 UI/L.

- EI métaboliques

Hyperglycémie : glycémie ≥ 1 g/l chez l'enfant ; chez l'adolescent $\geq 1,1$ g/l.

Hypertriglycéridémie : triglycérides ≥ 1 g/l avant 10 ans ; $\geq 1,3$ g/l après 10 ans.

Hypercholestérolémie : cholestérol total chez l'enfant et l'adolescent $> 1,7$ g/l, LDL-cholestérol $> 1,3$ g/l, HDL-cholestérol $< 0,4$ mg/l.

HbA1C: > 6 %.

- EI hormonaux

Hyperprolactinémie : pour le taux de prolactine, les seuils de normalité seront définis selon les habitudes de chaque laboratoire. Hypoprolactinémie : taux bas sérique < 2 ng/ml.

Déficit en 25(OH) vitamine D si taux < 30 ng/mL.

Insulinémie ≥ 9 mUI/l si patient prépubère, ≥ 16 mUI/l si patient pubère.

HOMA-IR $\geq 2,1$ si patient prépubère, $\geq 3,9$ si patient pubère.

Valeurs anormales pour le bilan thyroïdien (TSH, T3I, T4I).

Lors de l'apparition de ces EI, la conduite à tenir était laissée à l'appréciation du médecin prescripteur référent de l'enfant.

Nous rappelons que par l'intermédiaire de l'échelle PAERS pour chaque EI identifié l'investigateur a précisé :

- Si l'EI était imputable à un traitement (non, au médicament de l'étude, à un autre médicament, s'il y a interaction médicamenteuse),
- La sévérité (légère, modérée, sévère, extrême) de l'EI, et si
- L'EI avait un impact fonctionnel (non, oui) dans la vie du sujet.

5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide 7.1 (Copyright (c) 2017 par SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

L'analyse statistique comportait en premier lieu une description de la population de l'étude et des paramètres étudiés avec l'évaluation des fréquences absolues et relatives pour les variables catégorielles ; et l'évaluation des moyennes et écart-type, médianes et interquartiles pour les variables quantitatives.

Avant réalisation de chaque analyse les conditions d'application des tests utilisés ont été vérifiées. Les différents tests ont été considérés comme significatifs au seuil de 5 %.

5.1 Objectif principal

Le taux d'incidence (TI) d'un événement est la « vitesse de production » de nouveaux cas au cours d'un intervalle de temps. Il est égal au nombre de nouveaux cas survenus dans cet intervalle de temps divisé par la taille de la population à risque. La taille de la population se mesure en « personnes-temps », ici en personnes-années. Il s'agit de la somme des durées, cumulées sur l'ensemble de la population à l'étude et sur l'ensemble de la durée de suivi pendant laquelle les sujets sont susceptibles d'être enregistrés comme de nouveaux cas (un patient n'est plus à risque dès qu'un EI survient). Le TI ne prend en compte qu'un EI par patient, le premier. Le résultat était donc un TI en personne année.

Le TI a été calculé selon la formule :

$$TI = \frac{m}{PA}$$

où m est le nombre de nouveaux cas pendant la période de suivi et PA le nombre de personnes-années cumulées sur cette même période.

$$TI \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{TI}{PA}}$$

L'intervalle de confiance est donné par

5.2 Objectifs secondaires

5.2.1 Etude des facteurs de risque associés à la survenue des EI

L'association entre les facteurs de risque potentiels et la survenue d'EI a été étudiée à l'aide d'un modèle de régression de Poisson.

Une analyse univariée a été réalisée dans un premier temps sur chacune des variables susceptibles d'être des facteurs de risques (l'âge à la mise sous traitement, le stade pubertaire à l'inclusion, l'âge de début de la maladie ayant justifié la prescription d'AP, le type de molécule AP donnée en première intention, le(s) traitement(s) associé(s), les catégories diagnostiques DSM-IV-R), puis les variables associées au nombre d'EI au seuil de 15 % ont été sélectionnées pour une analyse multivariée.

5.2.2 Etude des facteurs de risque associés au changement de type de molécule AP

Le délai, entre la mise sous traitement et le changement de molécule (quel qu'en soit la cause), a été réalisé sous la forme d'une courbe de Kaplan Meier. Les patients qui arrêtent leur traitement quel qu'en soit la raison seront considérés comme des censures. Une analyse de survie (modèle de Cox) a permis d'identifier les facteurs de risque associés au changement de type de molécule AP. Les facteurs de risques étudiés étaient les mêmes que ceux du paragraphe 5.2.1. Une analyse univariée a été réalisée dans un premier temps, puis les variables associées au changement de molécule au seuil de 15 % ont été sélectionnées pour une analyse multivariée.

5.2.3 Etude de la persistance et/ou réversibilité des EI chez les patients ayant interrompu le traitement par AP avant les 12 mois de l'étude

Les patients ayant interrompu leur traitement AP pour cause d'EI étaient suivis comme les autres patients jusqu'à la fin de leur durée de participation prévue à l'étude. Ainsi, la persistance et/ou la réversibilité des EI à 3 mois après l'arrêt de l'AP a pu être mesurée chez tous les patients ayant arrêté le traitement avant M9. Ces études ont servi de base pour les analyses complémentaires sur l'apparition et la présence des EI présentées au chapitre 5.2.10.

5.2.4 Evolution de la sévérité de la maladie à M0, M3, M6, M9 et M12

La sévérité de la maladie était mesurée par l'échelle CGI-S. Les valeurs mesurées (scores sur 7) ont été présentées sous la forme de moyenne et écart type ou médiane et quartiles à M0, M3, M6, M9 et M12. Les distributions au cours du temps des scores obtenus à l'échelle CGI-S ont été représentées sous la forme d'un graphique de 5 boîtes à moustaches, avec en abscisse le temps, et en ordonnée le score. Pour chaque patient, la différence entre son score à une visite et celui de la visite précédente a été calculée ainsi que la différence entre son score à M0 et celui de M12.

Les 5 valeurs obtenues ont été testées afin de déterminer si l'évolution entre chaque visite et entre M0 et M12 était statistiquement significative. Ces tests ont été réalisés à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées (Wilcoxon signed rank test).

5.2.5 Evolution du fonctionnement global à M0, M6 et M12

L'évolution du fonctionnement global était mesurée par l'échelle CGAS. Les valeurs mesurées ont été présentées sous la forme de moyenne et écart type ou médiane et quartiles à M0, M6 et M12.

Les distributions au cours du temps des scores obtenus à l'échelle CGAS ont été représentées sous la forme d'un graphique de 3 boîtes à moustaches, avec en abscisse le temps (M0, M6, M12), et en ordonnée le score. Pour chaque patient, la différence entre son score à une visite et celui de la visite précédente a été calculée ainsi que la différence entre son score à M0 et celui de M12. Les 3 valeurs obtenues ont été testées afin de déterminer si l'évolution entre chaque visite et entre M0 et M12 était statistiquement significative. Ces tests ont été réalisés à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées (Wilcoxon signed rank test).

5.2.6 Evolution de l'alliance thérapeutique à M0, M3, M6, M9 et M12

L'alliance thérapeutique est une valeur quantitative qui a été évaluée à l'aide de l'échelle HAQ. Les valeurs obtenues par les patients ont été présentées sous la forme de moyenne et écart type ou médiane et quartiles à M0, M3, M6, M9 et M12 et sous la forme d'un graphique de 5 boîtes à moustaches, avec en abscisse le temps, et en ordonnée le score. Pour chaque patient, la différence entre son score à une visite et celui de la visite précédente a été calculée ainsi que la différence entre son score à M0 et celui de M12. Les 5 valeurs obtenues ont été testées afin de déterminer si l'évolution entre chaque visite et entre M0 et M12 était statistiquement significative. Ces tests ont été réalisés à l'aide d'un test t de Student pour données appariées.

5.2.7 Evolution de la qualité de vie à M0, M3, à M6, à M9 et à M12

L'auto-questionnaire SDS évaluant l'impact des troubles dans trois domaines de vie de l'enfant (scolaire, social, familial) a permis d'évaluer la qualité de vie. Il produit 4 scores : un pour chaque domaine allant de 0 (impact nul) à 10 (impact important) et la somme des 3 domaines (avec un score total maximum de 30). Il y a deux questionnaires (parent /enfant).

Ces variables ont été présentées sous la forme de moyennes et écart-types ou médianes et quartiles à M0, M3, M6, M9 et M12 et sous la forme d'un graphique de 5 boîtes à moustaches, avec en abscisse le temps, et en ordonnée le score. Pour chaque patient, la différence entre son score à une visite et celui de la visite précédente a été calculée ainsi que la différence entre son score à M0 et celui de M12. Les 5 valeurs obtenues ont été testées afin de déterminer si l'évolution entre chaque visite et entre M0 et M12 était statistiquement significative.

Ces tests ont été réalisés à l'aide du test t de Student, ou d'un test non paramétrique de Wilcoxon (Wilcoxon signed rank test) en cas de non normalité des distributions, pour données appariées. La comparaison des scores des enfants et des parents à M0 et M12, a été effectuée à l'aide d'un test de Wilcoxon.

5.2.8 Evolution du comportement alimentaire à M0, M1, M3, M6, M9, M12

Le questionnaire QEWP utilisé pour évaluer le comportement alimentaire a été validé chez les jeunes âgés de 10 à 18 ans. Le diagnostic posé à l'aide de ce questionnaire comporte trois catégories : pas de diagnostic, pas de signe clinique de binge, diagnostic clinique de binge. Les proportions de patients dans ces trois catégories ont été présentées à M0, M1, M3, M6, M9 et M12.

Entre chaque visite, le nombre de patient passant de pas de binge eating à trouble de binge eating et inversement, ainsi que le passage de trouble de binge eating à boulimie ont été calculés sous la forme de nombres absolus et de pourcentages. De même pour la différence entre M0 et M12. La significativité de ces proportions a été testée à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haensezel.

5.2.9 Evolution de l'activité physique à M0, M1, M3, M6, M9, M12

Le questionnaire de Dennison utilisé pour évaluer l'activité physique contient 7 types d'activité. Le nombre d'heures passées dans chacune des activités a été étudié. Ces variables ont été présentées sous la forme de moyenne et écart type ou médiane et quartiles à M0 et M12.

La différence entre la moyenne d'heures déclarée à M0 et celle à M12 a été calculée. Les 7 valeurs obtenues ont été testées afin de déterminer si l'évolution était statistiquement significative. Ces tests ont été réalisés à l'aide d'un test t de Student pour données appariées.

5.2.10 Analyses complémentaires

Suite aux restitutions des premières analyses, des analyses complémentaires ont été réalisées :

5.2.10.1 : Evaluation d'apparition des EI au cours du suivi chez les 108 patients qui ont complété le suivi

L'apparition des EI a été classée par trimestre. La comparaison de la distribution de l'apparition des EI, en fonction de leur catégorie, au cours du suivi a été réalisée par un test du χ^2 .

5.2.10.2 : Evaluation de la présence des EI au cours du suivi chez les 108 patients qui ont complété le suivi

La présence de chaque EI a été déterminée pour chacun des temps du suivi. Puis pour chaque catégorie d'EI, l'évolution de la présence de ces EI au cours du temps a été comparée à l'aide d'un test Q de Cochran.

6. Modalités administratives

L'étude ETAPE a répondu à l'ensemble des modalités administratives et à la réglementation auxquelles doit répondre une étude clinique.

6.1 La réglementation

L'étude a été menée en totale conformité avec :

6.1.1 La déclaration d'Helsinki

La déclaration d'Helsinki a été établie par l'Association Médicale Mondiale en Juin 1964 (recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales), revue à Tokyo en octobre 1975, à Venise en octobre 1983, à Hong Kong en septembre 1989, à Somerset West en octobre 1996 puis à Edimbourg en octobre 2000.

6.1.2 La Directive Européenne et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne ont adopté le 4 Avril 2001 la directive européenne 2001/20/CE, dite directive essais cliniques de médicaments, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de BPC dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Concernant les essais hors médicaments, des recommandations de bonnes pratiques sont fixées par Arrêté du Ministre Chargé de la Santé et par décision de l'ANSM pour les produits mentionnés à l'article L5311-1 (dispositifs médicaux, produits sanguins labiles...). Les recommandations de BPC applicables sont référencées : ICH topic E6, CPMP/ICH/135/95.

6.1.3 Les dispositions législatives et réglementaires

La loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 Août 2004 (articles L.1121-1 à L.1126-7) modifie la loi 88-1138 du 20 Décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat et fixe les conditions des recherches biomédicales pratiquées et organisées en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Le décret d'application de cette loi est paru le 26 avril 2006 sous le numéro 2006-477.

Le champ d'application de la loi a été redéfini, le nouveau dispositif du Code de la Santé Publique s'applique aux recherches « organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

6.2 Les principaux points éthiques

Les droits de la personne et de ses intérêts sont un point essentiel de la loi notamment en ce qui concerne les mineurs et les incapables majeurs. L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société.

6.2.1 Information du patient et consentement éclairé

Préalablement au début de la recherche, l'investigateur a été chargé d'informer la personne sur le déroulement de l'essai et ses conséquences. Le patient a été également être informé des éventuelles alternatives médicales, des modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche ainsi que de son droit d'être informé sur les résultats globaux de la recherche. Le consentement éclairé, libre et exprès a été recueilli par écrit (article L-1122-1 du Code de la Santé Publique) sachant que le patient a eu l'opportunité de poser des questions et a été informé de son droit de refuser de participer à la recherche et se retirer à tout moment de l'essai sans donner de justification et sans préjudice de ce fait. Le consentement a été adapté à la compréhension du plus grand nombre et un délai de réflexion a été prévu entre la délivrance de l'information et le recueil du consentement.

L'investigateur a donné à signer le consentement éclairé, en dupliqué ; il a conservé l'original, donné la copie au patient. La notice d'information et le consentement éclairé ont été annexés au protocole.

6.2.2 Examen médical et affiliation à un régime de Sécurité Social

L'examen médical préalable ainsi que l'affiliation à un régime de Sécurité Sociale d'une personne susceptible de participer à un essai sont obligatoires pour l'ensemble des recherches biomédicales (article L1121-11 du code de la Santé Publique).

6.2.3 La confidentialité des données

Le personnel médical et non médical participant à l'essai a été soumis au secret médical et professionnel vis-à-vis des données recueillies au cours de l'étude sur le patient.

Les documents relatifs à l'essai ont été rangés dans une armoire ou un local fermant à clef.

6.3 L'enregistrement de l'essai dans les bases de données de référence

L'essai a été enregistré dans la base de données nationale, gérée par l'ANSM, qui recense l'ensemble des recherches biomédicales menées par les promoteurs français. Ce numéro (2012-004546-15) figure dans tous les documents relatifs au dossier ayant fait l'objet du présent dépôt.

6.4 Rôle du promoteur dans la mise en œuvre du projet

Le promoteur de l'étude a été le CHU de Nice représenté par la DRCI de Nice (avec le Dr FONTAS et Mme CAILLON) qui s'est assuré de démarches préalables indispensables au dépôt du dossier.

6.4.1 Assurance Responsabilité Civile

Une assurance en responsabilité civile auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle (SHAM) a été contractée pour la réalisation du protocole ETAPE.

6.4.2 Demande d'autorisation auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) et de l'ANSM

Un dossier complet (comprenant le protocole, les documents d'information, ainsi que les documents administratifs) a été soumis au CPP et à l'ANSM pour obtenir l'autorisation de la recherche biomédicale.

Après le lancement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du promoteur a obtenu un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM (Article L1123-9).

Toute modification mineure du protocole en cours d'étude a été adressée à chaque investigateur associé, avec accord a priori, sous forme d'un avenant par l'investigateur principal.

6.4.3 Déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL)

La constitution de la base de données de l'étude ETAPE a été déclarée à la CNIL, conformément à la Loi 2004-801 du 6/08/2004 et au Décret d'application numéro 2005-1309 paru le 20/10/2005.

6.5 Réalisation du projet et résultats

6.5.1 Démarrage de l'essai

L'étude a commencé après obtention de l'avis favorable du CPP et l'autorisation de la tutelle concernée. La date effective de commencement de la recherche a été communiquée sans délai à l'ANSM et au CPP.

6.5.2 Monitoring

Il a été prévu dans le protocole que 5 inclusions effectuées dans un centre investigateur, donnaient lieu à une visite par un Agent de Recherche Clinique (ARC) afin qu'il procède au contrôle qualité des données rapportées dans le CRF.

Ces visites ont permis de s'assurer que les cahiers contenaient toutes les informations demandées et étaient en conformité par rapport au protocole et à la réglementation en vigueur.

Le CRF de chaque patient devant être en adéquation avec les documents sources, c'est-à-dire le dossier médical du patient.

L'accès de l'ARC à ces documents doit être facilité par l'investigateur.

6.6 Archivage

Conformément aux BPC, à la fin de l'essai, tous les documents relatifs au protocole ont été archivés pour une durée de 15 ans par l'investigateur principal.

Les documents sont placés dans un local fermant à clef et offrant des garanties suffisantes de protection contre l'incendie, les dégâts des eaux, la lumière ou toute malveillance.

BMJ Open Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE)

Marie-Line Menard,^{1,2} Susanne Thümmler,^{1,2} Marianna Giannitelli,^{3,4} Bertrand Olliac,⁵ Olivier Bonnot,⁶ David Cohen,^{3,7} Florence Askenazy,^{1,2} ETAPE Study group

To cite: Menard M-L, Thümmler S, Giannitelli M, et al. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicentre naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open* 2016;**6**: e011020. doi:10.1136/bmjopen-2015-011020

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-011020>).

Received 6 January 2016
Revised 1 March 2016
Accepted 8 March 2016



For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Dr Marie-Line MENARD; menard.ml@pediatrie-chulnval-nice.fr

ABSTRACT

Introduction: In France, over recent years, the prescription rate of antipsychotic (AP) remained stable in children and adolescents. Prescription of second-generation antipsychotics increased, whereas prescription of first-generation antipsychotics decreased. Off-label prescriptions are very frequent in this population. Adverse events (AEs) in youth treated with AP are common and may be severe. AEs have hitherto been poorly monitored in naturalistic studies independent from industry.

Method and analysis: We describe a French prospective multicentre study in an AP-naïve paediatric population named Etude de la Tolérance des AntiPsychotiques chez l'Enfant (ETAPE). The study started in April 2013. So far, 200 patients have been included. The inclusion criteria are: male or female inpatients aged from 6 to 18 years, treated with an AP drug for less than 28 days, never been treated or having received AP for less than 3 months, discontinued at least 6 months prior to inclusion. These assessments of AE are performed at inclusion, as well as at 3, 6, 9 and 12 months after the introduction of the AP. The monitoring period will end in May 2016.

Ethics and dissemination: The study protocol was approved by the Ethics Committee 'Sud Méditerrané V' (number 12.082) and by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (number 2012-004546-15). All patients and their parents signed informed consent on enrolment in the study. We will submit the results of the study to relevant journals and offer national and international presentations. This study will enable better characterisation of the prescription of AP drugs. The results will further help to develop quality standards and recommendations for monitoring AE during the prescription of AP.

Trial registration number: NCT02007928.

BACKGROUND

The prescription of psychotropic drugs has increased in the paediatric population all over

the world since about 15 years. This increase varies widely, depending on the country and compounds, ranging from 1.5 to 5 times in many European countries and the USA.¹⁻⁴ In the paediatric population, this increase is linked to a major expansion of the prescription of second-generation antipsychotics (SGAs). That is explained, in large part, by the lower occurrence of adverse events (AEs) than with first-generation antipsychotic (FGA) treatment.⁵⁻⁸ In France, whereas SGA prescriptions are increasing and FGA prescriptions are decreasing over the period 2006-2013, antipsychotic (AP) dispensing rates are stable in persons aged 0-25 years.¹ In the USA, AP use increased from 2006 to 2010 for adolescents and young adults but not for children aged 12 years or younger.²

SGAs have been proven to be effective for treating several conditions in children and adolescents.⁹ As of March 2010, aripiprazole, olanzapine, quetiapine and risperidone are Food and Drug Administration (FDA)-approved medications for bipolar mania in children and adolescents (age 10-17 years; except olanzapine, age 13-17 years) and for adolescent schizophrenia (age 13-17 years). In addition, aripiprazole and risperidone are also FDA-approved medications for behavioural disturbances (irritability and aggression) associated with autism and/or intellectual disabilities in children and adolescents (age 6-17 years).¹⁰ However, naturalistic studies underline that SGAs are prescribed for many off-label indications in paediatric patients in several countries.¹¹⁻¹⁵ In France, only two SGAs have been granted market authorisation: (1) risperidone for severe behavioural disorders in mental retardation and for autistic syndromes from the age of 5 years, and for

schizophrenia and psychosis from the age of 18 years; and (2) aripiprazole for schizophrenia from the age of 15 years, and for moderate to severe manic episodes of bipolar I disorder in adolescents aged 13 years or older. Therefore, many prescriptions of AP are off-label and at discretion of the practitioner.^{14 15}

Importantly, many major AEs in children and adolescents treated with AP have been reported in the literature.^{6 16–18 19} SGA compounds have distinct profiles of secondary effects^{20 21} and at least some compounds (eg, olanzapine) have more AEs in young patients than in adults.²² The most common AEs of SGAs are metabolic (weight gain, obesity, dyslipidemia, hyperglycaemia, diabetes, insulin resistance), cardiac,¹⁰ neuromoto (somnia/sedation, extrapyramidal syndrome, akathisia, dystonia, catatonia) and endocrine (hyperprolactinaemia).^{23–26} Several authors expressed concerns about the consequences of SGAs after long-term exposure in this population.^{20 27 28} Indeed, the paediatric population treated by AP is at high risk of AEs.^{16 29} Yet, AEs are often poorly monitored. For example, among children, metabolic monitoring is carried out about two times less than in the adult population.³⁰

The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in children (CAMESA) published recommendations for monitoring children and adolescents treated with SGA drugs based on a meta-analysis of studies conducted between 1996 and 2010.^{31 32} The American Diabetes Association, American Psychiatric Association, North American Association for the Study of Obesity and the American Association of Clinical Endocrinologists subsequently issued a joint consensus that expanded the FDA screening recommendations to include a monitoring protocol for children and adolescents starting treatment with SGAs.³⁰ However, these recommendations are based on a limited amount of studies. In a recent experts' panel discussion on unmet needs, experts highlighted the need for more specific research given the numerous issues raised in paediatric psychopharmacology including: "the frequent off-label prescription of medications to children and adolescents based exclusively on data from randomized controlled studies involving adult patients; the frequent lack of age-specific dose, long-term efficacy and tolerability/safety data; [...]; the current lack of biomarkers to predict treatment response and severe AEs; the effective dissemination of evidence-based treatments to the general public, to better inform patients and families of the benefits and risks of pharmacological interventions during development".³³

In conclusion, the published data concerning AEs of the AP treatment in the paediatric population are currently insufficient, limiting the development of standardised recommendations, essential to improve the safe use of drugs in child psychiatry. Moreover, a better understanding of AEs of AP in paediatric patients is needed in order to improve the benefit–risk ratio. In addition, more secure prescriptions should help to reduce global healthcare costs of child psychiatry patients.

METHODS/DESIGN

Ethical consideration, funding and registration

ETAPE was funded and authorised by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM, number 2012-004546-15). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the principal investigator (MLM) 'Sud Méditerrané V' (number 12.082). All patients and their parents signed informed consent on enrolment in the study. The ETAPE study has also been registered on ClinicalTrials.gov (number NCT02007928). It started in April 2013 (the Gantt diagram is shown in figure 1).

Objectives

The main objective of this study is the evaluation of the incidence of AE related to AP drugs in a French paediatric population with no history of treatment with AP drugs. Secondary objectives are the evaluation of risk factors associated with the occurrence of AEs, persistence of AEs at the end of the study, evaluation of risk factors associated with changing AP drug, evaluation of disorder' severity, social functioning, therapeutic alliance, quality of life, eating patterns and physical activity.

Trial design

ETAPE is a naturalistic prospective multicentre study.^{34 35} Patients were recruited over a period of 25 months (from April 2013 to May 2015). A total of 200 patients have been enrolled in 10 University Departments of Child and Adolescent Psychiatry (Children's Hospitals of NICE CHU-Lenval, NICE; University Hospital Pitié Salpêtrière, Paris; Nantes University Hospital, Nantes; Lille University Hospital, Lille; Nancy University Hospital, Nancy; Esquirol Hospital, Limoges; Lyon University Hospitals (HCL Lyon, CH Vinatier, St Jean de Dieu); Toulouse University Hospital, Toulouse; Hospital Fondation Vallée, Gentilly; Poitiers University Hospital, Poitiers; Monaco Hospital) (figure 2). Both inpatients and outpatients have been included in the study. The follow-up for each patient is 12 months. Thus, the monitoring period will end in May 2016.

Patients have been included up to 28 days after the introduction of AP drug. Assessments are performed at inclusion and at 3, 6, 9 and 12 month follow-up (M3, M6, M9, M12). Results of laboratory assessment and ECG up to 90 days prior to and 28 days after initiation of AP treatment are considered for the inclusion visit. Follow-up visits are scheduled at 3, 6, 9 and 12 months after the introduction of AP drug (± 14 days). Follow-up and clinical assessments are specified in table 1. Given the naturalistic design, prescribing decisions will remain free and independent of the study. Practitioners will take all decisions about change or cessation of AP medication according to their usual clinical practice. Each centre will be responsible for the interpretation of all additional examinations performed during the study.

Inclusion criteria

The study was proposed to AP-naïve children and adolescents with a practitioner's prescription of AP. Participants

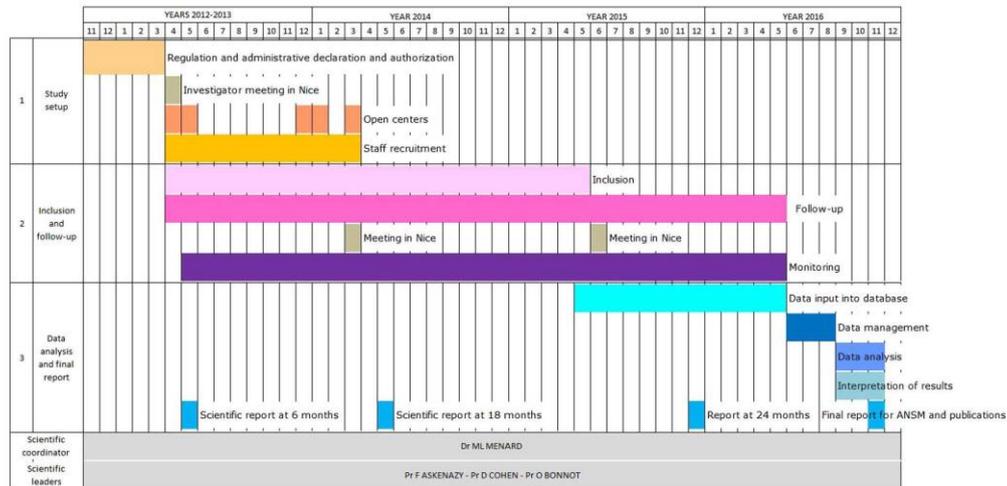


Figure 1 Gantt diagram of the ETAPE study. ANSM, French National Agency for Medicines and Health Products Safety; ETAPE, Etude de la Tolérance des AntiPsychotique chez l'Enfant.

accessed the study either by direct access at the study sites or by referral by a general practitioner or specialists prescribing the medication. Inclusion criteria were as follows:

- ▶ Male or female aged from 6 to 18 years
- ▶ Treated by AP drug for less than 28 days
- ▶ Never having received AP treatment before, or having received AP for less than 3 months and discontinued 6 months prior to the study
- ▶ Informed consent of parents or guardian
- ▶ Informed consent of child aged 12 years and older

- ▶ Consent of child aged under 12 years
- ▶ Affiliation to French social security

Exclusion criteria

Since our goal was to conduct a naturalistic study of all types of prescriptions of AP, we did not retain frequently used exclusion criteria such as off-label prescription, patients with severe condition (eg, suicidal behaviour; hospitalisation; comorbid organic condition) and patients with intellectual disability. Therefore, the only exclusion

Figure 2 Inclusion per centre. Legend of figure 2: Less than 6 inclusions per centre (Fondation Vallée, Gentilly; Nancy University Hospital; Poitiers University Hospital; Monaco Hospital) N=12 (6%).

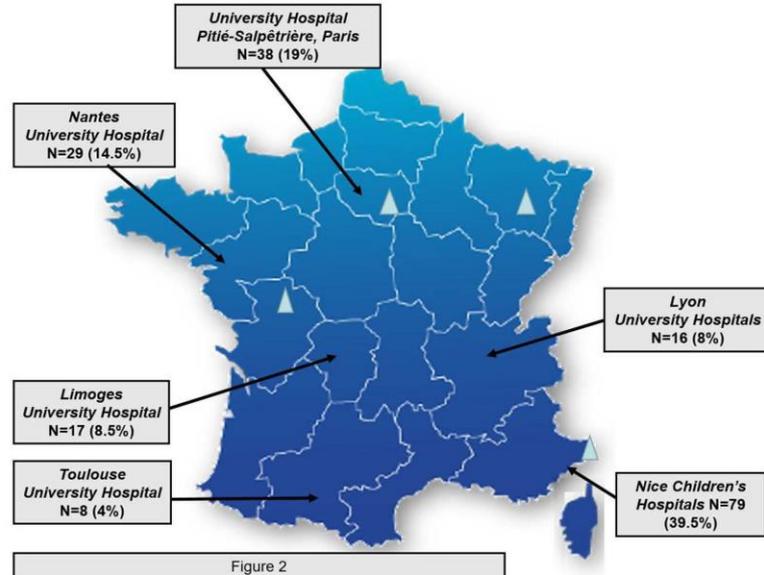




Table 1 ETAPE study procedure and evaluation criteria

	Selection	Inclusion	M3	M6	M9	M12
Inclusion criteria	×					
Informed consent	×					
Somatic parameters weight, height, BMI, waist circumference, blood pressure, temperature	–	×	×	×	×	×
Tanner stage	–	×	–	×	–	×
AIMS ³⁶						
SAS ^{37 38}	–	×	×	×	×	×
BARS ³⁹						
BFCRS ⁴⁰						
Laboratory assessment						
Full blood count, liver enzymes, creatine phosphokinase, glycaemia, cholesterol (total, HDL, LDL), triglycerides, hsCRP,	–	×	×	×	×	×
Prolactin, insulin, HbA1c, HOMA	–	×	×	×	–	×
Vitamin D	–	×	×	–	–	×
Thyroid hormones	–	×	–	–	–	×
ECG, QTc interval	–	×	–	×	–	×
Semistructured interview	–	×	–	–	–	×
K-SADS ⁴¹						
MINI/MINI-kid ⁴²						
Clinician questionnaires	–	×	×	×	×	×
CGI-S ^{43 44}						
CGAS ^{45 46}	–	×	–	×	–	×
PAERS ⁴⁷	–	×	×	×	×	×
Patient Questionnaires						
QEW ⁴⁸	–	×	×	×	×	×
HAQ ^{49 50}	–	–	×	×	×	×
SDS ⁵¹	–	×	×	×	×	×
Dennison ⁵²	–	×	×	×	×	×

AIMS, abnormal involuntary movement scale; BARS, barnes akathisia rating scale; BFCRS, bush francis catatonia rating scale; BMI, body mass index; CGAS, clinical global assessment scale; CGI-S, clinical global impression scale; ECG, electrocardiogram; HAQ, helping alliance questionnaire; HDL, high-density lipoprotein; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; HbA1c, glycated haemoglobin; HOMA, insulin resistance; K-SADS, SAS, simpson and angus scale; LDL, low-density lipoprotein; MINI, mini international neuropsychiatric interview; PAERS, pediatric adverse event rating scale; QEW, questionnaire of eating and weight patterns; schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children; SDS, sheehan disability scale.

criterion was refusal or withdrawal of consent by the patient or his/her parents.

Measures

Quantitative and qualitative measures are assessed during the study (summary in table 1): clinical parameters (eg, body weight), laboratory assessment (eg, blood cholesterol), ECG (eg, QTc interval), semistructured interviews to assess main diagnosis at inclusion and after 12 month follow-up (Kiddie-SADS,⁴¹ and/or MINI/MINI-Kid⁴²), several clinical heteroassessments with a specific rating scale (eg, the Modified Bush-Francis Catatonia Rating Scale, BFCRS^{40 53}), and several self-report questionnaires (eg, Pediatric Adverse Event Rating Scale, PAERS⁴⁷).

Data collection process

Each investigator of the different study centres (child psychiatrist, clinical psychologist, physician, paediatrician, cardiologist) is responsible for collecting and entering data on the paper CRF at the time of the visit. Data control for quality and regulation requirement is realised in each every five inclusions centre by the

monitoring clinical research assistant. Results will be entered by the clinical research assistants of the NICE study centre in the database. Double-check in order to avoid missing data or filling errors will be carried out before freezing of the database. Data extraction and analysis of the database (Open Clinica V.3.1.3 Community Edition) will be performed by the Department of Clinical Research and Innovation (DRCI) at NICE University Hospital (data and metadata) after freezing.

Statistical analysis

Statistical analysis will be conducted by DRCI at NICE University Hospital using SAS Enterprise Guide V.5.1 (Copyright (c) 1999–2006 by SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA). A descriptive analysis of all the parameters collected at baseline and during follow-up will be performed. For continuous variables (age, weight, body mass index, etc), indicators such as the mean, SD and range values will be calculated. Categorical data will be presented by means of frequency (n, %).

Changes in the parameters and in the distribution of categorical variables from baseline to follow-up points will be tested with univariate analysis using appropriate

testing according to the type of variable and distribution with a level of significance for the *p* value fixed at <0.05.

In addition, multivariate analysis will be carried out. An intention-to-treat approach will be used; this means that patients who will be lost to follow-up will be censored at the time of the last visit they attended and included in the analysis. Survival analysis techniques will be performed using Cox analysis for binary outcomes and generalised models for continuous variables. Missing data will also be handled by using the Last Observation Carried Forward method.

OUTCOMES

The implementation of this national study should help in raising awareness and educating all French practitioners (child psychiatrists, psychiatrists, paediatricians, general physicians) about AEs of AP in young people. The study will also enable better characterisation of the prescription of AP drugs in children and adolescents and evaluate the incidence of AEs related to AP drugs in a French population with no history of taking AP drugs.

The secondary objectives of the ETAPE study are the assessment of risk factors associated with the occurrence of AEs (eg, age at onset of treatment, pubertal status at baseline, age at onset of disorder for which the prescription of an SGA drug was indicated, type of AP treatment, concomitant treatment, Diagnostic and Statistical Manual Fourth Edition (DSM-IV) diagnosis). In addition, these items will help to identify risk factors associated with change of AP treatment. The course of disorder' severity, social functioning, therapeutic alliance, quality of life, eating patterns and physical activity during follow-up will also be analysed.

The results will serve to:

- ▶ Help practitioners for prescription decisions
- ▶ Reinforce monitoring of AEs related to AP drugs
- ▶ Develop recommendations for AP prescription and follow-up by adding original data from a naturalistic study
- ▶ Improve the safety of AP drugs in child and adolescent psychiatry

The results will further help to develop quality standards and monitoring methods for the prescription of AP in order to improve the benefit/risk ratio.

DISCUSSION

The results of this study are very important as AEs of antipsychotic treatment are sometimes overlooked in current practice in child psychiatry. In addition, few studies target the antipsychotic-naïve paediatric population.

The ETAPE study proposes a methodology enabling an exhaustive search for AE. Early identification and better understanding of AE will help to improve mental healthcare of the paediatric population, and also reduce the costs of the treatment of AE.

Limitations of the study: The paediatric psychiatric population is very difficult to follow up reliably. There is

a high risk of loss to follow-up, which is estimated to be at least 20%. The size of the sample could be limited by these factors. The clinical scales used to assess neuromuscular AEs are validated in the adult population, which might be a limitation for analyses in young patients. Secondary analyses may be limited by the number of patients in each subgroup.

Author affiliations

¹University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Children's Hospitals of NICE CHU-Lenval, NICE, France

²CoBTek, EA7276, University of NICE Sophia Antipolis, Nice, France

³Department of Child and Adolescent Psychiatry, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France

⁴GRC-PSYDEV, Université Pierre et Marie Curie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

⁵Department of Child and Adolescent Psychiatry, Esquirol Hospital, Limoges, France

⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nantes University Hospital, Nantes, France

⁷CNRS UMR 7222 Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Collaborators ETAPE Study group: Boublil Michel, MD (CAMPS de Grasse, Grasse, France); Castaigns Agnès, PhD (University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Children's Hospitals of NICE CHU-Lenval, NICE, France); Chambry Jean, MD (Fondation Vallée, Gentilly, France); Charvet Dorothee, MD (Unité de Soins pour Adolescents Ulysse, Saint Jean de Dieu Hospital, Lyon, France); Cseterky Mona, MD (Princess Grace Hospital Centre, Monaco); Fontas Eric, MD (Department of Clinical Research and Innovation, NICE University Hospital, NICE, France); Fourneret Pierre, MD, PhD (Hôpital Femme Mère Enfant, Fondation Hospices Civils de Lyon, Lyon, France); Gicquel Ludovic, MD, PhD (Henri Laborit Hospital, Poitiers, France); Kabuth Bernard, MD, PhD (Department of Child and Adolescent Psychiatry, Brabois Vandoeuvre-les-Nancy Hospital, France); Leroy Bernard, MD (Pôle Parents-Femme-Enfant, Cannes Hospital, France); Maria Fanny (University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Children's Hospitals of NICE CHU-Lenval, NICE, France); Mocerri Pamela, MD (Children's Hospitals of NICE CHU-Lenval, NICE, France); Raynaud Jean-Philippe, MD, PhD (University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Toulouse University Hospital, Toulouse, France); Roche Jean-François, MD (Department of Child and Adolescent Psychiatry, Esquirol Hospital, Limoges, France); Rochet Thierry, MD (Hospital Center Le Vinatier, Bron, France).

Contributors M-LM, FA, OB and DC form the scientific committee of the study and contributed to the conceptualisation of the ETAPE study and the design of this protocol. M-LM is responsible for all aspects of the study including preparation of grant application, securing funding, data analysis, interpretation and preparation of the final manuscript for publication. M-LM, ST, FA and DC have been involved in drafting the first version of the MS. All authors have been involved in revising it critically for important intellectual content, and approved the final version.

Funding This study is funded by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM, number 2012-004546-15).

Competing interests During the past 2 years, DC reported past consultation for the receipt of honoraria from Otsuka, Shire, Lundbeck and IntegraGen. OB reported past consultation for the receipt of honoraria from Otsuka, Shire, Orphan Europe and Actelion.

Patient consent Obtained.

Ethics approval The study was sponsored by the Ethic Committee 'Sud Méditerrané V' (number 12.082) and by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety—ANSM (number 2012-004546-15).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement The study protocol was approved by the Ethics Committee 'Sud Méditerrané V' (number 12.082) and by the French National

Agency for Medicines and Health Products Safety (number 2012-004546-15). All patients and their parents signed informed consent on enrolment in the study. We will submit the results of the study to relevant journals and offer national and international presentations. This study will enable better characterisation of the prescription of AP drugs. The results will further help to develop quality standards and recommendations for monitoring AEs during the prescription of AP.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, et al. Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;24:1181–91.
- Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of young people with antipsychotic medications in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:867–74.
- Acquaviva E, Peyre H, Falissard B, et al. Panorama de la prescription et de la consommation des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent en France. *Neuropsychiatr Enf Adolesc* 2012;60:77–85.
- Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D. Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J Pediatr Health Care* 2012;26:139–45.
- Ben Amor L. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data. *J Affect Disord* 2012;138:S22–30.
- Vitiello B, Correll C, Zwieteren-Boot B, et al. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:629–35.
- Kalverdijk LJ, Tobi H, Van den Berg PB, et al. Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2006. *Psychiatr Serv* 2008;59:554–60.
- Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:26.
- Aparasu RR, Bhatara V. Patterns and determinants of antipsychotic prescribing in children and adolescents, 2003-2004. *Curr Med Res Opin* 2007;23:49–56.
- Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, et al. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:104–20.
- McKinney C, Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clin Psychol Rev* 2011;31:465–71.
- Doey T, Handelman K, Seabrook JA, et al. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry* 2007;52:363–8.
- Cooper WO, Arbogast PG, Ding H, et al. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:79–83.
- Auby P. Nouveaux enjeux de la recherche clinique en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enf Adolesc* 2012;60:62–8.
- Cohen D. Les antipsychotiques atypiques chez l'adolescent : quels enjeux pour l'avenir ? *Encéphale* 2011;37:15–17.
- Arango C, Giraldez M, Merchan-Naranjo J, et al. Second-generation antipsychotic use in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naïve patients. *JAACAP* 2014;53:1179–90.
- 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.
- San L, Arranz B, Perez V, et al. One-year, randomized, open trial comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone effectiveness in antipsychotic-naïve patients with a first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 2012;200:693–701.
- Correll CU. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry* 2008;20:195–201.
- Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, et al. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian metaanalysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:309–16.
- Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:621–45.
- 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.
- Keinänen J, Mantere O, Kieseppä T, et al. Early insulin resistance predicts weight gain and waist circumference increase in first-episode psychosis—a one year follow-up study. *Schizophr Res* 2015;169:458–63.
- Druyts E, Eapen S, Wu P, et al. The risk of elevated prolactin levels in pediatric patients exposed to antipsychotics for the treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014;3:116.
- Pina-Camacho L, Díaz-Caneja C, Saiz PA, et al. Pharmacogenetic study of second-generation antipsychotic long-term treatment metabolic side effects (the SLIM Study): rationale, objectives, design and sample description. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2014;7:166–78.
- Raffin M, Giannitelli M, Consoli A, et al. Management of adverse effects of second-generation antipsychotics in youth. *Current Treatment Options in Psychiatry* 2014;1:84–105.
- Rani FA, Byrne PJ, Murray ML, et al. Paediatric atypical antipsychotic monitoring safety (PAMS) study. Pilot study in children and adolescents in secondary and tertiary care settings. *Drug Saf* 2009;32:325–33.
- Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viad M, et al. Children and adolescents with severe mental illness need vitamin D supplementation regardless of disease or treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:1–5.
- Nielsen RE, Laursen MF, Vernal DL, et al. Risk of diabetes in children and adolescents exposed to antipsychotics: a Nationwide 12-year case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:971–9.
- Morrato EH, Nicol GE, Maahs D, et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:344–51.
- Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, et al. Des recommandations probantes pour surveiller l'innocuité des antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health* 2012;17:12B–21B.
- 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.
- Persico AM, Arango C, Buitelaar JK, et al. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: present scenario and future perspectives. *European Neuro Psycho Pharmacology* 2015;25:1513–31.
- Menard ML, Thümmeler S, Aubry P, et al. Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naïve children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2014;8:18.
- Menard ML, Askenazy F. Evaluation de l'incidence des événements indésirables sous antipsychotique en population pédiatrique naïve (Étude ETAPE: étude de la tolérance des antipsychotiques chez l'enfant). *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 2013;61:131–2.
- Guy W. *ECDEU. Assessment manual for psychopharmacology: revised (DHEW publication number ADM 76-338)*. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976a:534–7.
- Lejoyeux M, Gorwood P, Stalla-Bourdillon A, et al. Traduction et utilisation de l'échelle de Simpson et Angus de symptômes extra-pyramidaux. *Encéphale* 1993;19:17–21.
- Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extra-pyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:11–19.
- Barnes TRE. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychol* 1989;154:672–6.
- Bush G, Fink M, Petrides G, et al. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:129–36.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children. Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980–8.

42. Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, *et al.* The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry* 1997;12:232–41.
43. Kadouri A, Corruble E, Falissard B. The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression. *BMC Psychiatry* 2007;7:7.
44. Guy W. ECDEU. Assessment manual for psychopharmacology. Revised 1976.
45. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL. The global assessment scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766–71.
46. Dugas M, Halfon O, Cousin R. Double-blind study of mianserin, imipramine and placebo in childhood depression. *Poster presented at the annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*; New York, 11-15 October 1989.
47. March J, Karayal O, Chrisman A. CAPTN: the Pediatric Adverse Event Rating Scale. In: Novins DK, DeYoung, eds. *The Scientific Proceedings of the 2007 Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*; 23-28 october 2007; Boston, 2007:241.
48. Johnson WG, Grieve FG, Adams CD, *et al.* Measuring binge eating in adolescents: adolescent and parent versions of the Questionnaire of Eating and Weight Patterns. *Int J Eat Disord* 1999;26:301–14.
49. Kermarrec S, Kabuth B, Bursztejn C, *et al.* French adaptation and validation of the Helping Alliance Questionnaires for child, parents and therapist. *Can J Psychiatry* 2003;51:913–22.
50. Luborsky L. Helping alliances in psychotherapy: the groundwork for a study of their relationship to its outcome. In: Claghorn JL, ed. *Successful psychotherapy*. New York: Brunner/Mazel, 1976:92–116.
51. Leon AC, Shear MK, Portera L, *et al.* Assessing impairment in patients with panic disorder: the Sheehan Disability Scale. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1992;27:78–82.
52. Dennison BA, Straus JH, Mellits DE, *et al.* Childhood physical fitness test: predictor of adult physical activity levels? *Pediatrics* 1988;82:324–30.
53. Cohen D, Nicolas JD, Flament MF, *et al.* Clinical relevance of chronic catatonia schizophrenia in children and adolescents: evidence from a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2005;76:301–8.

III. RESULTATS

1. Déroulement

1.1 Organigramme de l'étude

La convention avec l'ANSM a été signée en novembre 2012.

L'étude ETAPE a débuté le 02/04/2013 avec une première inclusion le 08/04/2013.

Le suivi proposé a été de 12 mois. La période d'inclusion a été de 25 mois (avril 2013 à mai 2015).

L'étude s'est terminée en mai 2016.

La figure 1 représente les différentes périodes qui ont concerné l'étude ETAPE.

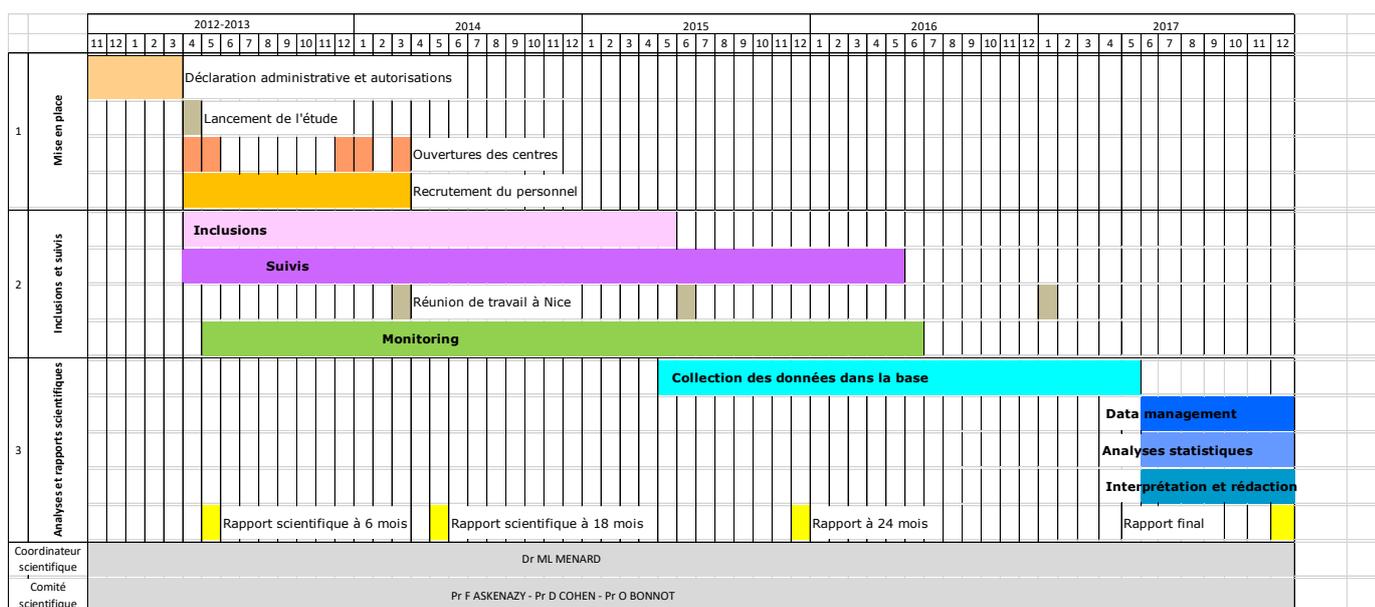


Figure 1 : Diagramme de Gantt de l'étude ETAPE

1.2 Centres investigateurs

Le recrutement s'est fait au niveau national ; dans plusieurs départements :

- Alpes-Maritimes : Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent Hôpitaux Pédiatriques de Nice - CHU LENVAL ; Service de Psychiatrie Infanto-Juvénile - Centre Hospitalier d'Antibes ; Service de Pédopsychiatrie - Centre Hospitalier de Cannes.
- Midi-Pyrénées : Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse.
- Rhône : Hospices Civils de Lyon, Hôpital Saint Jean de Dieu à Lyon et Hôpital Vinatier à Bron.
- Meurthe-et-Moselle : Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent - Hôpital d'Enfants de Nancy.
- Haute-Vienne : Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent - Centre Hospitalier Spécialisé Esquirol (Limoges).

- Pays-de-la-Loire : Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.
- Seine : Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent - Hôpital de la Pitié-Salpêtrière.
- Val-de-Marne : Centre Hospitalier de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent - Fondation Vallée (Gentilly).
- Nord-Pas-de-Calais : Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent - Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.
- Service de Pédiopsychiatrie, Centre Hospitalier Princesse Grâce de Monaco.

Au total, 15 centres ont été ouverts successivement : CHU de Nice (02/04/2013), CH d'Antibes (02/04/2013), CH de Cannes (10/04/2013), AP-HP - Paris (21/05/2013), CHU de Nantes (02/04/2013), CH de Gentilly (24/12/2013), CHRU de Lille (15/04/2013), CHU de Nancy (02/04/2013), CH d'Esquirol - Limoges (29/04/2013), CH de Lyon (02/04/2013), CH Vinatier - Bron (02/03/2014), CH St Jean de Dieu - Lyon (15/01/2014), CHU de Toulouse (16/04/2013), CH de Poitiers (02/12/2013) et CH Princesse Grâce – Monaco (03/12/2013).

Au cours de l'étude, le centre d'inclusion de Lille a été fermé le 09/07/2013 du fait de difficultés rencontrées au cours de la phase d'inclusion.

Dans chaque centre, un travail important a été mené pour recruter des personnes qualifiées et constituer des équipes de recherche de « terrain » opérationnelles et efficaces.

Ces équipes ont été sensibilisées, formées aux spécificités du projet ETAPE (passation des échelles cliniques et diagnostiques, examen neuro-pédiatrique, accompagnement des familles dans la passation des auto-questionnaires).

Le parcours de soin du patient, spécifique à chaque centre hospitalier, a également été défini et a impliqué la création de liens privilégiés avec le laboratoire d'analyses biologiques, le service de cardiologie, les médecins référents prescripteurs.

De même, des documents d'aide destinés aux familles et aux partenaires de soins ont été mis au point et transmis.

Dans certains centres associés, la mise en place du projet a nécessité un soutien et un investissement supplémentaire. Des contraintes administratives et logistiques telles que le recrutement de personnel, l'organisation interne des services, ou l'identification des patients ont entraîné un certain retard dans le démarrage des inclusions.

1.3 Lancement et suivi de l'étude

Une réunion de lancement et de formation aux échelles d'évaluation a été réalisée à Nice le 02/04/2013. Puis, durant toute la durée du suivi, des réunions téléphoniques mensuelles ont été organisées par le centre investigateur principal niçois pour répondre aux questions des investigateurs associés, relever rapidement les difficultés et proposer une conduite à tenir, donner des informations sur l'avancée du projet.

Deux rencontres scientifiques, proposées à l'ensemble des investigateurs, ont eu lieu les 28/03/2014 et 26/06/2015 à Nice.

Le nombre des amendements au cours de l'étude a été de 10. Tous ont été approuvés par le CPP « Sud Méditerranée » et l'ANSM. Les principaux motifs de demande d'amendement ont été : obtenir la modification d'un critère d'inclusion (augmentation du temps d'exposition à l'AP de 14 à 28J avant l'inclusion), réaliser une collection biologique à partir des patients niçois inclus et être autorisé à des analyses ultérieures, correction du paragraphe des EI attendus à la demande du centre de pharmacovigilance du CHU de Nice, obtenir une prolongation de 6 mois de la période d'inclusion, ajouter un centre investigateur, et signaler le déménagement d'un des centres d'inclusion.

Des visites de monitoring ont été réalisées pour la mise en place de l'étude, pour le contrôle du recueil des données et pour la clôture des centres.

1.4 Population étudiée

Les patients étaient âgés de 6 à 18 ans, bénéficiant d'un traitement par AP. Les patients et leurs familles ont représenté une population vulnérable qui a nécessité un accueil et un suivi spécifiques. Il a été mis en place des rappels téléphoniques pour les rendez-vous de suivi, la verbalisation d'information simples et adaptées à la population.

Sur un plan qui reste subjectif, il y a eu très peu de refus de participation au projet par les familles sans que nous puissions le chiffrer.

1.5 Les inclusions

Les inclusions ont débuté au fur et à mesure : CHU de Nice (Avril 2013), CH d'Antibes (Avril 2013), CH de Cannes (Avril 2013), AP-HP - Paris (Mai 2013), CHU de Nantes (Novembre 2013), CH de Gentilly (Décembre 2013), CHU de Nancy (Août 2013), CH d'Esquirol - Limoges (Juin 2013), HCL de Lyon (Juin 2014), CH Vinatier - Bron (Mai 2014), CH St Jean de Dieu - Lyon (Avril 2014), CHU de Toulouse (Novembre 2013), CH Princesse Grâce - Monaco (Décembre 2013), CH de Poitiers (Janvier 2014).

Le nombre d'inclusion estimé était de 340 patients à partir de l'étude des files actives de chaque centre d'inclusion.

Au cours de l'étude, 200 patients ont été inclus : CHU de Nice - CH d'Antibes - CH de Cannes (79), AP-HP - Paris (38), CHU de Nantes (29), CH de Gentilly (5), CHRU de Lille (1), CHU de Nancy (4), CH d'Esquirol - Limoges (17), CHL de Lyon (6), CH Vinatier - Bron (4), CH St Jean de Dieu - Lyon (6), CHU de Toulouse (8), CH Princesse Grâce - Monaco (1), CH de Poitiers (2).

Parmi ces patients inclus, 10 ont été exclus de l'analyse statistique : 9 ont été inclus à tort et 1 patient a été exclu par défaut de consentement.

1.6 La saisie des données et le data-management

L'étude n'a pu bénéficier d'un CRF électronique compte tenu de limites matérielles dans certains centres investigateurs. Tous les intervenants des centres d'inclusion (médecins investigateurs, médecins somaticiens, psychologues) ont été chargés du recueil et de la saisie des données obtenues aux cours des évaluations, sur le CRF papier.

Les copies des CRF ont été adressées au fur et à mesure, par paquets, au centre investigateur principal de NICE afin que les données soient rentrées dans la data base (élaborée par Mme BOULLE de la DRCI de Nice) par l'équipe coordinatrice du projet (Mme MARIA). Ce travail a été long et fastidieux entre juin 2016 à avril 2017.

Au cours de cette période, deux vérifications des erreurs et des incohérences ont été effectuées. Ce qui a permis l'émission de demandes de corrections différées en partenariat avec l'investigateur principale et les investigateurs des centres associés.

Le gel de la base a été effectué le 21 décembre 2017, ce qui a permis le démarrage des analyses statistiques par la DRCI de Nice.

Ces tâches ont été menées conformément à la réglementation en vigueur, avec le logiciel de data management CAPTURE SYSTEM.

Conformément aux procédures de la DRCI, une déclaration de gel de la base en vue de l'analyse statistique a été signée par l'investigateur principal, le data manager et le médecin de la DRCI responsable de l'analyse des données.

Le traitement des données a été réalisé par la DRCI du CHU de Nice.

1.7 Les rapports scientifiques transmis à l'ANSM

Au cours de l'étude, trois rapports scientifiques ont été demandés par l'ANSM sur l'avancée et les résultats (à 6 mois, 18 mois et 24 mois).

En décembre 2017, un rapport scientifique final a été transmis à l'ANSM.

2. Résultats

A 12-months naturalistic prospective follow-up study in a French naïve pediatric population treated with antipsychotic (ETAPE Study): incidence rate of adverse events

Menard Marie-Line, Thümmmler Susanne, Giannitelli Marianna, Roger Coralie, Bonnot Olivier, David Cohen, Askenazy Florence, ETAPE Study group.

Soumis dans The Lancet Psychiatry – rejeté le 16 Octobre 2018 avec commentaires de trois reviewers (Annexe 4)

Le manuscrit est en cours de réécriture pour la revue *Pediatrics*, il prendra en compte les remarques des reviewers sur :

- Les indications qui ont motivé la prescription d'AP
- Les définitions des évènements indésirables (sévérité, gravité, imputabilité)
- Les valeurs des paramètres cliniques et biologiques
- Les différentes limites de l'étude

2.1 Caractéristiques de la population

Entre Avril 2013 et Mai 2015, un total de 200 patients a été inclus provenant de centre de consultation, d'hospitalisation temps plein ou partiel.

Dix d'entre eux ont été exclus de l'analyse statistique : 9 pour défaut de critères d'inclusion et 1 pour un manque de consentement. Parmi les 108 patients (56.8%) ont complété le suivi de 12 mois (flow chart ci-dessous).

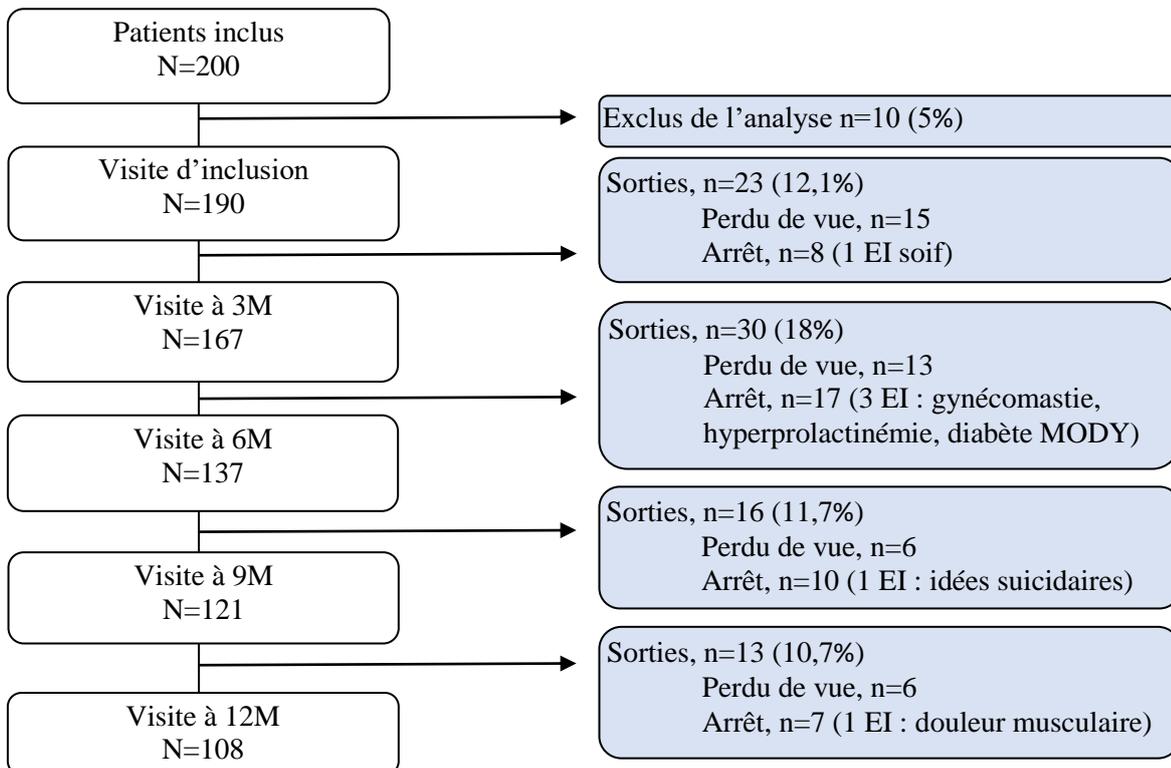


Figure 2 : Flow chart Etude ETAPE

Chez les 190 patients analysés, 109 (57,3%) n'avaient jamais reçu de traitement psychotrope et 174 (91,6%) n'avaient jamais été exposé à un AP.

Parmi les patients déjà exposés à un psychotrope (n= 81), 16 (19,7%) l'avaient été à un AP (8 par APG, 6 par ASG, et 2 par les deux) avec une moyenne de d'exposition de 16,05 jours (\pm 19,86), 29 (35,8%) à un antidépresseur, 26 (32%) à un psychostimulant, 24 (29,6%) à un antihistaminique et 17 (21%) à une benzodiazépine.

La moyenne d'âge du groupe était de 12 ans (\pm 2,99). Elle était de 11,7 (\pm 3,08) pour les garçons et de 13,3 (\pm 2,37) pour les filles. Cette différence d'âge entre les garçons et les filles est statistiquement significative (Test de Wilcoxon, $p=0.0016$).

Les garçons étaient majoritairement représentés (75%, n=140). D'après le stade de tanner, 32,6% des jeunes n'avaient pas débuté de puberté, 42,7% étaient en cours et 24,7% l'avaient terminée.

Le ou les motifs ayant induit la prescription du traitement AP par le praticien ont été recueillis dans le groupe et sont présentés dans le tableau 6 ; avec la distribution des motifs en fonction du sexe. Certains sujets avec deux motifs de prescription (n=18, 9,5%).

Tableau 6 : Motifs de prescription de l'AP indiqués par les praticiens à l'inclusion

Motifs de prescription de l'AP	Total N=190		Garçons N=140		Filles N=50	
	N	%	N	%	N	%
Schizophrénie et Symptômes psychotiques	63	33,1	41	29,3	22	44
Trouble du comportement	37	19,5	35	25	2	4
TSA	23	12,1	21	15	2	4
Trouble de l'humeur	22	11,6	15	10,7	7	14
Trouble de personnalité ou des conduites	19	10	16	11,4	3	6
Trouble anxieux	14	7,4	9	6,4	5	10
TCA	9	8	1	0,7	8	18
Tics moteurs ou vocaux	7	3,7	7	5	0	0
Syndrome de Gilles de la Tourette	6	3,2	5	3,6	1	2
TDAH ± TOP	5	2,6	5	3,6	0	0
DI	2	1	2	1,4	0	0
Syndrome du X fragile	1	0,5	1	0,7	0	0
ND	1	0,5	0	0	1	2

Légende : AP : antipsychotique ; TSA : trouble du spectre autistique ; TCA : trouble du comportement alimentaire ; TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; TOP : trouble oppositionnel avec provocation ; DI : déficit intellectuel ; ND : non disponible

Dans la population totale (n=190), les indications les plus représentées étaient : schizophrénie/symptômes psychotiques, trouble du comportement, trouble du spectre autistique (TSA) et trouble de l'humeur.

Dans le groupe sous-groupe de garçons (n=140), il s'agissait des indications suivantes : schizophrénie/symptômes psychotiques, trouble du comportement, TSA et trouble de personnalité ou trouble des conduites.

Dans le sous-groupe de filles (n=50), les indications les plus représentées étaient : schizophrénie/symptômes psychotiques, trouble du comportement alimentaires (TCA), trouble de l'humeur et trouble anxieux.

Pour la clarté de la présentation, nous avons fait le choix de présenter dans le mémoire les diagnostics Kiddie-SADS évalué chez 167 patients (tableau 7). La comparaison des diagnostics de la Kiddie-SADS et de la MINI constituera un travail ultérieur.

L'évaluation par la Kiddie-SADS a mis en évidence dans le groupe total, un taux important en faveur du trouble anxieux, suivi du trouble de l'humeur, du TDAH et du trouble oppositionnel.

Dans le sous-groupe de garçons, le diagnostic en faveur du trouble anxieux était aussi fortement représenté, suivi du TDAH et du trouble oppositionnel. Dans le sous-groupe de filles, le trouble anxieux était très fortement représenté, suivi du trouble de l'humeur, de la psychose et du TCA. Les 4 premiers motifs de prescriptions des praticiens et les 4 diagnostics les plus relevés par la Kiddie-SADS étaient les mêmes avec des proportions différentes.

Tableau 7 : Diagnostics recueillis par la Kiddie-SADS-PL (DSM-IV) à l'inclusion

Kiddie-SADS-PL diagnoses (DSM-IV)	Total N=167		Garçons N=125		Filles N=42	
	N	%	N	%	N	%
Trouble Anxieux	112	67	72	57,6	40	95,2
Anxiété généralisée	32	19,1	21	16,8	11	26,2
Phobie sociale	37	18	21	16,8	16	38,1
Anxiété de séparation	21	12,6	14	11,2	7	16,7
Trouble panique	11	6,6	7	5,6	4	9,5
Etat de stress post-traumatique	6	3,6	4	3,2	2	4,8
Trouble Obsessionnel Compulsif	5	3	5	4	0	0
Trouble de l'humeur	50	29,9	29	23,2	21	50
Depression	41	24,5	25	20	16	38
Manie	9	5,4	4	3,2	5	12
Déficit attentionnel hyperactivité	45	26,9	39	31,2	6	14,3
Trouble oppositionnel	42	25,1	38	30,4	4	9,5
Psychose	35	20,9	24	19,2	11	26,2
Retard mental	23	13,8	17	13,6	6	14,3
Troubles du développement	23	13,8	21	16,8	2	4,8
Tics	17	10,2	15	12	2	4,8
Trouble sphinctériens	6	3,6	6	4,8	0	0
Trouble des conduits	16	9,6	12	9,6	4	9,5
Trouble des conduits alimentaires	10	6	1	0,8	9	21,4
Anorexie	8	4,8	0	0	8	19
Boulimie	2	1,2	1	0,8	1	2,4
Toxiques	9	5,4	7	5,6	2	4,8

A l'inclusion, 91,6% des patients ont reçu un ASG représenté par rispéridone (56,3%) et aripiprazole (43,1%). Les autres AP étant cyamémazine, olanzapine, loxapine, quétiapine.

91% des patients ont reçu l'AP en monothérapie et 9% avaient au moins deux psychotropes.

Au total, 20,5% des motifs indiqués par les praticiens répondaient à une AMM avec 21.9% pour la rispéridone et 24.2% pour l'aripiprazole.

Au cours du suivi, 73 patients (67,7%) ont gardé la molécule AP initiée à l'inclusion.

Sur l'ensemble du groupe, le score de la CGI-S montrait une maladie mentale marquée avec un score moyen de $4,8 \pm 0,84$; et avec un impact fonctionnel dans la vie du sujet significatif avec un score moyen de $47 \pm 10,7$. Les deux figures 3 et 4, présentent respectivement la répartition des scores de la CGI-S et de la CGAS à l'inclusion. Pour certains patients, ces échelles n'ont pas été évaluées.

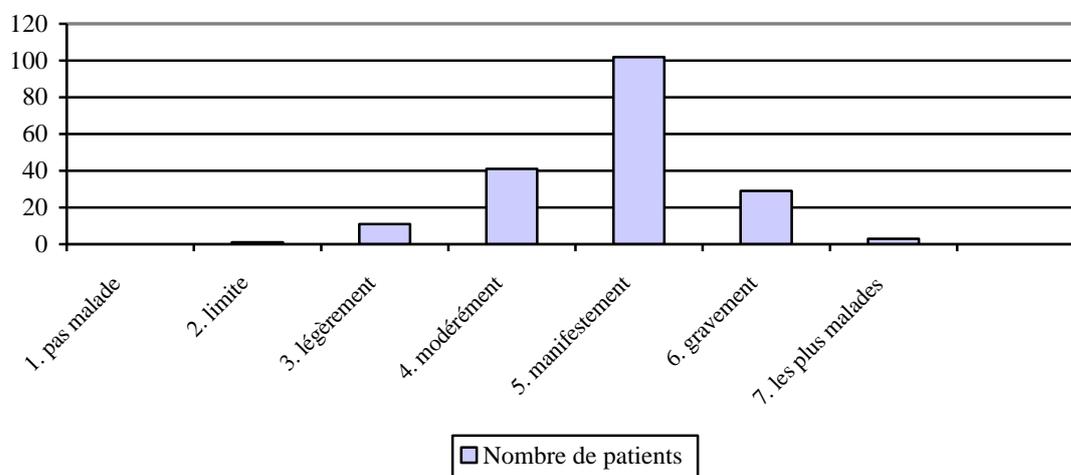


Figure 3 : Scores de la CGI-S (n=189)

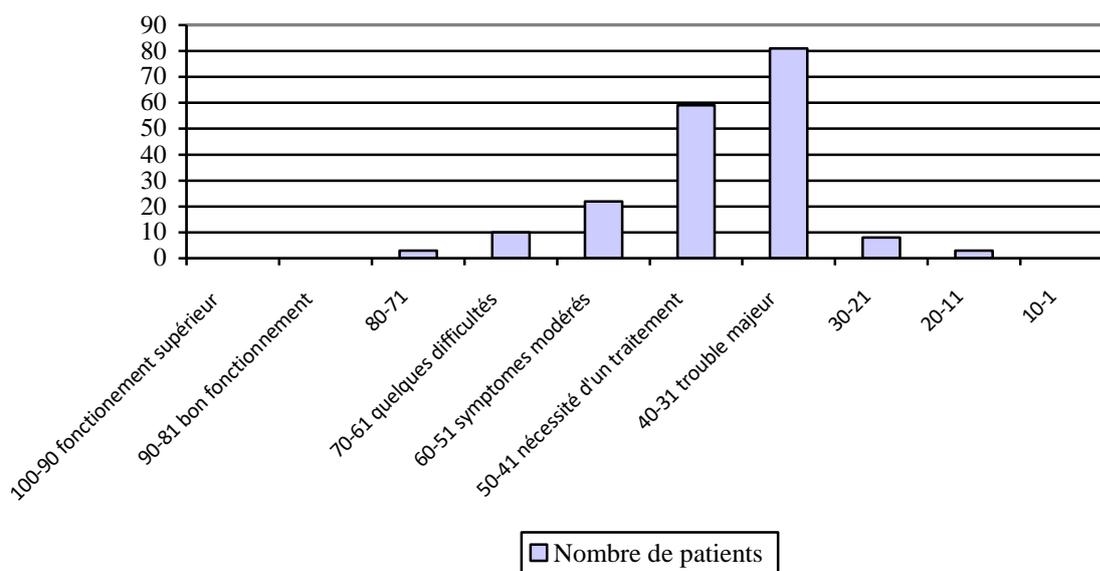


Figure 4 : Scores de la CGAS (n=186)

2.2 EI attribuables à l'AP et taux d'incidence des EI au cours du suivi

Pour ces analyses, nous n'avons pas utilisé les valeurs cliniques et biologiques recueillies au cours du suivi mais les définitions des EI décrites dans le chapitre « Evènements indésirables » (p.48) ; puis, les EI ont été classés par dimensions cliniques. Par exemple, la prise de poids a été définie comme « tout changement de couloir d'une déviation standard (+ 1 DS) équivalent à une ascension de la courbe entre deux visites chez un enfant ou un adolescent avec un poids stable selon sa courbe de corpulence avant l'inclusion » ; et pour le dosage de la prolactine, toute valeur biologique supérieure au seuil a été définie comme « hyperprolactinémie » et intégrée aux EI.

De plus, nous rappelons ici que c'est par l'intermédiaire de l'échelle PAERS (décrite en page 32 et présentée en Annexe 3) que l'investigateur a questionné l'attribution de l'EI au traitement AP ainsi que la sévérité de l'EI. Chaque item de la PAERS spécifie si l'EI était présent récemment, s'il était résolu (non, oui), s'il était imputable à un traitement (non, au médicament de l'étude, à un autre médicament, s'il y a interaction médicamenteuse), sa sévérité (légère, modérée, sévère, extrême) et s'il détériorait la fonction (non, oui). Quant à la définition de la gravité de l'EI (EIG), elle a été déterminée au moment de la rédaction du protocole par celle régie par loi du 9 Août 2004 du Code de la Santé Publique (Article R1123-46), à savoir : « *tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée* ». Toutes ces indications ont été reportées en fin de CRF dans le tableau EI comme spécifié au chapitre « Evènements indésirables » (p.48, tableau 4).

Ainsi, au cours du suivi, 2447 EI ont été relevés ; 2038 d'entre eux ont été définis par l'investigateur comme potentiellement attribuables au traitement AP. Le taux d'incidence a été de 11,52 EI par personne-année (IC 95% [9,83 ; 13,20]) ; dont 17,2% (n=348) avaient un impact fonctionnel.

Les EI les plus représentés étaient les EI neuromusculaires (15,4%), les gastroentérologiques (14,8%), les métaboliques (12,2%), les symptômes généraux (11,8%), les hormonaux (10,4%) et les psychiatriques (10,1%). Le tableau 8, ci-dessous, présente l'ensemble des EI potentiellement attribuables à l'AP regroupés en dimensions cliniques.

Les EI avec une sévérité sévère étaient de 88 (6,6%) avec les EI métaboliques (n=22), les troubles alimentaires (n=19), les EI psychiatriques (n=18), les EI neuromusculaires (n=12) et les EI hormonaux (n=4). Les EI avec extrême sévérité ont été de 4 (0.2%) : un assaut au couteau sur un soignant (n=1), une hyperprolactinémie (n=1), des idéations suicidaires (n=1) et un comportement suicidaire (n=1).

Les EI avec une sévérité sévère ont concerné 46 patients et ceux avec une sévérité extrême, 3 patients, soit un total de 25,8% de la population analysée.

Parmi tous les EI relevés, 25 (1,2%) ont été déclarés comme graves. Ils étaient représentés par 23 EI psychiatriques (11 « actes ou pensées suicidaires », 4 « agressivité », 1 « apathie », 7 « autres »), 1 EI métabolique (« excès de graisse abdominale ») et 1 EI hormonal (« hyperprolactinémie »). Ils ont concerné 16 patients.

Tableau 8 : EI potentiellement attribuables à l'AP au cours du suivi

Total des EI n (%)	2038	(100)
NEURUSCULAIRES n (%)	315	(15.4)
Maux de tête*	65	(20.6)
Faiblesse musculaire*	56	(17.8)
Akathisie	28	(8.9)
Tremblement	25	(7.9)
Crampes	25	(7.9)
Elévation de la Créatine kinase*	24	(7.6)
Dyskinésie*	22	(7)
SEP*	17	(5.4)
Autres (e.g. douleur musculaire, tic, hypertonie, dystonie)*	53	(16.8)
GASTROENTEROLOGIQUES n (%)	302	(14.8)
Bouche sèche*	81	(26.8)
Douleur abdominale	52	(17.2)
Nausée, vomissement	50	(16.5)
Sensation de soif	47	(15.6)
Trouble du transit	36	(11.9)
Perturbation bilan hépatique	21	(6.9)
Autres (e.g. hypersialorrhée, RGO)	15	(4.9)
METABOLIQUES n (%)	248	(12.2)
Prise de poids (déviation +1DS entre 2 visites)*	110	(44.3)
Perturbations lipidiques*	90	(36.3)
Excès de graisse abdominale (tour de taille/taille>0,5)**	20	(8)
Troubles glycémiques*	18	(7.2)
Autres (e.g. perte de poids)	10	(4)
SYMPTOMES GENERAUX n (%)	241	(11.8)
Asthénie*	152	(63.1)
Vertiges	58	(24.1)
Douleur thoracique*	17	(7)
Malaise, syncope	14	(5.8)
HORMONAUX n (%)	213	(10.4)
Hyperprolactinémie (>25µg/ml)**	82	(38.5)
Déficit en vitamine D (<30ng/mL)*	78	(36.6)
Hypoprolactinémie*	18	(8.4)
Troubles mammaires	15	(7)
Troubles thyroïdiens	12	(5.6)
Autres (e.g. aménorrhée, dysménorrhée, ...)	8	(3.7)
PSYCHIATRIQUES n (%)	207	(10.1)
Apathies, baisse des affects, manqué d'intérêt*	31	(14.9)
Pensées suicidaires, tentative de suicide**	26	(12.5)
Exaltation de l'humeur	25	(12)
Déficit attentionnel*	20	(9.7)
Tristesse*	18	(8.7)
Aggressivité, impulsivité, colère**	18	(8.7)
Irritabilité, labilité émotionnelle*	17	(8.2)
Agitation	11	(5.3)
Autres (e.g. anxiété, désordre sexuel, hallucination, rechute psychiatrique ...)**	41	(3.4)
TROUBLES ALIMENTAIRES n (%)	178	(8.7)
Augmentation de l'appétit, hyperphagie*	122	(67.4)
Perte d'appétit*	27	(15.2)
Binge eating, boulimie*	26	(12.3)
Autres (e.g. vol d'aliments)	3	(0.6)
TROUBLES DU SOMMEIL n (%)	109	(5.3)
Hypersomnie*	85	(18.3)
Insomnie	20	(7.8)
Autres	4	(3.7)
HEMATOLOGIQUES n (%)	69	(3.4)
Epistaxie, hématome	17	(24.6)
Neutropénie	11	(15.9)
Autres (e.g. trouble de la NFS)	41	(59.4)
DERMATOLOGIQUES n (%)	63	(3.1)
Eruption cutanée	30	(47.6)
Acné*	23	(36.5)
Prurit	7	(11.1)
Autres (e.g. alopecie)	3	(4.8)
CARDIOLOGIQUES n (%)	55	(2.7)
Palpitations*	18	(32.7)
Tachycardie	12	(21.8)
Trouble de la conduction	7	(12.7)
Allongement du QT (QTc>440ms)	6	(10.9)
Bradycardie	5	(9.1)
Trouble du rythme	3	(5.4)
Autres (e.g. trouble de la repolarisation, hypertension ...)	4	(7.3)
AUTRES (e.g. accommodation, CRP élevée, sensation de froid, dyspnée, bouffées de chaleur...)	38	(1.7)

Légende : *EI avec une sévérité sévère ou extrême ; **EI grave ; SEP : Syndrome Extra-Pyramidal ; RGO : Reflux Gastro-Œsophagien ; NFS : Numération Formule Sanguine.

2.3 Apparition et présence des EI chez les patients ayant eu un suivi complet de 12 mois

Parmi les 108 patients qui ont complété le suivi, il a été observé que plus de la moitié des EI (n=718, 52.7%) apparaissaient pendant le premier trimestre d'exposition à l'AP et l'autre moitié au cours des 9 mois suivants. La figure 5 ci-dessous présente la distribution des différents pourcentages d'apparition des EI par catégorie au cours du suivi.

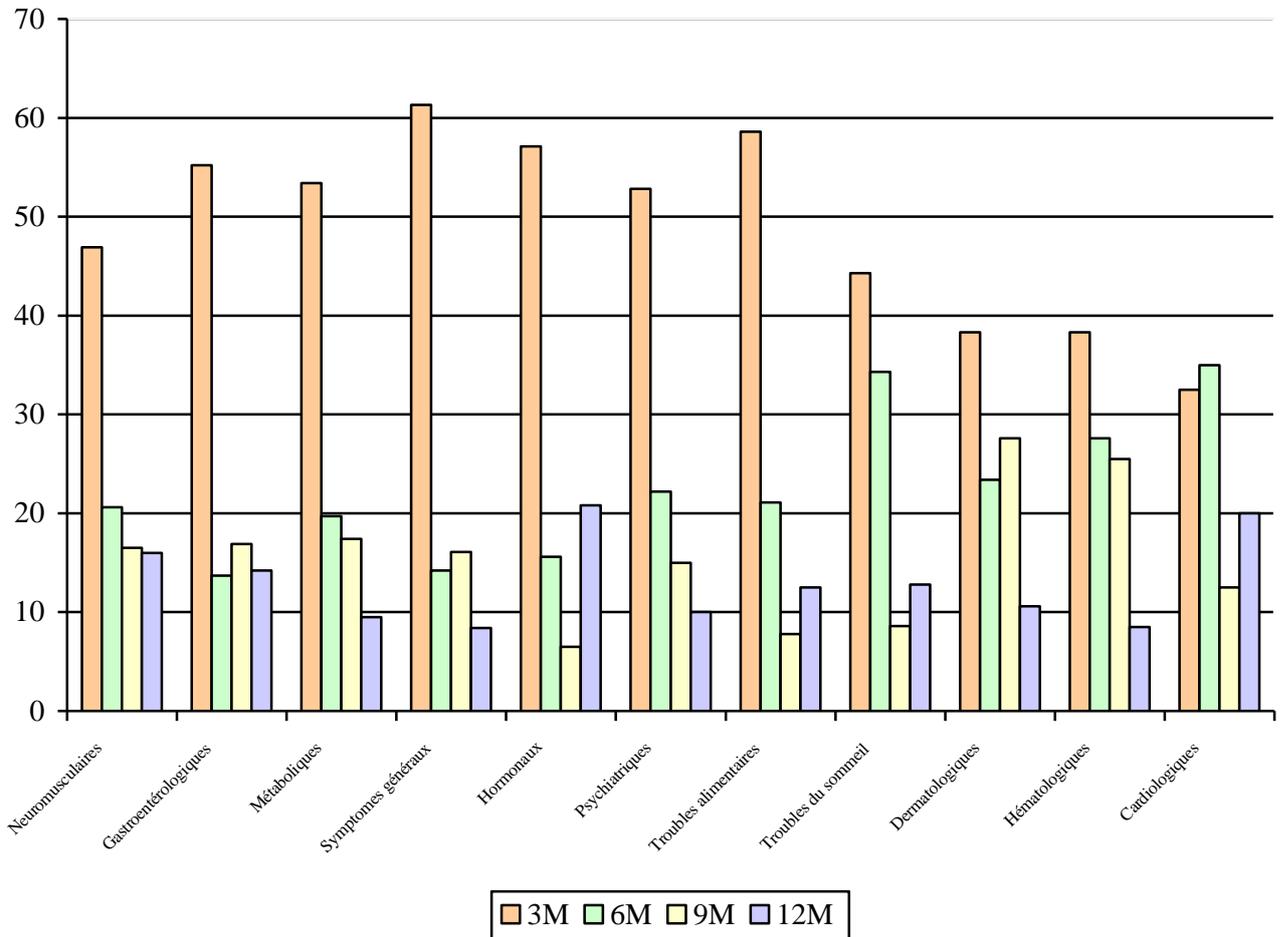


Figure 5 : Distribution des différents pourcentages d'apparition des EI par catégorie au cours du temps.

Le nombre d'apparition était plus importante pour les symptômes généraux (n=95, 61,3%), les troubles alimentaires (n=75, 58,6%), les EI hormonaux (n=88, 57,1%), les EI gastroentérologiques (n=101, 55,2%), et les EI métaboliques (n=95, 53,4%).

L'analyse sur les 12 mois a montré que l'apparition des EI s'est maintenue tout au long du suivi.

Nous avons réalisé une analyse complémentaire afin de savoir s'il existait une différence statistiquement significative pour l'apparition des EI. La comparaison de l'apparition des EI aux différents temps du suivi a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative de la distribution des différentes dimensions cliniques d'EI au cours du temps (Test du χ^2 , $p < 0,0001$). L'observation des pourcentages d'apparition des EI (figure 5) au premier trimestre permet d'avancer l'origine de cette différence de distribution.

Chez ces mêmes patients ayant complété le suivi (n=108), nous avons aussi évalué la présence des EI au cours du temps. Nous avons constaté qu'elle persistait au cours des 12 mois pour toutes les dimensions cliniques. La figure 6 présente le pourcentage de patients concerné par la présence d'un EI par dimensions cliniques au cours du suivi. On repère une distribution ascendante pour les EI métaboliques, hormonaux et cardiologiques. A 12 mois d'exposition au traitement AP, 70,4% (n=76) des patients étaient concernés par les EI métaboliques, 65,7% (n=71) par les EI hormonaux, 50% (n=54) par les troubles alimentaires, 41% (n=44) par les EI gastroentérologiques, 33% (n=36) par les EI psychiatriques et 28,7% (n=31) par les troubles du sommeil.

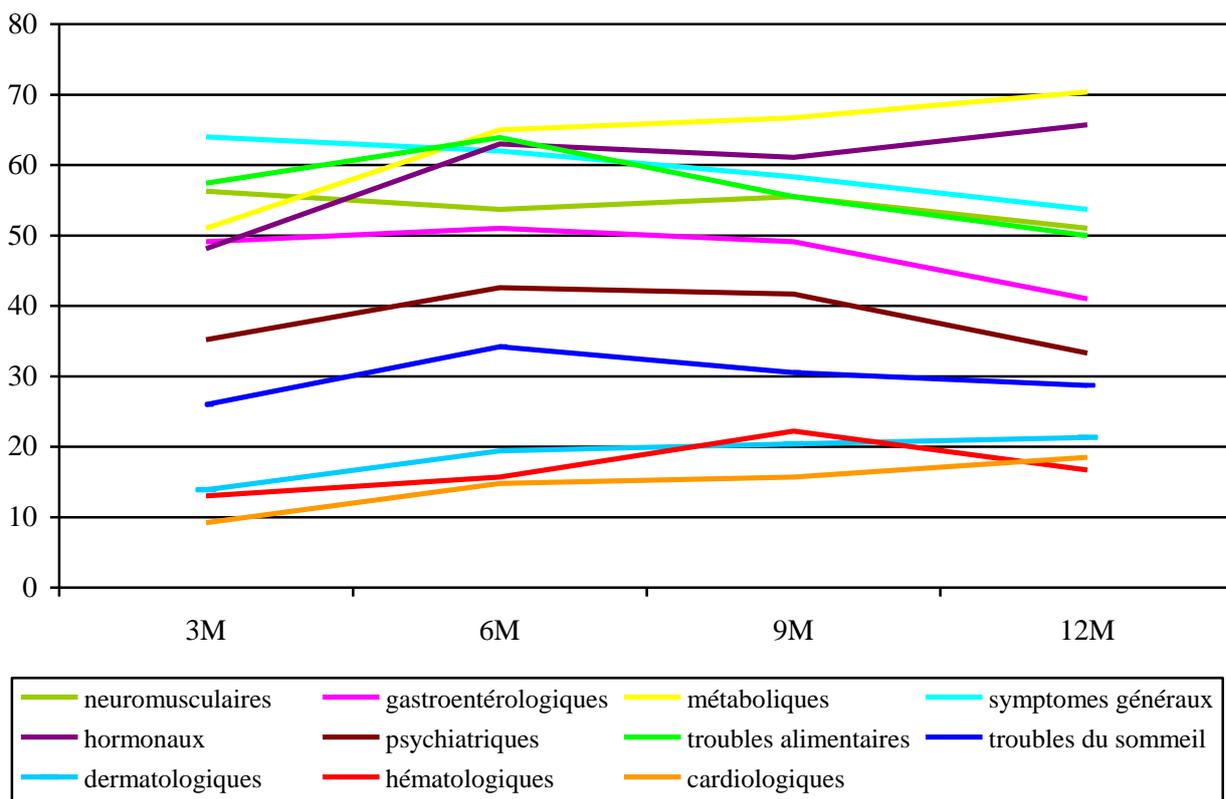


Figure 6 : Pourcentage de patients, ayant complété le suivi, concernés par une dimension d'EI au cours du temps

La présence de ces EI a été constatée tout au long du suivi chez les 73 patients qui ont eu un suivi de 12 mois avec le même AP initié à l'inclusion.

2.4 Etude des facteurs de risque potentiellement associés à la survenue des EI

Les facteurs de risque étudiés étaient : l'âge à la mise sous traitement AP, le stade pubertaire à l'inclusion, l'âge de début de la maladie ayant justifié la prescription d'AP, la molécule AP donnée en première intention, le(s) traitement(s) associé(s), les catégories diagnostiques DSM-IV-R (à M0), et la sévérité de la maladie.

Le modèle multivarié a été réalisé sur 147 patients et comprenait les paramètres suivants : l'âge à l'inclusion, le stade de Tanner, le traitement associé, l'anxiété généralisée (MINI-Kid 2). Seul le diagnostic actuel d'anxiété généralisée apparaissait comme statistiquement significatif ($p=0,0014$). Chez ces patients, le nombre moyen d'EI était multiplié par 1,43 (toutes choses étant également par ailleurs), soit une augmentation de 43% en moyenne par rapport au patient sans anxiété généralisée.

2.5 Etude des facteurs de risque associés au changement de molécule AP en cours d'étude

Il s'agissait des mêmes facteurs de risque définis au paragraphe précédent 2.4.

Le modèle multivarié a été réalisé sur 104 patients et comprenait les paramètres suivants : l'âge à l'inclusion, le stade de Tanner, l'âge au début de la maladie, la molécule AP initiée, le traitement associé, l'attaque de panique (MINI-Kid 2), la phobie sociale (MINI-Kid 2), la dépendance à la nicotine (MINI-Kid 2), l'argument en faveur de psychose (Kiddie-SADS) et l'argument en faveur d'un trouble panique (Kiddie-SADS). Seuls les diagnostics : l'attaque de panique paucisymptomatique (16,4 [1,98 ; 135,6], $p=0,009$), la dépendance à la nicotine (27,34 [1,43 ; 522,33], $p=0,027$) et l'argument en faveur de la psychose (4,92 [1,45 ; 16,72], $p=0,01$) sont statistiquement significatifs. Par exemple, le risque de changer de molécule était 16,4 fois plus importante chez les patients atteints d'une attaque de panique paucisymptomatique que chez les patients non atteints de cette pathologie.

2.6 Évolution de la sévérité de la maladie

La sévérité de la maladie a été évaluée par l'échelle CGI-S. La description quantitative du score de la CGI-S à chaque visite (figure 7) a permis de mettre en évidence une baisse du score. A l'inclusion, il était de 4,78 ($\pm 0,97$) ; à M3 de 4,20 ($\pm 1,10$) ; à M6 de 4,08 ($\pm 1,18$) ; à M9 de 3,95 (1,08) et de 3,88 ($\pm 1,22$) à M12.

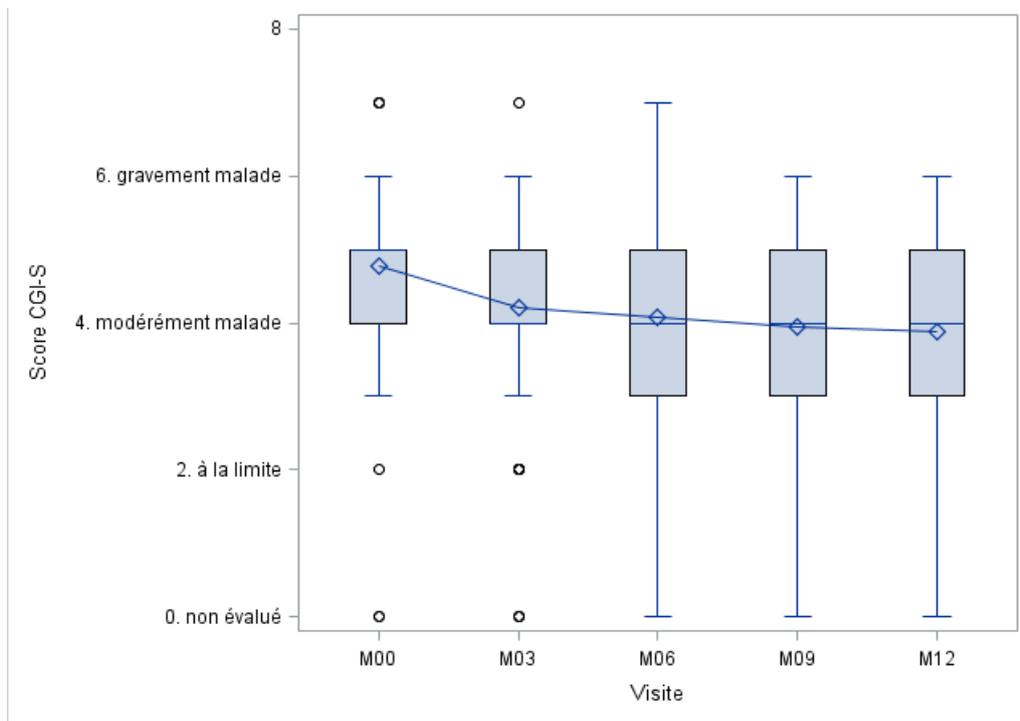


Figure 7 : Description quantitative du score CGI-S à chaque visite

Quelques éléments de lecture des boîtes à moustache ou boxplots : le losange ou le cercle dans la boîte indique la moyenne, la ligne horizontale à l'intérieur de la boîte la médiane, la longueur de la boîte représente l'écart interquartile (EIQ (IQR interquartile range en anglais) qui est la distance entre le 1er (Q1) et 3ème quartile (Q3)). L'extrémité de la moustache inférieure est la valeur minimum dans les données qui est supérieure à la valeur frontière basse donnée par $Q1 - 1,5 * EIQ$ (idem pour sup, $Q3 + 1,5 * EIQ$). Enfin les cercles au-delà des moustaches représentent les données considérées « statistiquement » comme outliers.

L'analyse comparative des scores deux à deux (tableau 9) a montré une diminution du score statistiquement significative entre l'inclusion et la visite M12 ($p < 0,0001$) en faveur d'une amélioration clinique. On note que le score s'était réduit significativement entre l'inclusion et M3 puis entre M3 et M6.

Tableau 9 : Comparaison du score CGI-S deux à deux

Visites	<i>p value</i> *
Inclusion vs M3 (n= 158)	<.0001
M3 vs M6 (n= 125)	0.0414
M6 vs M9 (n= 104)	0.1133
M9 vs M12 (n=93)	0.1912
Inclusion vs M12 (n= 103)	<.0001

*Test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées (Wilcoxon signed rank test)

2.7 Évolution du fonctionnement global

Le fonctionnement global a été évalué à l'aide de l'échelle CGAS constituée de 10 rubriques. Le premier niveau (1-10) correspond à un besoin d'une supervision constante pendant plusieurs jours, le dernier niveau (91-100) correspond à l'absence de symptôme.

La description quantitative du score à l'inclusion, M6 et M12 (figure 8), montrait une augmentation du score avec respectivement : 47 ($\pm 10,7$) ; 54 ($\pm 14,1$) ; 57,3 ($\pm 15,8$). Cette évolution était en faveur d'une amélioration du fonctionnement global au cours du suivi.

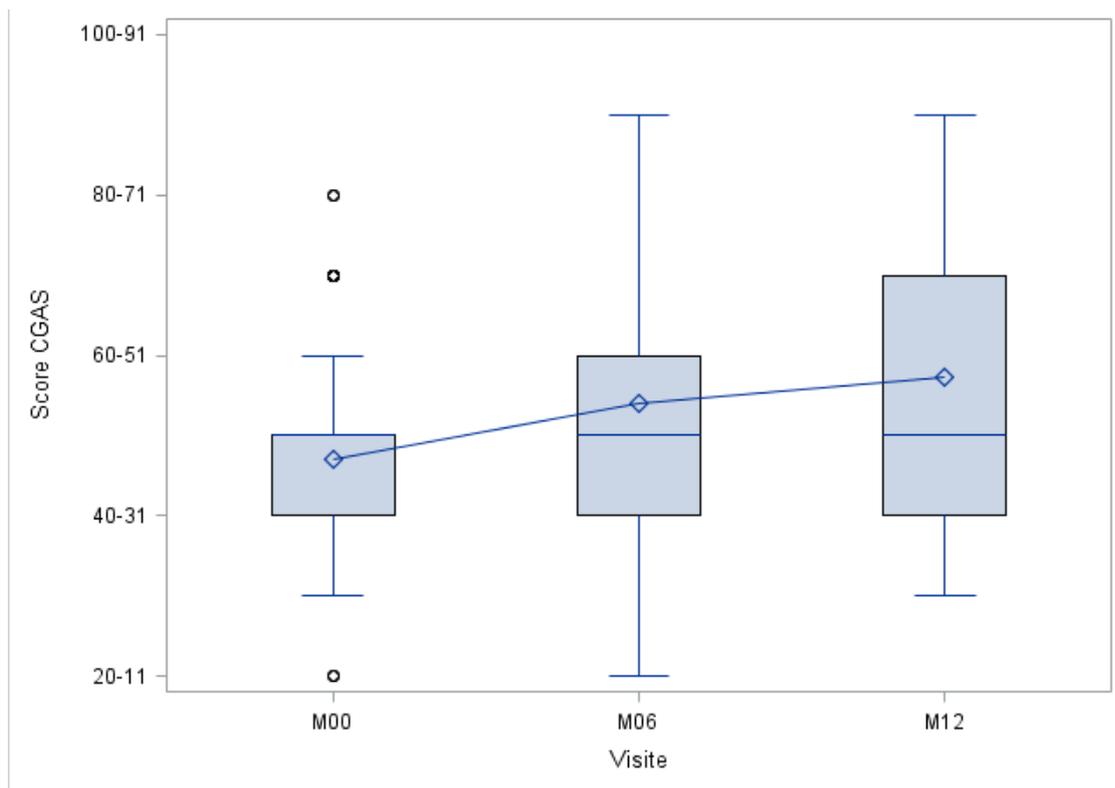


Figure 8 : Description quantitative du score CGAS à chaque visite

L'analyse comparative des scores deux à deux (tableau 10) a permis de mettre en évidence une amélioration statistiquement significative du score du fonctionnement global entre toutes les visites.

Tableau 10 : Comparaison du score CGAS deux à deux

Visites	<i>p value</i> *
Inclusion vs M6 (N=128)	<.0001
M6 vs M12 (N=95)	0.0009
Inclusion vs M12 (N=99)	<.0001

**Test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées (Wilcoxon signed rank test)*

2.8 Évolution de l'alliance thérapeutique

L'alliance thérapeutique a été évaluée à l'aide de l'échelle HAQ, auprès de l'enfant et du parent. Tous n'ont pu compléter cette échelle. La figure 9 montre l'évolution des scores au cours du suivi pour le groupe Enfant et le groupe Parent.

Il est à souligner que les scores étaient hauts, en moyenne aux alentours de 55 pour le groupe Enfant et de 60 pour le groupe Parent ; ce qui était en faveur d'une alliance thérapeutique de bonne qualité.

De plus, les scores dans les deux groupes étaient stables au cours du suivi.

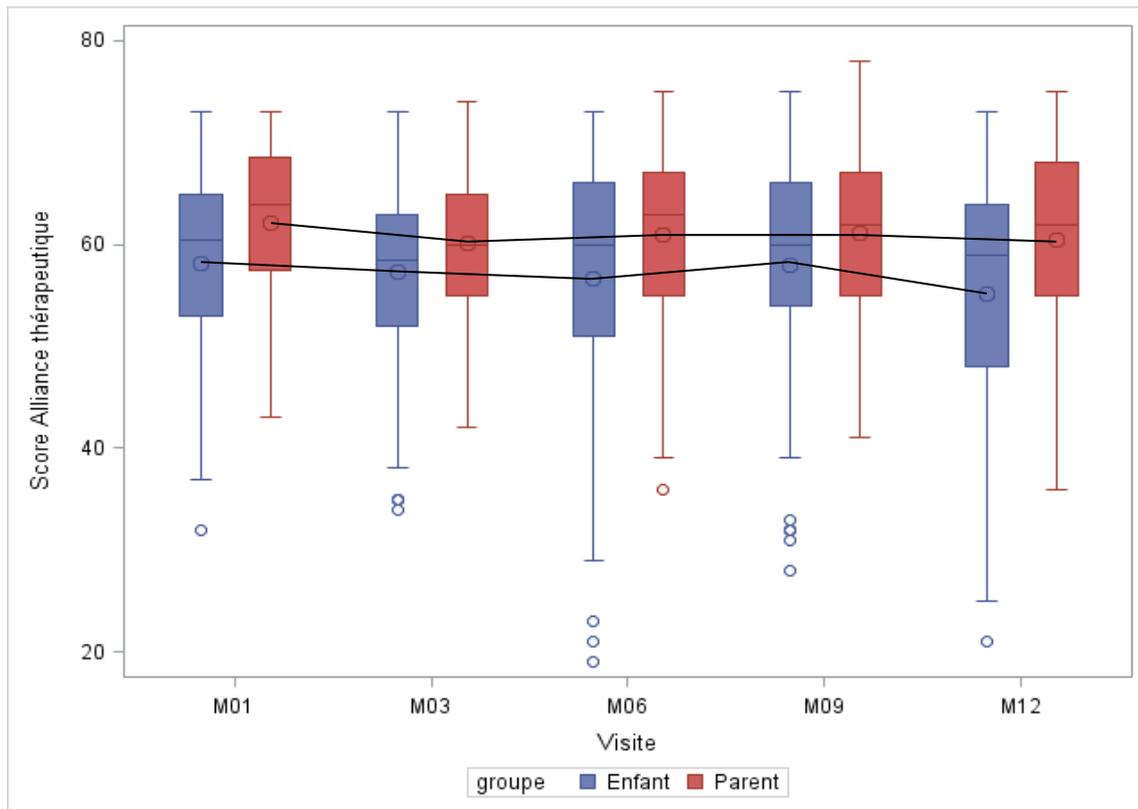


Figure 9 : Description de l'évolution de l'alliance thérapeutique au cours du suivi

L'analyse comparative des scores deux à deux n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative, quel que soit la population ou les visites (tableau 11).

Tableau 11 : Comparaison de l'alliance thérapeutique deux à deux

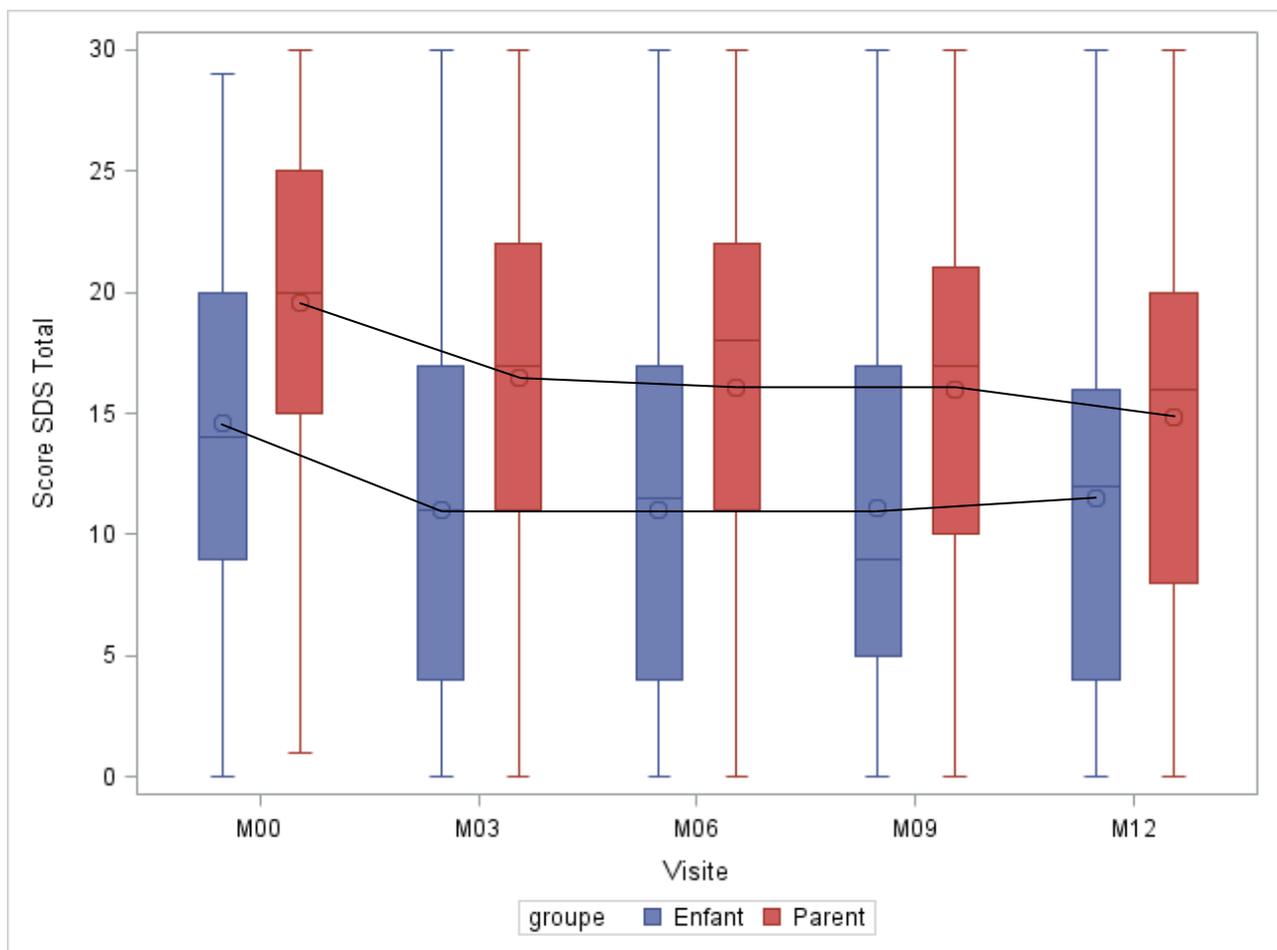
Visites	Groupe Enfant		Groupe Parent	
	N	<i>p value</i> *	N	<i>p value</i> *
M1 vs M3	23	0,89	24	0,54
M3 vs M6	63	0,80	77	0,24
M6 vs M9	54	0,94	64	0,73
M9 vs M12	51	0,07	64	0,79
M1 vs M12	13	0,20	14	0,50

**Test de Student pour données appariées*

2.9 Évolution de la qualité de vie

L'auto-questionnaire SDS évalue l'impact des troubles psychiques dans 3 domaines de la vie de l'enfant (scolaire, social, familial). Elle a été remplie par les enfants et leurs parents ce qui génère 4 scores pour le groupe Enfant et 4 scores pour le groupe Parent. Le score de chaque domaine allant de 0 (impact nul) à 10 (impact important). Le score total maximal est de 30. Plus le score est important, plus les troubles mentaux sont jugés comme impactant la qualité de vie. Un score élevé correspond à une qualité de vie médiocre.

La description des scores dans les deux groupes (Enfant et Parent) au cours du temps est représentée sur la figure 10. On observe des scores dans le groupe Parent toujours plus hauts que ceux du groupe Enfant dans tous les domaines. Quel que soit les scores SDS, la comparaison des scores entre les deux groupes à M0 et à M12 a mis en évidence une différence statistiquement significative (pour le score total : M0, $p=0,0001$; M12, $p=0,0066$).



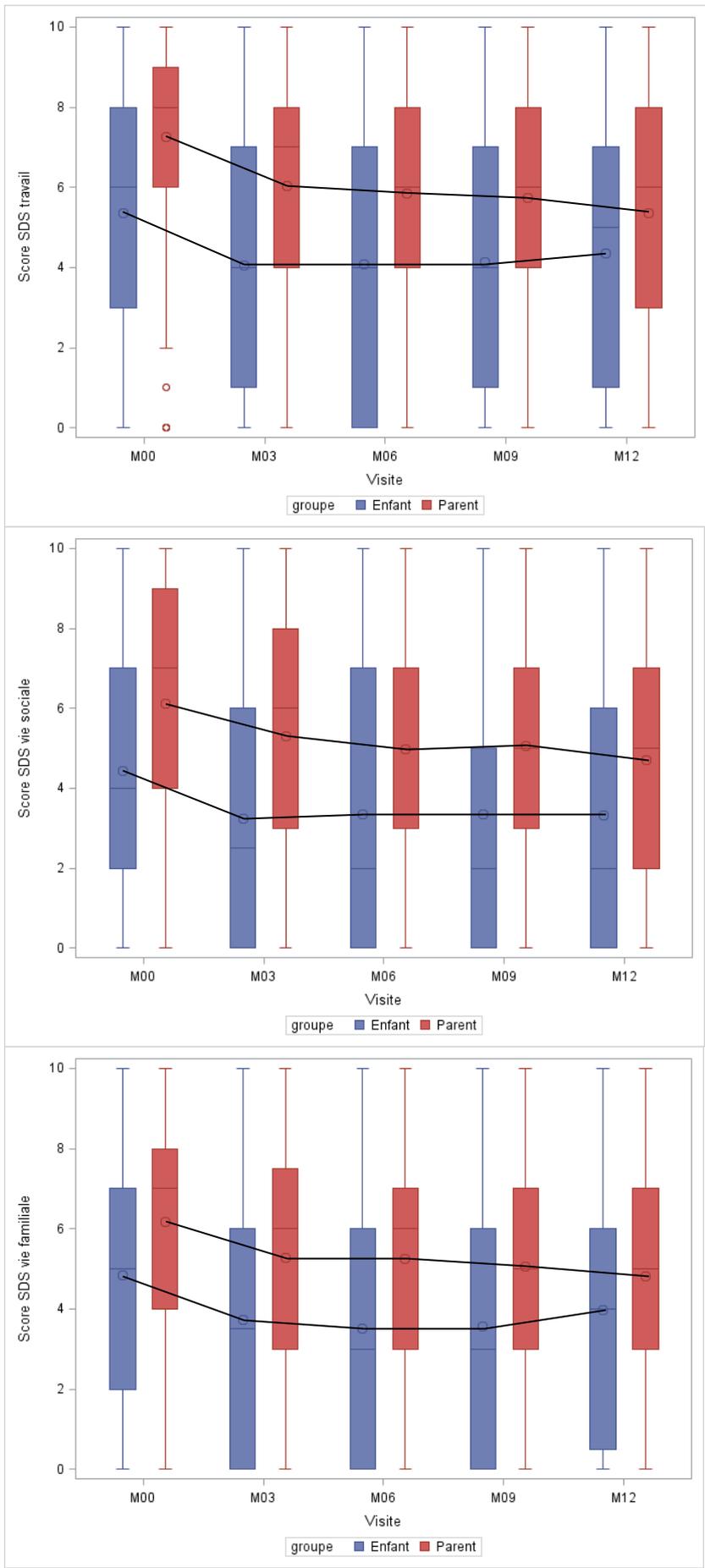


Figure 10 : Description des quatre scores de l'échelle SDS (total/travail/vie sociale/vie familiale) chez le groupe Enfant et dans le groupe Parent au cours du suivi

L'analyse complémentaire de la comparaison entre les scores à une visite et celui de la visite suivante dans le groupe Enfant (tableau 12) puis dans le groupe Parent (tableau 13), a permis de mettre en évidence :

- Pour le groupe Enfant : une baisse du score statistiquement significative pour les trois domaines entre l'inclusion et les visites M3 et M12, quel que le score, avec une baisse de chacun d'eux. Le score total passait de 14,63 (M0) à 11,51 (M12).
- Pour le groupe Parent : une baisse du score statistiquement significative pour les trois domaines au cours du premier trimestre de suivi et entre la visite d'inclusion et M12. Le score total passait de 19,55 (M0) à 14,80 (M12).

Tableau 12 : Comparaison des scores SDS Enfant deux à deux

Visites	<i>p value*</i>			
	Score SDS Travail/école	Score SDS Vie sociale	Score SDS Vie de famille	Score SDS total
Inclusion vs M3	0.0005**	<.0001	0.0028	<.0001**
M3 vs M6	0.6500	0.6520	0.2247	0.9719
M6 vs M9	0.7502	0.8350	0.4768	0.6905
M9 vs M12	0.4856	0.7364	0.2069	0.5026
Inclusion vs M12	0.0111	0.0098	0.0369	0.0006**

**Test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées (Wilcoxon signed rank test)*

*** Test de Student pour données appariées*

Tableau 13 : Comparaison des scores SDS Parent deux à deux

Visites	<i>p value*</i>			
	Score SDS Travail/école	Score SDS Vie sociale	Score SDS Vie de famille	Score SDS total
Inclusion vs M3	0.0001	0.0003	0.0003	<.0001
M3 vs M6	0.9203	0.3383	0.7304	0.8091
M6 vs M9	0.7627	0.4519	0.9814	0.6431
M9 vs M12	0.4641	0.0096	0.0859	0.0364
Inclusion vs M12	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001**

**Test non paramétrique de Wilcoxon pour données appariées (Wilcoxon signed rank test)*

*** Test de Student pour données appariées*

2.10 Évolution du comportement alimentaire

Le comportement alimentaire a été évalué à l'aide du questionnaire QEWP, disponible uniquement pour les patients âgés entre 10 et 18 ans. Le but de ce questionnaire objectif était d'observer l'évolution du comportement alimentaire par la description globale du score à chaque visite et par la description du nombre de patient passant de pas de binge eating à trouble de binge eating et inversement, ainsi que le passage de trouble de binge eating à boulimie.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence que ce soit pour le score des parents ou des enfants. En revanche, une information non statistiquement significative mais cliniquement importante est à noter à savoir, la présence de binge chez l'enfant est mieux repérée par le parent que le patient lui-même. Par l'évaluation des parents, il est présent chez 8 enfants (6,8%) à l'inclusion, chez 11 enfants (11,1%) à M3 et chez 10 enfants (16,1%) à M12 ; respectivement retrouvé, par l'évaluation des enfants, chez 6 enfants (5,4%) à l'inclusion, 8 enfants (8,6%) à M3 et 5 enfants (8,5%) à M12.

2.11 Evolution de l'activité physique

L'activité physique a été évaluée par le questionnaire de Dennison, avec lequel nous avons obtenu 7 scores représentant 7 types d'activités. Nous avons le temps passé pour ces 7 activités en semaine, le samedi et le dimanche. Afin de revenir un délai d'heures par jour par activité, nous avons fait la moyenne de ces 3 temps pour chaque activité.

Le tableau 14 présente les moyennes à l'inclusion et à M12 ; et met en avant une moyenne inférieure à 2 heures par jour pour toutes les activités demandant une mobilisation et une moyenne de 9 heures de sommeil.

Tableau 14 : Evolution de l'activité physique en nombre d'heures par jour à l'inclusion et M12

Type d'activité		Inclusion	M12	<i>Inclusion vs M12*</i>
Dormir	Mean	09:13:37	09:40:26	0,062
	Std	01:36:27	01:27:23	
Regarder la télévision ou une vidéo	Mean	01:46:35	01:28:26	0,009
	Std	01:16:34	00:59:47	
Jouer à des jeux ou sur ordinateur	Mean	01:41:59	01:18:18	0,307
	Std	01:53:31	01:37:11	
Ne rien faire	Mean	00:30:11	00:14:28	0,387
	Std	01:08:52	00:34:25	
Une activité demandant un léger effort	Mean	01:29:25	01:48:23	0,619
	Std	01:16:13	01:54:38	
Une activité demandant un effort modéré	Mean	01:00:47	01:02:14	0,892
	Std	00:59:45	00:39:40	
Une activité demandant beaucoup d'effort	Mean	00:50:46	00:51:45	0,47
	Std	00:59:41	01:02:02	

*Test de Student pour données appariées

La comparaison entre les scores, entre l'inclusion et la visite M12, a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative pour le nombre d'heures consacrées à dormir et à regarder la télévision.

Cliniquement, malgré une différence statistiquement non significative, il est important de noter que le temps passé à « ne rien faire » a été divisé de moitié entre l'inclusion et M12 passant de 00:30 ($\pm 1:08$) à 00:14 ($\pm 00:34$).

DISCUSSION

L'étude ETAPE est la première étude d'ampleur nationale en pédopsychiatrie française évaluant la tolérance des AP en population d'enfants et d'adolescents exposés pour la première fois à un AP. Son originalité s'est située dans le fait qu'elle était naturaliste et prospective, indépendante des diagnostics et indépendante des laboratoires pharmaceutiques.

Le principal résultat de notre travail est la mise en évidence d'un fort taux d'incidence (TI) d'EI de 11,52 EI par personne-année (IC 95% [9,83 ; 13,20]) chez 190 sujets âgés en moyenne de 12 ans ($\pm 2,99$) dont un quart a présenté au moins un EI avec une sévérité sévère et/ou extrême. De plus, l'étude a décrit l'évolution de l'apparition et de la présence des EI dans le groupe des 108 patients qui ont eu un suivi complet de 12 mois.

Dans la littérature internationale, les données sur la tolérance des AP en population pédiatrique naïve sur une durée d'au moins 12 mois sont faibles (Baeza et al, 2017 ; Ronsley et al, 2015 ; Merchan-Naranjo et al, 2012). Dans notre étude, 174 patients (91,6%) n'avaient jamais été exposés à un AP. Pour les patients ayant déjà été exposés à un AP, le temps d'exposition était de 16,05 jours ($\pm 19,86$).

Parmi les patients inclus, 108 (56,8%) ont complété le suivi de 12 mois. Ce taux est supérieur aux taux de deux études réalisées dans des conditions similaires respectivement : 33,3% (Baeza et al, 2017) et 28,5% (Ronsley et al, 2015). Nous faisons l'hypothèse que la mise en place d'un calendrier de visites et un rappel téléphonique par un membre de l'équipe investigatrice 15 jours avant la visite a permis de limiter les sorties d'étude.

Notre population ETAPE était âgée de $12 \pm 2,99$ ans ce qui est plus jeune que l'âge moyen des études similaires (~14 ans) (Ronsley et al, 2015 ; Baeza et al, 2017). L'analyse réalisée par Verdoux et al sur la prescription des AP en population française de 0 à 25 ans montrait que 67% des patients étaient âgés d'au moins 16 ans et que 14% avaient moins de 10 ans (Verdoux et al, 2015).

Dans notre groupe, les garçons ont été plus exposés que les filles aux AP (75%). Ce résultat est comparable aux données de la littérature qui montrent que les garçons sont plus exposés aux prescriptions d'AP que les filles quel que soit l'âge (Verdoux et al, 2015 ; Acquaviva et al, 2012).

Cette observation pourrait avoir un lien avec certains diagnostics davantage présents chez le garçon et pour lesquels, la prescription d'AP a augmenté pour les prendre en charge, tels que, les troubles du comportement dans le trouble des conduites, le TOP et le TDAH (Ofison et al, 2015 ; Schröder et al 2013 ; Pathak et al 2010). Dans notre sous-groupe de garçons, les motifs de prescriptions : « trouble du comportement », « trouble de la personnalité ou des conduites » et « TDAH » étaient plus représentés que dans le sous-groupe de filles avec respectivement des taux de 25% vs 4%, 11,4% vs 6% et 3,6% vs 0% (tableau 6).

Nesvåg et al, qui ont étudié les prescriptions d'AP chez des jeunes norvégiens sous AP, retrouvaient aussi des diagnostics principaux différents en fonction du sexe. Avec chez les garçons : les troubles hyperkinétiques (49,9%) et le TSA (27,1%) et chez les filles les troubles anxieux (41,5%) et la dépression (33,6%) (Nesvåg et al, 2016). Dans notre sous-groupe de filles, les motifs de prescriptions, « trouble anxieux » et « trouble de l'humeur », étaient plus représentés que dans le sous-groupe de garçons, avec respectivement des taux de 44% vs 29,3% et 14% vs 10,7% (tableau 6). A noter que le TCA était majoritairement présent dans le sous-groupe de filles par rapport au sous-groupe de garçons (18% vs 0,7%).

A l'inclusion, la proportion d'ASG prescrite dans l'étude ETAPE était majoritaire à 91,6%. Récemment, une analyse descriptive des molécules AP dispensés au cours d'une période d'une année (1er Juillet 2013 au 30 Juin 2014) dans la région du Nord-Ouest de la France chez 941 857 sujets de moins de 18 ans à partir d'une base de données de Sécurité Sociale anonymisée a été réalisée (Bonnot et al, 2017). Elle montrait d'une part, que la proportion de patients ayant des ordonnances d'AP était presque dix fois plus élevée dans les familles à faible revenu que dans la population générale (35,9% vs 3,7%) ; et d'autre part, que les prescriptions APG étaient plus élevées que celles des ASG (65% contre 57%). Le statut socio-économique influencerait donc la prescription et le choix de la molécule AP prescrite.

De plus, dans notre population, les prescriptions d'ASG étaient représentées majoritairement par la rispéridone (56% des patients) et l'aripiprazole (43,1%). Il s'agissait aussi de ces deux ASG dans notre étude préliminaire. L'analyse des prescriptions d'AP sur la période 2006-2013 en France, par Verdoux et al, montrait que dans le sous-groupe âgé de 11 à 15 ans, la rispéridone était prescrite à 42%, suivie de loin par l'aripiprazole (3,9%) et de l'olanzapine (3%) (Verdoux et al 2015). La méta-analyse de Halfdanarson et al montrait, chez des jeunes en France âgés de 0 à 19 ans, une prévalence (pour 1000 sujets) en 2014 de 2,1 pour la rispéridone, de 05 pour l'aripiprazole et de 0,1 pour l'olanzapine (Halfdanarson et al, 2017).

L'AMM de la rispéridone chez l'enfant, dès 5 ans, sous-tend très probablement cette constatation.

De plus, nous avons relevé dans notre étude que 20,5% des motifs de prescription des praticiens (tableau 6) répondaient au cadre des AMM soit un taux de 79,5% de prescriptions hors AMM. Ce fort taux de prescriptions n'est pas surprenant compte-tenu des AMM réduites et du large emploi des AP en pédopsychiatrie. Par exemple, dans l'étude des prescriptions d'AP en population pédiatrique de Baeza et al, les principaux diagnostics DSM-5 étaient : spectre schizophrénique (30.2%), comportements perturbateurs (18.9%), trouble bipolaire (14.3%), dépression (12.8%), et troubles alimentaires (11.7%); le taux de prescriptions d'AP hors AMM était de 93% (Baeza et al, en 2014).

L'usage des AP hors AMM doit interpeler la vigilance du praticien. Si certaines indications sont peu discutées dans la littérature comme par exemple, l'usage des AP dans la prise en charge des formes sévères et chroniques de l'anorexie mentale (McKnight et al, 2010 ; Couturier et al, 2007) ; d'autres indications doivent être questionnées comme les troubles du comportement. Motif présent dans un large éventail de troubles psychopathologiques. Par exemple, une revue de la littérature interroge l'usage des AP dans le trouble complexe des conduites souvent associé au TDAH et au TOP, et met en avant l'importance d'intégrer les familles aux soins, de la place de la psychothérapie, et du travail psychosocial (Perisse et al, 2006).

En France, à l'usage fréquent des AP en population pédiatrique, s'ajoute le constat préoccupant du nombre de polyprescriptions de psychotropes (Kovess et al, 2015 ; Verdoux et al, 2015 ; Acquaviva et al, 2012). L'étude ETAPE a évalué le taux des co-prescriptions à 9%. Ce résultat est proche du taux de polyprescriptions estimé à 10,3%, par Kovess et al, par l'analyse des prescriptions de psychotropes dans un échantillon de 1% des bénéficiaires de l'Assurance Maladie, âgés de 0 à 17 ans pour l'année 2010 (Kovess et al, 2015). Les plus fréquentes associations de psychotropes à l'AP sont les anxiolytiques, suivis des antidépresseurs, puis des thymorégulateurs et des psychostimulants (Kovess et al, 2015 ; Olfson et al, 2015 ; Verdoux et al, 2015 ; Nesgåv et al, 2016). Les anxiolytiques et les psychostimulants étaient les deux classes les plus représentées dans les polyprescriptions pour l'étude ETAPE en association respectivement avec l'aripiprazole et la rispéridone.

On peut y voir des habitudes de pratiques dépendantes du prescripteur. Mais aussi, ces polyprescriptions peuvent révéler une clinique complexe, sévère, associant des comorbidités psychiatriques (Penfold et al, 2013). En témoigne les scores moyens de la CGI-S et de la CGAS à l'inclusion, respectivement $4,8 \pm 0,84$ et $47 \pm 10,7$ qui sont en faveur d'un trouble mental marqué ayant des répercussions visibles par l'entourage sur le fonctionnement global.

Une étude prospective sur 24 mois a comparé les scores de la CGI-S et de la CGAS chez 4 groupes d'enfants et d'adolescents souffrant de schizophrénie ou de troubles bipolaires traités par rispéridone ou aripiprazole (Nussbaum et al, 2016). A l'inclusion, le score de la CGI-S était situé à 5 pour les patients avec une schizophrénie et à 4 pour ceux avec un trouble bipolaire, le score de la CGAS s'étendait de 40 à 60 en fonction du groupe. Ces résultats étaient proches des scores moyens retrouvés dans notre population.

Toutefois, malgré la sévérité du trouble mental, les prescriptions multiples de psychotropes ne sont pas anodines et sans conséquences chez l'enfant ; la surveillance clinique et la réévaluation de la pertinence des polyprescriptions sont donc nécessaires (McIntyre et al, 2008).

L'étude ETAPE a mis en évidence un fort TI d'EI de 11,52 EI par personne-année (IC 95% [9,83 ; 13,20]). Les principales dimensions cliniques (tableau 8) représentées étaient : neuromusculaire (15.4%) avec céphalée, faiblesse musculaire ; gastroentérologique (14.8%) avec bouche sèche, douleur abdominale, nausée/vomissement ; métabolique (12.2%) avec prise de poids, désordres lipidiques, généraux (11.8%) avec asthénie ; et hormonale (10.4%) avec hyperprolactinémie, déficit en vitamine D. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature qui décrivent toutes ces dimensions cliniques possibles secondaires à l'usage des AP en particulier des ASG (Raffin et al, 2014 ; Cohen et al, 2012) ; la population pédiatrique étant plus vulnérable à la survenue d'EI que la population adulte exposée aux AP (Correll CU, 2008a).

Les diverses analyses complémentaires effectuées sur l'apparition des EI au cours du suivi (figure 5) ont montré une distribution globale significativement différente ($p < 0,0001$) avec un pourcentage d'apparition de plus de la moitié des EI (52,7%) au cours du premier trimestre d'exposition à l'AP. L'apparition rapide des EI, dès les premières semaines d'exposition à l'AP, est relevée dans d'autres études réalisées sur quelques semaines avec la survenue, en particulier, des EI métaboliques (Shaw et al, 2006), hormonaux (Roke et al, 2009), gastroentérologiques (Erdogan et al 2008), neuromusculaires (Sikich et al, 2004). Cependant, notre analyse apporte un complément d'information en montrant que l'apparition des EI se maintient tout au long du suivi. Aussi, à 12 mois d'exposition, les taux d'apparition sont encore de 15% chez les EI neuromusculaires et de 20% chez les EI hormonaux. Ce constat est très préoccupant et implique une surveillance prolongée des EI tout au long de l'exposition à l'AP.

De plus, nous avons montré que la présence des EI persistait au cours du suivi (figure 6). Certaines dimensions concernent un plus grand nombre de patients (en %) à M12 qu'à l'inclusion ; c'est le cas en particulier des EI métaboliques (respectivement, 51% vs 70,4%), hormonaux (respectivement, 48,1% vs 65,7%) et des EI cardiologiques (respectivement, 9,2% vs 18,5%).

Les EI métaboliques étaient représentés par les désordres lipidiques, la prise de poids et l'excès de graisse abdominale ; les EI cardiologiques par l'allongement du QT et les troubles de la conduction. Les données préoccupantes de la littérature constatent un lien entre l'exposition à l'AP, la prise de poids, les perturbations métaboliques/lipidiques et de possibles complications cardiaques (Baeza et al, 2017 ; Jensen et al, 2015 ; Ronsley et al, 2015 ; Correll et al, 2011-2009 ; Calarge et al, 2009). Ce sujet donnera lieu à un travail complémentaire décrit au chapitre « Perspectives de travail » (p.97). Les EI hormonaux étaient représentés par le déficit en vitamine D et l'hyperprolactinémie.

De plus, d'autres EI concernés un nombre important de patients (%) à 12 mois, comme les troubles alimentaires (50%) représentés par augmentation d'appétit, binge eating, les EI gastroentérologiques (41%), les EI psychiatriques (33.3%) avec exaltation thymique et réduction des affects ; et les troubles du sommeil (28,7%) avec hypersomnie. Parmi tous ces EI, les perturbations du comportement alimentaire, comme le binge eating, sont peu documentées chez l'enfant et l'adolescent ; mieux connues chez l'adulte sous certaines molécules (olanzapine, clozapine) (Theisen et al, 2003). Les résultats d'une étude exploratoire réalisée chez des patients adultes traités par ASG suggéraient que les patients sous ASG semblaient développer des comportements alimentaires désordonnés en réponse à une altération de la sensation d'appétit et à une susceptibilité accrue à la faim. L'altération de ces facteurs peut influencer une prise de poids importante provoquée par ces médicaments (Blouin et al, 2008).

L'évaluation de l'alliance thérapeutique (figure 9) a mis en évidence dans notre groupe des scores hauts en faveur d'une alliance de bonne qualité. La stabilité des scores signait le maintien d'une alliance thérapeutique de bonne qualité au cours du suivi malgré l'importance du TI relevé. Nous n'avons pas retrouvé de données similaires sur l'alliance thérapeutique évaluée par l'HAQ chez l'enfant en soins psychiatriques pour comparer notre résultat. Cependant, nous pouvons dire que le questionnaire présenté aux parents leurs a permis de sentir impliqués et de se rendre acteurs de la prise en charge de leur enfant. Les consultations régulières ont rassuré les parents. Les études dans ce domaine montrent que l'alliance thérapeutique a un impact important dans le processus de soin et sur les résultats cliniques des enfants et des adolescents. Un niveau plus élevé d'alliance thérapeutique entre le thérapeute et la famille est lié à de meilleurs résultats du traitement (Welmers-van de Poll et al, 2018).

Preuve en est, l'évolution des scores CGI-S et CGAS au cours de l'étude ETAPE (figures 7 et 8), qui montrait une variation significative des scores ($p < 0,0001$) d'une baisse d'1 point pour la CGI-S et d'une augmentation de 10 points (un palier) en moyenne pour la CGAS en faveur d'une réduction de la sévérité des troubles et d'une amélioration du fonctionnement global.

Dans les groupes observés par Nussbaum et al, l'évolution de ces scores a aussi été dans le sens de l'amélioration : d'une baisse de 0,5 à 1,5 point pour la CGI-S à 12 mois et de 1 à 2 points à 24 mois ; d'une augmentation de 15 à 35 points pour la CGAS à 24 mois. C'est dans le groupe traité par aripiprazole avec schizophrénie que l'amélioration a été la plus importante. L'évolution des scores CGI-S et CGAS dans la population ETAPE a traduit une amélioration clinique.

L'utilisation de l'échelle SDS a permis de mettre en évidence l'impact des troubles mentaux sur trois domaines de vie de l'enfant (figure 10). Les scores du groupe Parent étaient plus hauts que ceux du groupe Enfant pour les trois domaines et cela tout au long du suivi ; ce qui signifiait que les parents attribuaient une responsabilité aux troubles mentaux plus importante que ne l'ont fait leurs enfants. Nous avons mis en évidence une amélioration statistiquement significative des scores dans les deux groupes, ce qui est en faveur d'une amélioration clinique. Ce constat est corroboré à l'évolution favorable des scores à la CGI-S et de la CGAS au cours du suivi.

Cependant, malgré l'évolution statistiquement significative des scores moyens à la CGI-S et à la CGAS, il est reconnu que la qualité de vie des personnes avec une maladie mentale est inférieure à celle de la population générale du fait de la maladie elle-même et des comorbidités qui y sont associées (Broquere et al, 2016 ; Weitkamp et al, 2013).

De plus, les quelques résultats d'ETAPE sur l'activité physique (tableau 14) montre l'importance de la sédentarité et de la difficulté des jeunes patients à se mobiliser. Une étude prospective, réalisée dans un groupe de 15 adolescents avec des troubles psychiatriques stabilisés après au moins 4 semaines de traitement par AP, montrait une altération de l'équilibre du corporel, de la vitesse de course et de l'endurance cardiovasculaire contrairement aux deux autres groupes comparables sans traitement AP (des adolescents avec pathologie psychiatrique ne recevant pas d'AP et des adolescents témoins) (Vancampfort et al, 2016). Ces observations posent clairement la question de l'impact iatrogène des AP sur l'activité physique et la posture chez des jeunes qui présentent déjà une activité modifiée de par la maladie mentale, et souvent, associées à de mauvaises habitudes hygiéno-diététiques.

Plusieurs limites de l'étude ETAPE sont à relever :

- La population étudiée n'était pas en totalement naïve, 91,6% de la population n'avaient jamais été exposé à un AP. D'autre part, le critère d'inclusion initialement choisi à 14 jours d'exposition à l'AP avant l'inclusion a été allongé à 28 jours pour la faisabilité de l'étude en accord avec des questions éthiques.

En effet, l'introduction d'AP se justifiait dans les meilleurs délais devant une symptomatologie bruyante ; et d'autre part, pour des raisons organisationnelles, afin de permettre à l'enfant et à sa famille de comprendre l'enjeu du suivi proposé et la réalisation du bilan pré-thérapeutique.

Pour des études similaires, on retrouve un temps d'exposition à l'AP avant l'inclusion allant de 7 jours (Ronsley et al, 2015) à 30 jours (Baeza et al, 2017).

- Il n'a pas été relevé si les patients provenaient de services ambulatoires ou de milieu hospitalier. La proportion de patients hospitalisés peut correspondre à un biais de gravité.

- Le nombre de sortie d'étude a été de 43,2% soit le double du nombre envisagé. L'analyse des files actives par les centres investigateurs a été surévaluée, il a été complexe dans certains centres investigateurs d'intégrer la recherche dans la pratique courante. Enfin, la population pédiatrique prise en charge en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent est vulnérable ; sa participation et son suivi ont été marqués par une discontinuité importante. Toutefois, le nombre total de patients analysés restait suffisant pour répondre aux objectifs de l'étude.

- Les résultats des objectifs secondaires, ayant nécessité des comparaisons dans chaque dimension d'EI, manquent de puissance du fait d'un petit nombre de patients par sous-groupe.

- La recherche spécifique et exhaustive des EI a pu contribuer à surévaluer le TI des EI. De plus, l'évaluation des EI et leurs caractéristiques (imputabilité et sévérité) a été à la charge des investigateurs (dépendant de leur expérience, connaissance sur les effets possibles de la molécule) ce qui a pu induit un biais inter-cotateur.

- Les analyses des EI présentées ici n'ont pas pris en compte les valeurs cliniques et biologiques mais ont été basées sur les définitions des EI et sur les regroupements de dimensions cliniques des EI. La prise en compte des valeurs clinique et biologiques concerneront des travaux ultérieurs.

- Le suivi de chaque patient a intégré un grand nombre de paramètres collectés (e.g. diagnostiques avec la MINI-kid 2 et la Kiddie-SADS) ce qui a été parfois très fastidieux pour les investigateurs, ce qui nous a conduit à la réalisation de réunions mensuelles régulières tout au long de l'étude pour répondre aux questions des investigateurs, pour apporter rapidement des réponses et garder une réflexion scientifique collégiale.

PERSPECTIVES DE TRAVAIL

I. EVOLUTION DE L'IMC SOUS ANTIPSYCHOTIQUE

La data base comprend un nombre important de données que nous souhaitons exploiter à des fins de publications. Dans un premier temps, nous envisageons l'étude de la cinétique de l'IMC et du z-score IMC, chez les 108 patients ayant complété le suivi de 12 mois.

Peu d'étude ont été réalisées en population pédiatrique naïve sur une durée de 12 mois et plus (Baeza et al, 2017 ; Ronsley et al, 2015) au sujet de l'évolution du IMC sous AP.

Le poids et la taille sont des indicateurs de croissance qui sont dépendants de l'âge. La prise en compte de l'IMC ajusté sur l'âge et le sexe (les z-scores) est indispensable du fait de la croissance (poids, taille) effective pendant l'enfance et d'adolescence ; ces mesures sont plus adaptées pour rendre compte du gain de corpulence (Goeb et al, 2010).

Baeza et al ont suivi l'évolution sur 12 mois de l'IMC chez 117 patients exposés depuis moins de 30 jours à un AP (moyenne d'âge 14.4 ± 3 ans ; 64.1% de garçons). 72% étaient sous rispéridone, 17% sous olanzapine et 11% sous quétiapine. Une augmentation significative a été constatée pour le poids (5.8 ± 4.3 kg à 3 mois, 8.1 ± 6.1 kg à 6 mois, et 11.6 ± 7.0 kg à 12 mois), l'IMC et le z-IMC. A 12 mois, les patients sous quétiapine ont pris en moyenne 9,5 kg de plus que ceux sous rispéridone et 7,7 kg de plus que ceux sous olanzapine ($p=0,02$). Des taux plasmatiques élevés de l'insuline (avec taux de l'HOMA) et de la leptine à l'inclusion, ainsi qu'un excès de poids ou une obésité initiale étaient associés à une augmentation significativement plus élevée du poids, de l'IMC et du z-IMC au cours de 12 mois d'exposition à un AP (Baeza et al, 2017).

Une autre étude prospective sur 12 mois effectuée chez 37 adolescents d'âge moyen de 14,1 ans (IC 95% [12,8 ; 15,7]) sous rispéridone ($n=20$) et quétiapine ($n=17$) montrait au terme du suivi : une augmentation significative moyenne de 10,8 kg (IC 95 % [6,6 ; 10,5]) pour rispéridone, et de 9,7 kg (IC 95 % [6,5 - 12,8]) pour quétiapine, une augmentation des z-IMC significative, l'apparition de dyslipidémie : hypercholestérolémie (40,9%), taux élevé de LDL cholestérol (37,5%), hypertriglycéridémie (35,7%). Dès 6 mois d'exposition à rispéridone deux cas d'hypertension étaient retrouvés, passant à 3 à 12 mois (Ronsley et al, 2015).

Calarge et al ont suivi des enfants et des adolescents de 7 à 17 ans, traités par rispéridone, avec une durée d'exposition d'environ 2,9 ans. L'augmentation moyenne du z-IMC était de 0,6 (avec apparition de surpoids et d'obésité) et un tiers des jeunes présentait au moins un critère du syndrome métabolique (embonpoint abdominal, faible taux de HLD, niveau élevé de résistance à l'insuline) (Calarge et al, 2009).

L'ensemble de ces résultats préoccupants sur l'apparition de complications métaboliques iatrogènes, conduit à la plus grande prudence au moment de la prescription d'AP, et à la poursuite des recherches.

D'autres auteurs s'intéressent aux conséquences des prescriptions multiples de psychotropes. Par exemple, Allaire et al ont montré que le risque d'obésité morbide était multiplié par 2,5 sous clozapine et quétiapine, et par 5 dans le cas d'une association de deux ou plus ASG chez des jeunes en famille d'accueil (Allaire et al, 2016). Concernant l'effet sur le poids, de l'association médicamenteuse AP et antidépresseur (et en particulier des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine), les avis restent controversés (Burcu et al, 2017 ; Correll et al, 2017 ; Rekkie et al, 2015) et les recherches doivent se poursuivre.

Les paramètres « poids » et « taille » relevés chez les 108 sujets ayant complété l'étude, vont nous permettre d'évaluer précisément l'évolution de l'IMC et du z-score IMC sur 12 mois d'exposition à un AP. La recherche de corrélation avec des désordres dyslipidémies pourra aussi être recherchée. Ces résultats complèteront les données de la littérature peu fournies à ce sujet.

II. ANALYSE DU GENOTYPAGE CYP

Il s'agit d'une étude ancillaire à l'étude ETAPE, où il sera cherché l'impact du polymorphisme génétique des cytochromes dans le métabolisme des AP et de l'avènement d'EI, à partir d'une collection biologique réalisée dans la cadre de l'étude ETAPE. 55 patients niçois ont été inclus (amendement n°10).

1. Argumentaire

La plupart des traitements psychotropes et notamment les AP (dont rispéridone et aripiprazole) sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP), dont le *CYP2D6*. Le gène *CYP2D6* est hautement polymorphe (80 variants alléliques) avec une variabilité inter-ethnique. Les phénotypes du *CYP2D6* impactent la pharmacocinétique (métaboliseur bon, lent, ultra-rapide, intermédiaire) d'où découle les effets thérapeutiques et les effets indésirables des psychotropes (Samer et al, 2004 ; Bertilsson et al, 2002). Ainsi, des cas cliniques d'adolescents traités par AP sont décrits, associant à des anomalies du gène *CYP2D6*, la présence d'EI graves (Butwicka et al, 2014) ou une inefficacité thérapeutique (Youngster et al, 2014).

Récemment, Thümmeler et al ont montré dans une étude rétrospective sur un petit échantillon de 9 patients avec une maladie mentale pharmaco-résistante, la présence d'une anomalie fonctionnelle du *CYP2D6* (3/5 étaient métaboliseurs ultra-rapides et 2/5 étaient métaboliseurs lents). Une duplication génétique a été retrouvée chez les patients métaboliseurs ultra-rapides et un polymorphisme génétique a été mis en évidence chez les métaboliseurs lents. Des EI majeurs ont été retrouvés chez 3 des 5 patients avec anomalies fonctionnelles (Thümmeler et al, 2018).

En conséquence, la connaissance du métabolisme individuel du patient permettrait « une prescription médicamenteuse individualisée » (Samer et al, 2004) avec une diminution des échecs du traitement, des EI ou de comorbidités ; améliorant ainsi l'efficacité et la tolérance du traitement, la qualité de vie et la compliance aux soins.

2. Objectifs

Déterminer la prévalence des mutations, des polymorphismes ou des duplications du gène *CYP2D6*, *CYP2D19* et *CYP1A2* chez les patients niçois sous AP, au cours du suivi ETAPE, par l'analyse du génotypage du cytochrome *CYP2D6*, *CYP2D19* et *CYP1A2*.

Rechercher des corrélations entre la présence d'anomalies génétiques fonctionnelles connues des gènes *CYP2D6*, *CYP2D19* et *CYP1A2* et l'apparition d'EI au cours du suivi chez les 55 patients niçois.

3. Matériel et Méthode

Le Service de Génétique Moléculaire et de Pharmacogénétique de l'Hôpital Bicêtre, AP-HP, dont la responsable est le Pr Céline VERSTUYFT, est spécialisé depuis quelques années dans le domaine de la psychopharmacologie, et notamment dans les génotypages des gènes du cytochrome P450, impliqués dans le métabolisme de la plupart des psychotropes (Taranu et al, 2017 ; Quaranta et al, 2017 ; Corruble et al, 2015 ; Gressier et al, 2015 ; Gressier et al, 2014 ; Breil et al, 2008). Cette activité est certifiée COFRAC depuis 2014 et possède l'agrément de l'Agence de biomédecine pour les tests de pharmacogénétique.

3.1 Acheminement des tubes

A partir de la collection biologique de 55 patients niçois, constituée pour chaque patient de 2 tubes EDTA de 2 ml et de 2 tubes de sérum de 2 ml, stockés à -80°C au laboratoire des Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval (CPP et déclarée dans le cadre du protocole ETAPE), un tube EDTA de 2 ml de chaque patient niçois prélevé (55 tubes au total) a été transféré par un transporteur à température ambiante au Service de Génétique Moléculaire et de Pharmacogénétique de l'Hôpital Bicêtre, AP-HP. L'ensemble des 55 tubes EDTA a été transféré en une fois.

Une convention a été rédigée pour la prise en charge du transfert de ces échantillons.

Les prélèvements ont été reçus anonymisés, accompagnés d'une attestation de recueil de consentement pour l'étude des caractéristiques des personnes dans le cadre de la recherche.

Les consentements originaux (non anonymisés) ont conservé par le service de pédopsychiatrie des HPNCL sous la responsabilité de l'investigateur.

3.2 Techniques d'analyse

L'ADN sera alors extrait à partir de chaque tube EDTA sur un automate Qiasymphony selon les recommandations du fournisseur (Qiagen). L'ADN sera conservé à -20°C par le Centre de Ressources Biologiques, en attendant la réalisation des tests de génotypage dans le cadre des analyses prévues en fin du protocole de recherche ETAPE. L'ADN excédent (DNA-thèque) sera stocké selon les mêmes modalités (responsabilité Pr. VERSTUYFT) pendant 10 ans permettant ultérieurement la réalisation d'analyses pharmacogénétiques complémentaires.

Le séquençage du *CYP2D6* sera réalisé sur la plateforme de génétique du laboratoire de génétique moléculaire et de pharmacogénétique sur un appareil NGS MiSeq (Illumina) (next-generation sequencing and large genome assemblies).

La méthode utilisée pour le séquençage de nouvelle génération est une méthode générique d'exome ciblé qui a été développée par le laboratoire dans le cadre de la plateforme de génétique constitutionnelle des Hôpitaux Universitaires Paris-Sud.

Cette méthode est actuellement appliquée en routine au diagnostic de différentes maladies rares (Plateforme Expertises Maladies Rares des Hôpitaux Universitaires Paris Sud <http://maladiesrares-paris-sud.aphp.fr/>) et à de la recherche clinique.

Ce protocole comporte différentes étapes :

- Préparation générique de bibliothèques « génomes entiers » à partir de 3 µg d'ADN génomique (New England Biolabs™) ;
- Capture par hybridation des régions d'intérêts sur un pool de 23 bibliothèques et d'1 blanc à l'aide de sondes cRNA (Agilent™) ;
- Séquençage sur séquenceur Illumina MiSEQ (jusqu'à 300 kb par patient) en mode paired end (2 x 150bp) sur une flow cell MiSeq Version 2 (2 x 25 millions de reads) visant une couverture moyenne d'environ 100X et 98% des régions cibles couvertes à plus de 30X.

L'ensemble des étapes de préparations de bibliothèques et de capture sont automatisées sur 2 robots de pipetage Biomek span 8 et Biomek 4000.

L'analyse bioinformatique sera réalisée sur le portail Galaxy du groupe hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris-Sud. Brièvement, l'alignement des séquences (FastQ-Read 1 et Read 2) sera fait sur le génome de référence hg19 grâce au logiciel BWA-MEM.

La détection des variants sera réalisée grâce aux suites logiciels SamTools, Picard Tools et GATK (version 3.4) en suivant les recommandations « GATK Best Practices » du BroadInstitute. L'annotation des variants a été faite grâce au logiciel ANNOVAR. Les contrôles qualités bioinformatiques seront réalisés avec les suites de logiciels FastX et Picard Tools. Le laboratoire participe au contrôle externe de la qualité européen pour le NGS (EMQN).

Une base de données de variants sera constituée sous format MySQL à partir des fichiers tabulés listant les variants de chaque patient anonymisé. Un panel a été validé par le laboratoire dans le cadre de la recherche de résistance aux antidépresseurs et antipsychotiques. Le panel regroupe différents gènes du métabolisme des antidépresseurs (*CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP1A2*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, etc.) mais aussi des transporteurs de médicaments (*MDR1*, *BCRP*, *OCT*, *OATP*, etc.).

La recherche de quantification d'une duplication du *CYP2D6* a été réalisée par la technique de référence validée par ce laboratoire par PCR en temps réel (Taq Man 7900, Lifetechnology) afin de déterminer le nombre de copies exactes pour chaque patient. Cette technique permet aussi de déterminer si le patient est porteur d'une délétion pour le *CYP2D6*, cette technique a été mise en place depuis plusieurs années au laboratoire comme en attestent les publications (Gressier et al. 2014 ; Breil et al. 2008).

4. Analyses statistiques

L'exploration pharmacogénétique des gènes *CYP2D6*, *CYP2D19* et *CYP1A2* permet l'identification des patients avec un métabolisme normal (métaboliseur rapide et intermédiaire), ainsi que des patients avec une anomalie du métabolisme (métaboliseur ultra-rapide et lent). En conséquence, des analyses statistiques seront effectuées par la DRCI du CHU de Nice pour la recherche de corrélation entre la présence d'une anomalie du métabolisme et les EI (nombre, type, sévérité) d'une part, et entre la présence d'une anomalie du métabolisme et les traitements d'autre part (type, nombre, dose). En plus, une analyse descriptive de tous les polymorphismes génétiques du *CYP2D6*, *CYP2D19* et *CYP1A2* et les caractéristiques des patients (EI, traitement) sera effectuée.

5. Retombées attendues

La confirmation de la présence de mutations, de polymorphismes ou de duplication des gènes *CYP2D6*, *CYP2D19* et *CYP1A2* chez les patients niçois présentant des EI aux AP serait un argument probant pour la médecine personnalisée en pédopsychiatrie, en pratique courante. En effet, la mise en évidence d'une anomalie du cytochrome P450 avant introduction ou après échec d'un AP, devrait avoir un impact direct sur la prise en charge du patient et sur décisions thérapeutiques du clinicien.

CONCLUSION

Les prescriptions d'AP sont très fréquentes en population pédiatrique alors que la majorité sont réalisées en dehors d'un cadre réglementé. Les AP sont à l'origine d'un nombre important d'EI dont certains sont graves et/ou avec un impact fonctionnel dans la vie du sujet.

La population pédiatrique est plus à risque de présenter des EI que la population adulte. Ces EI peuvent être majorés au cours de polyprescriptions de psychotropes qui augmentent les risques de morbi-mortalité (Tebeka et al, 2017). Les EI deviennent de véritables comorbidités (obésité, diabète) pour le jeune patient déjà vulnérable, de par la pathologie mentale.

Les EI apparaissent en grand majorité et en grande proportion au cours du premier trimestre d'exposition à l'AP mais ne cessent pas d'apparaître au cours d'une exposition de 12 mois. De plus, la présence d'un EI persiste au cours de l'exposition de 12 mois.

Les conséquences à moyen et long terme, ne sont pas connues. D'autant, que le jeune est exposé à l'AP sur plusieurs années.

L'évolution des scores aux échelles de la sévérité (CGI), du fonctionnement social (CGAS) sont en faveur d'une amélioration clinique. Toutefois, la question du rapport bénéfice/risque doit être posée. L'absence de cadre formel réglementé en France et en Europe représente un réel problème de santé publique.

La prise de conscience autour de ces questions apparaît depuis plusieurs années dans la communauté nationale des pédopsychiatres mais les recherches restent trop limitées et difficiles à mettre en place. L'enjeu n'est pas de modifier ou d'élargir les AMM mais d'aboutir à des recommandations de sécurité d'emploi standardisées pour la pratique courante.

Les différents points soulevés par l'étude ETAPE nous permettent de proposer un modèle pratique de recommandations lors de l'introduction d'un traitement par AP en population pédiatrique.

Tout d'abord, l'introduction d'AP doit se faire en monothérapie et en privilégiant la dose minimale efficace. La prescription d'un traitement doit s'intégrer dans une prise en charge globale de l'enfant et de sa famille. Les facteurs de risque individuels et familiaux sont à prendre en compte avant toute introduction d'AP (surpoids, perturbation du bilan lipidique/métabolique, etc.). Dans la mesure du possible, un bilan pré-thérapeutique est indispensable avant l'introduction de l'AP (examen clinique, bilan sanguin et ECG).

Le suivi doit comporter le relevé de paramètres somatiques, biologiques et électrocardiographiques. La surveillance somatique au cours de l'exposition au traitement doit comprendre le relevé de certains paramètres (poids, taille, IMC, tension artérielle) lors d'un examen clinique réalisé à l'aide de feuilles standardisées de courbe de croissance et d'IMC qui permettent d'évaluer si le développement est harmonieux et conforme à l'âge et au sexe. Nous rappelons que ce type d'outil est déjà utilisé dans la prise en charge des jeunes souffrant d'anorexie mentale. De plus, l'échelle PAERS est un outil simple et exhaustif pour la recherche des EI ; elle peut être utilisée en pratique courante.

Le bilan sanguin réalisé à jeun comprendra les analyses suivantes : NFS-Pq, glycémie, triglycérides, cholestérol (HDL, LDL, total), prolactine, insuline, calcul de l'HOMA-IR, vitamine D, hormones thyroïdiennes.

Puis, nous proposons un bilan sanguin à 1 mois, puis trimestriel la première année de l'exposition, puis tous les six mois les années suivantes. L'ECG est à renouveler chaque année. Bien entendu, la fréquence des bilans de contrôle doit être adaptée aux résultats.

Le suivi de la tolérance est indispensable pendant toute la durée de l'exposition à l'AP.

De plus, toute prescription doit être réévaluée régulièrement par le prescripteur afin d'évaluer sa pertinence et le bénéfice à la poursuivre. Il en est de même pour les prescriptions multiples.

Ainsi, nous pouvons conclure que la prise en charge de nos jeunes patients peut être améliorée.

Cela passe par divers champs d'actions :

1) La poursuite des recherches cliniques et pharmacogénétiques sont indispensables pour approfondir les connaissances sur la survenue des EI à moyen et long terme, pour comprendre les mécanismes pharmacogénétiques qui sous-tendent le métabolisme de ces molécules AP chez l'enfant et l'adolescent. Cela devrait permettre de tendre vers une prescription personnalisée, sécurisée, et de détecter plus précocement les EI (Torre Villalobos et al, 2018).

2) La mise en place d'actions de prévention auprès des praticiens en charge de la population pédiatrique afin de

- les sensibiliser aux EI qui ne doivent pas être banalisés,
- les former à la prescription et au suivi de certains paramètres cliniques, biologiques et électrocardiographiques pour améliorer la prise de décision et le suivi global (Daviss et al, 2016).

La prescription est un acte qui engage le thérapeute, avec des conséquences. La prescription d'AP nécessite la connaissance, par le prescripteur, des profils de tolérance et l'évaluation de la situation singulière du patient (avec réalisation d'un bilan pré-thérapeutique).

Un traitement par AP peut péjorer la qualité de vie d'un enfant. Les polyprescriptions sont à éviter.

3) La mise en place d'actions de prévention auprès de tout patient bénéficiant d'un traitement par AP. Cela peut passer par des programmes de psychoéducation pour former et éduquer le jeune patient aux risques, aux bonnes règles de vie associant un régime alimentaire sain, équilibré et la pratique du sport. L'intégration de la famille dans ces programmes, pour les former et les soutenir, est indispensable et gage d'une meilleure réussite.

4) La prise en charge multidisciplinaire de l'adolescent et de sa famille avec la collaboration de somaticiens (neuropédiatre, endocrinologue), de diététiciens (Pisano et al, 2016) mais aussi d'éducateurs sportifs.

5) Le développements de thérapies complémentaires ou alternatives à la chimiothérapie par AP. Par exemple, l'usage du lithium en monothérapie ou en association à l'AP dans les troubles bipolaires (dans l'épisode maniaque ou l'état mixte) (Amerio et al, 2018), la thérapie cognitivo-comportementale dans l'anxiété et la dépression (Crowe et al, 2017), les méthodes de psychoéducation pour les familles avec un enfant ayant un TSA (Zhou et al, 2018).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Acquaviva E, Peyre H, Falissard B. Panorama de la prescription et de la consommation des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent en France. *Neuropsychiatr Enf Adolesc*, 2012, 60:77-85.
- Allaire BT, Raghavan R, Brown DS. Morbid obesity and use of second-generation antipsychotics among adolescents in foster care: Evidence from Medicaid. *Child Youth Serv Rev*, 2016, 67:27-31.
- Amerio A, Ossola P, Scagnelli F *et al.* Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: A systematic review in bipolar illness. *Eur Psychiat*, 2018, 54:85-97.
- Aparasu RR, Bhatara V. Patterns and determinants of antipsychotic prescribing in children and adolescents, 2003-2004. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(1):49-56.
- Arango C, Giraldez M, Merchan-Naranjo J *et al.* Second generation antipsychotic use in children and adolescents: a six months prospective cohort study in drug-naïve patients. *JAACAP*, 2014, 53(11):1179-1190.
- Arango C, Robles O, Parellada M. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 18(7):418-428.
- Askenazy F, Dor E, Benoit M *et al.* Catatonia in a 14-year-old girl: treatment with clorazepam and carbamazepine, a 10 years follow-up. *L'Encéphale*, 2010, 36(1):46-53.
- Auby P. Nouveaux enjeux de la recherche clinique en psychopharmacologie chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 2012, 60(1):62-68.
- Baeza I, Vigo L, de la Serna E *et al.* The effects of antipsychotics on weight gain, weight-related hormones and homocysteine in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 26:35-46.
- Baeza I, de la Serna E, Calvo-Escalona R *et al.* Antipsychotic Use in Children and Adolescents A 1-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34:613-619
- Barnes T. A rating scale for drug induced akathisia. *Br J Psychiatry*, 1989, 154:672-6.
- 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.
- Ben Amor L. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: A review of comparative safety data. *J Affective Disord*, 2012, 138:s22-s30
- Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P *et al.* Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 53(2):111-122.
- Besnard I, Auclair V, Callery G *et al.* Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. *L'Encéphale*, 2014, 40(1):86-94.
- Blouin M, Tremblay A, Jalbert ME *et al.* Adiposity and Eating Behaviors in Patients Under Second Generation Antipsychotics. *Obesity*, 2008, 16(8):1780-1787.
- Bonnot O, Dufresne M, Herrera P *et al.* Influence of socioeconomic status on antipsychotic prescriptions among youth in France. *BMC Psychiatry*, 2017, 28, 17(1):82.

- Bonnot O et Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 2012, 60:12-19.
- Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viad M *et al.* Children and adolescents with severe mental illness need vitamin D supplementation regardless of disease or treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011a, 21:1-5.
- Bonnot O, Consoli A, Cohen D. Prescriptions d'antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. *EMC (Elsevier Masson SAS), Pédiopsychiatrie*, 2011b, 37-218-A-31.
- 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, 58:431-438.
- Braüner JV, Manzello Johansen L, Roesbjerg T *et al.* Off-label prescriptions of psychopharmacological drugs in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36:500-507.
- Breil F, Verstuyft C, Orostegui L *et al.* Nonresponse to consecutive antidepressant therapy caused by CYP2D6 ultrarapid metabolizer phenotype. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11:727-728.
- Broquere M, Soussana M, Michelon C *et al.* Impact des troubles anxieux sur la qualité de vie des adolescents avec un trouble du spectre autistique sans déficience intellectuelle. *L'Encéphale*, 2016, 42(6):499-505.
- Burcu M, Zito JM, Safer DJ *et al.* Concomitant Use of Atypical Antipsychotics With Other Psychotropic Medication Classes and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAACAP*, 2017, 56(8):642-651.
- Bush G, Fink M, Petrides G *et al.* Catatonia.I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand*, 1996, 93:129-136.
- Butwicka A, Krystyna S, Retka W *et al.* Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency. *Eur J Pediatr*, 2014,173:1639-1642.
- Caccia S. Safety and Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics in Children and Adolescents. *Paediatric Drugs* 15(3) · April 2013.
- Caccia S, Clavenna A, Bonati M. Antipsychotic drug toxicology in children. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 7(5):591-608 · March 2011
- Calarge CA, Zimmerman B, Xie D *et al.* Cross-sectional Evaluation of the Effect of Risperidone and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Bone Mineral Density in boys. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(3): 338–347.
- 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(2):101–109.
- Carbon M, Kapoor S, Sheridan E *et al.* Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment With Five Second-Generation Antipsychotics. *JAACAP*, 2015, 54(9):718-727.
- Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M *et al.* Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(23):000-000.
- Charfi F, Cohen D, Houeto JL *et al.* Tardive dystonia induced by atypical neuroleptics: a case report with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2004, 14:149-152.
- 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, 32:309-316.

- Cohen D. Les antipsychotiques atypiques chez l'adolescent : quels enjeux pour l'avenir ? *L'Encéphale*, 2011, 37:15-17.
- Cohen D, Nicolas JD, Flament MF *et al.* Clinical relevance of chronic catatonic schizophrenia in children and adolescents: evidence from a prospective naturalistic study. *Schizop Res*, 2005, 76(2-3):301-308.
- Cohen D, Flament M, Dubos PF *et al.* Case series: catatonic syndrome in young people. *JAACAP*, 1999, 38(8):1040-1046.
- Cooper WO, Arbogast PG, Ding H *et al.* Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr*, 2006, 6:79-83.
- Cornic F, Consoli A, Tanguy ML *et al.* Association of adolescent catatonia with increased mortality and morbidity: evidence from a prospective follow-up study. *Schizop Res*, 2009, 113(2-3):233-240.
- Correll CU, Galling B. Polypharmacy in Youth Treated With Antipsychotics: Do Antidepressants or Stimulants Add to the Risk for Type 2 Diabetes ? *JAACAP*, 2017, 56(8):634-635.
- Correll CU, Lops JD, Figen V *et al.* QT Interval Duration and Dispersion in Children and Adolescents Treated With Ziprasidone. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(6):854-860.
- Correll CU, Manu P, Olshanki V *et al.* Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*, 2009, 28:1765-1773.
- Correll CU. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry*, 2008a, 20:195-201.
- Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry*, 2008b, 69:26-36.
- 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, 17:647-655.
- Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotic medications in children and adolescents. *JAACAP*, 2006a, 45(7):771-91.
- 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*, 2006b, 15:177-206.
- Correll CU. New-onset dyslipidemia in antipsychotic-naïve youngsters treated with atypical antipsychotics. *Biol Psychiatry*, 2005a, 57(8):36.
- Correll CU. Body composition changes associated with second-generation antipsychotics. *Biol Psychiatry*, 2005b, 57(8):36.
- Crowe K, McKay D. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for childhood anxiety and depression. *J Anxiety Disord*, 2017, 49:76-87.
- Corruble E, El Asmar K, Trabado S *et al.* Treating major depressive episodes with antidepressants can induce or worsen metabolic syndrome: results of the METADAP cohort. *World Psychiatry*, 2015, 14(3):366-7.
- Couturier J *et al.* Lock J. Review of Medication Use for Children and Adolescents with Eating Disorders. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 16(4):173-176.

- Daviss WB, Barnett E, Neubacher K *et al.* Use of Antipsychotic Medications for Nonpsychotic Children: Risks and Implications for Mental Health Services. *Psychiatric Services*, 2016, 67:339-341.
- 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, 26:144-158.
- Dennison BA, Straus JH, Mellits ED *et al.* Childhood physical fitness tests: Predictor of adult physical activity levels? *Pediatrics*, 1988, 82(3):324-330.
- Druyts E, Zoratti MJ, Toor1 K *et al.* Prolactin-related adverse events and change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *BMC Pediatrics*, 2016, 16:181.
- Dugas M, Halfon O, Cousin R. Double-blind study of mianserin, imipramine and placebo in childhood depression. Communication affichée, présentée au meeting annuel de l'American Academy of Child and Adolescent psychiatry, New York, 11-15 octobre 1989.
- Egron A, Kompe-Tchamgoue A, Malet A *et al.* Les psychotropes chez l'adolescent : étude des prescriptions dans une unité de crise pour adolescents et documentation du hors AMM. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 2016, 64(4):265-278.
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL. The global assessment scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*, 1976, 33:766-771.
- Erdogan A, Atasoy N, Akkurt H *et al.* Risperidone and liver function tests in children and adolescents: a short-term prospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(3):849-57.
- Fernandez A, Dor E, Menard ML *et al.* Surdosage en carbamazépine par interaction avec les psychotropes : à propos de deux cas. *Archives de Pédiatrie*, 2015, 22(5):536-539.
- Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J *et al.* Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: Comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21(8):621-645.
- Freischhaker C, Heiser P, Hennighausen K *et al.* Clinical drug monitoring child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2006, 16:308-316.
- Galling B, Roldán A, Nielsen RE *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(3):247-259.
- Germanò E, Italiano D, Lamberti M *et al.* ECG parameters in children and adolescents treated with aripiprazole and risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2014, 51(3):23-27.
- Ghate SR, Porucznik CA, Said Q *et al.* Association between second-generation antipsychotics and changes in body mass index in adolescents. *J Adolesc Health*, 2013, 52:336-343.
- Guelfi JD et Rouillon F. Manuel de Psychiatrie. Masson, 2007.
- Goeb JL, Marco S, Duhamel A *et al.* Effets secondaires métaboliques de la rispéridone dans les schizophrénies à début précoce. *L'Encéphale*, 2010, 36:242-252.
- Gressier F, Verstuyft C, Hardy P *et al.* Response to CYP2D6 substrate antidepressants is predicted by a CYP2D6 composite phenotype based on genotype and comedications with CYP2D6 inhibitors. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122:35-42.

- Gressier F, Ellul P, Dutech C *et al.* Serotonin toxicity in a CYP2D6 poor metabolizer, initially diagnosed as a drug-resistant major depression. *Am J Psychiatry*, 2014, 171:890.
- Groff K, Coffey B. Psychosis or atypical neuroleptic malignant syndrome in an adolescent ? *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008, 18:529-532.
- Guy W. ECDEU. Assessment Manuel for psychopharmacology: Revised (DHEW publication number ADM 76-338). Rockville, MD, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976a, 534-537.
- Guy W. Clinical Global Impressions. In: Guy W, editor. ECDEU. Assessment Manuel for Psychopharmacology. Revised ed. Rockville, MD: *National Institute of Mental Health*, 1976b, 217-22.
- Halbreich U. Osteoporosis, schizophrenia and antipsychotics: The need for a comprehensive multifactorial evaluation. *CNS Drugs*, 2007, 21:641-657.
- Hálfðánarson O, Zoëga H, Aagaard L *et al.* International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005–2014. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(10):1064-1076.
- Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D. Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J Pediatr Health Care*, 2012, 26:139-45.
- HAS, Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent, recommandations 2011.
- 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.
- Hsu YC, Chien IC, Tan HK *et al.* Trends, correlates, and disease patterns of antipsychotic use among children and adolescents in Taiwan. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2013, 48(12):1889-96.
- Huber-Gieseke T, Perin M, Narring F. Quelle surveillance médicale des adolescents sous antipsychotiques de deuxième génération ? *Rev Med Suisse*, 2014, 10:1302-7.
- Hummer M, Malik P, Gasser RW *et al.* Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2005, 162:162-167.
- Jensen KG, Juul K, Fink-Jensen A *et al.* Corrected QT Changes During Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *JAACAP*, 2015, 54(1):25-36.
- Jerrell JM, McIntyre RS. Health-Care Costs of Pediatric Clients Developing Adverse Events during Treatment with Antipsychotics. *Value in Health*, 2009, 12(5):716-722.
- Johnson WG, Grieve FG, Adams CD *et al.* Measuring binge eating in adolescents: Adolescent and parent versions of the Questionnaire of Eating and Weight Patterns. *Int J Eat Disord*, 1999, 26:301-14.
- Kalverdijk LJ, Bachmann CJ, Aagaard L *et al.* A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005–2012. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2017, 11:55.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D *et al.* Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children. Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *JAACAP*, 1997, 36:980-988.

- Kealey E, Hudson Scholle S, Byron SC *et al.* Quality Concerns in Antipsychotic Prescribing for Youth: A Review of Treatment Guidelines. *Acad Pediatr*, 2014, 14(50):S68–S75.
- Kermarrec S, Kabuth B, Bursztejn C *et al.* French Adaptation and validation of the Helping Alliance Questionnaires for child, parents and therapist. *Can J Psychiatry*, 2003, 51:913-922.
- Kovess V, Choppin S, Gao F *et al.* Psychotropic Medication Use in French Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, 25(2).
- Krause M, Zhu Y, Huhn M *et al.* Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(6):659-674.
- Kreider AR, Matone M, Bellonci C *et al.* Growth in the Concurrent Use of Antipsychotics With Other Psychotropic Medications in Medicaid-Enrolled Children. *JAACAP*, 2014, 53(9):960-970.
- Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C *et al.* Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: A 6 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry*, 2009, 48:60-70.
- Kumra S, Jacobsen L, Lenane M *et al.* Case series: Spectrum of neuroleptic-induced movement disorders and extrapyramidal side effects in childhood-onset schizophrenia. *JAACAP*, 1998, 37:221-227.
- L'Allemand-Jander D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes*, 2010, 34(2):S32-6.
- Lejoyeux M, Gorwood P, Stalla-Bourdillon A *et al.* Traduction et utilisation de l'échelle de Simpson et Angus de symptômes extra-pyramidaux. *L'Encéphale*, 1993, 19(1):17-21.
- Le Loc'h G, Bonnardel L, Blot S *et al.* Améliorer le suivi de la prescription des antipsychotiques à l'adolescence : bonnes pratiques et obstacles. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*, 2018, 66(3):175-187.
- Lindsey RL, Kaplan D, Koliatsos V *et al.* Aripiprazole and extrapyramidal symptoms. *JAACAP*, 2003, 42:1268-1269.
- March J, Karayal O, Chrisman A. CAPTN: The Pediatric Adverse Event Rating Scale. In: *The Scientific Proceedings of the 2007 Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: 23-28 october 2007; Boston*. Edited by: Novins DK, DeYoung. Boston 2007:241.
- 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, 292:807-820.
- Marrag I, Hajji K, Braham MY *et al.* Antipsychotics and Hyperprolactinemia: Prevalence and Risk Factors. *Ann Psychiatry Ment Health*, 2015, 3(6):1047.
- Martinez-Ortega JM, Funes-Godoy S, Diaz-Atienza F *et al.* Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 22:457-479.
- McConville BJ et Sorter MT. Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(6):20-29.
- McIntyre RS et Jerrell JM. Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162:929-935.
- McKinney C et Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: Safety guidelines and recommendations. *Clin Psychol Rev*, 2011, 31(3):465-471.

- McKnight RF et Park RJ. Atypical antipsychotics and anorexia nervosa. *Eur Eat Disorders Rev*, 2010,18:10-21.
- Menard ML, Thümmeler S, Giannitelli M *et al.* Incidence of adverse events in naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicenter naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open*, 2016, 6(4).
- Menard ML, Askenazy F, Auby P *et al.* Améliorer la surveillance de la tolérance pédiatrique des antipsychotiques en France. *Archives de Pédiatrie*, 2015, 22(1):92-97.
- Menard ML, Thümmeler S, Auby P *et al.* Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naive children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*, 2014, 8:18.
- Menard ML, Askenazy F, Auby P *et al.* Sécuriser la prescription des antipsychotiques en population pédiatrique: une étude multicentrique française en population naïve. *L'Encéphale*, 2013a, 39:313-314.
- Menard ML, Yagoubi F, Drici M *et al.* Suivi thérapeutique d'un adolescent de 16 ans souffrant de schizophrénie précoce avec symptômes catatoniques. *L'Encéphale*, 2013b, 39:S29-S35.
- 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(4):217-228.
- Migliardi G, Spina E, D'Arrigo C *et al.* Short- and long-term effects on prolactin of risperidone and olanzapine treatments in children and adolescents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2009, 33(8):1496-1501.
- Montejo AL, Arango C, Bernardo M *et al.* Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol*, 2017, 45:25-34.
- Morrato E, Nicol GE, Maahs D *et al.* Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2010, 164(4):344-351.
- Mouren-Someoni MC. Kiddie-Sads - version vie entière - 6-18 ans (K-SADS-P/L). Français. INSERM, 2002, 210 p.
- Nesvåg R, Bramness JG, Handal M *et al.* The incidence, psychiatric co-morbidity and pharmacological treatment of severe mental disorders in children and adolescents. *Eur Psychiatry*, 2018, 49:16-22.
- Nesgåv R, Hartz I, Bramness JG *et al.* Mental disorder diagnoses among children and adolescents who use antipsychotic drugs. *Euro Neuropsychopharmacol*. 2016, 26:1412-1418.
- NICE guidelines – Clinical Guideline155 – Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management, 2013.
- Nielsen ES, Hellfritsch M, Sørensen MJ *et al.* Off-label prescribing of psychotropic drugs in a Danish child and adolescent psychiatric outpatient clinic. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 25(1): 25-31.
- Nielsen RE, Frahm Laursen M, Lammers Verna D *et al.* Risk of Diabetes in Children and Adolescents Exposed to Antipsychotics: A Nationwide 12-Year Case-Control Study. *JAACAP*, 2014, 53(9):971-979.
- Nussbaum L, Andreescu N, Hoge LM *et al.* Pharmacological and clinical aspects of efficacy, safety and tolerability of atypical antipsychotic medication in child and adolescent patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Farmacia*, 2016, 64(6).

- Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of young people with antipsychotic medications in the United States. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72:867-74.
- Olfson M, Crystal S, Huang C *et al.* Trends in Antipsychotic Drug Use by Very Young, Privately Insured Children. *JAACAP*, 2010, 49(1):13-23.
- Olfson M, Blanco C, Moreno C. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63:679-685.
- Olgun H, sepectcigil O, Karacan M *et al.* An unreported side effect of risperidone in children: sinus arrest with long pauses causing syncope. *Pediatr Emerg Care*, 2009, 25:465-6.
- Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D *et al.* Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAACAP*, 2017, 56(3):191-202.
- Park SY, Cervesi C, Galling B *et al.* Antipsychotic Use Trends in Youth With Autism Spectrum Disorder and/or Intellectual Disability: A Meta-Analysis. *JAACAP*, 2016, 55(6):456-468.
- Pathak P, West D, Martin BC *et al.* Evidence-Based Use of Second-Generation Antipsychotics in a State Medicaid Pediatric Population, 2001–2005. *Psychiatr serv*, 2010, 61(2):123-9.
- Penfold RB, Stewart C, Hunkeler EM *et al.* Use of Antipsychotic Medications in Pediatric Populations: What Do the Data Say ? *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15(12):426.
- Perisse D, Gerardin P, Cohen D *et al.* Le trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent : une revue des abords thérapeutiques. *Neuropsychiatr Enf Adolesc*, 2006, 54:401-410.
- Persico AM, Arango C, Buitelaar JK *et al.* Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(10):1513-1531.
- Pillay J, Boylan K, Newton A *et al.* Harms of Antipsychotics in Children and Young Adults: A Systematic Review Update. *Canadian J Psychiatry*, 2018, 63(2):1-18.
- Pina-Camacho L, Díaz-Caneja CM, Saiz PA *et al.* Pharmacogenetic study of second-generation antipsychotic long-term treatment metabolic side effects (the SLiM Study): Rationale, objectives, design and sample description. *Rev Psiquiatr Salud Mental*, 2014, 7(4):166-178.
- Pisano S, Catone G, Veltri S *et al.* Update on the safety of second-generation antipsychotics in youths: a call for collaboration among paediatricians and child psychiatrists. *Ital J Pediatr*, 2016, 42:51.
- 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*, 2012a, 20:3.
- Pringsheim T, Doja A, Belanger S *et al.* Les recommandations thérapeutiques relatives aux effets secondaires extrapyramidaux associés à l'utilisation d'antipsychotiques de deuxième génération chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health*, 2012b, 17(Suppl B):22B-30B.
- Quaranta S, Dupouey J, Colle R *et al.* Pharmacogenetics of antidepressant drugs: State of the art and clinical implementation - recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics. *Thérapie*, 2017, 72(2):311-318.
- Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y *et al.* The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes*, 2008, 9(5):464-71.

- Raffin M, Gianitelli M, Consoli A *et al.* Management of Adverse Effects of Second-generation Antipsychotics in Youth. *Curr Treat Options Psychiatry*, 2014, 1:84-105.
- Rais A, Kimmel S, Shrestha N *et al.* Atypical neuroleptic malignant syndrome in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008, 18:215-220.
- Rani FA, Byrne PJ, Murray ML *et al.* Paediatric atypical antipsychotic: Monitoring Safety (PAMS) Study. Pilto study in children and adolescents in secondary and tertiary care settings. *Drug Saf*, 2009, 32(4):325-333.
- 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(5):1002-1009.
- Ramachandran S, Banahan BF, Bentley JP *et al.* Factors Influencing the Use of Second-Generation Antipsychotics in Children with Psychosis. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016, 22(8):948-57.
- Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse Effects and Toxicity of the Atypical Antipsychotics: What Is Important for the Pediatric Emergency Medicine Practitioner ? *Clin Pediatr Emerg Med*, 2012, 13(4):300-310.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT *et al.* Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med*, 2009, 360(3):225-235.
- Reekie J, Hosking SPM, Prakash C *et al.* The effect of antidepressants and antipsychotics on weight gain in children and adolescents. *Obesity review*, 2015, 16:566–580.
- Remschmidt H, Hennighausen K, Clement H *et al.* Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2000, 9(1):9-19.
- 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, 19:403-414.
- Ronsley R, Nguyen D, Davidson J *et al.* Increased Risk of Obesity and Metabolic Dysregulation Following 12 Months of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Children: A Prospective Cohort Study. *Can J Psychiatry*, 2015, 60(10):441–450.
- Ross RG. New findings on antipsychotic use in children and adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry*, 2008, 11:1369-1372.
- Samer CF, Desmeules M, Rossier F *et al.* Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrapide, l'Intermédiaire et le Lent. *Rev Med Suisse*, 2004, volume 0. 23775.
- Stahl ST. *Psychopharmacologie essentielle*. Edition Lavoisier, 2010.
- Schröder C, Dörks M, Kollhorst B *et al.* Outpatient antipsychotic drug use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 26(4):413-420.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J *et al.* A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*, 1983, 40:1228-1231.
- Shapiro M, Silva SG, Compton S *et al.* The child and adolescent psychiatry trials network (CAPTN): infrastructure development and lessons learned. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2009; 3:12.
- Shaw P, Sporn A, Gogtay N *et al.* Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(7):721-730.

- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH *et al.* The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(S20):22-33.
- Sheehan DV. The Anxiety disease. Scribner, New York, 1983.
- Sikich L, Hamer RM, Bashford RA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: A double blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacol*, 2004, 29:133-145.
- Simonetti GD, Bucher BS, Ragazzi M *et al.* Hypertension artérielle en pédiatrie. *Forum Med Suisse*, 2010, 10(17):299-303.
- Simpson GM, Angus JWS. A Rating Scale for Extra-Pyramidal Side Effects. *Acta Psychiatr Scand*, 1970, 212:11-19.
- Spalding S, Alessi NE, Radwan K. Aripiprazole and atypical neuroleptic malignant syndrome. *JAACAP*, 2004, 43:1457-1458.
- Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE *et al.* Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10(2).
- Staller J. The effect of long-term antipsychotic treatment on prolactin. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2006, 16:317-326.
- Tebeka S, Airagnes G, Limosin F. Antipsychotiques : quand et comment les prescrire ? *La Revue de Médecine Interne*, 2017, 38(5):328-336.
- Taranu A, Colle R, Gressier F *et al.* Should a routine genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings ? *Pharmacogenomics*, 2017,18(7):639-650.
- Tarricone I, Gozzi BF, Serretti A *et al.* Weight gain in antipsychotic-naïve patients: a review and meta-analysis. *Psychol Med*, 2010, 40(2):187-200.
- Theisen FM, Linden A, König IR *et al.* Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. *J Neural Transm*, 2003, 110(1):111-21.
- Thümmler S, Dor E, David R *et al.* Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry*, 2018.<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00002>.
- Torre Villalobos M, Martin-López LM, Fernández Sanmartín MI *et al.* Cardiovascular and metabolic monitoring of children and adolescents on antipsychotic treatment: A cross-sectional descriptive study. *Rev Psiquiatr Salud Mental*, 2018, 11(1):19-26.
- Vancampfort D, Probst M, Daenen A *et al.* Impact of antipsychotic medication on physical activity and physical fitness in adolescents: An exploratory study. *J Psychiatry Res*, 2016, 242(30):192-197.
- Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S *et al.* Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 24:1181-1191.
- Vitiello B, Correll C, Zwieterm-Boot B *et al.* Antipsychotics in children and adolescents: Increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19:629-635.
- Whiteside SP. Adapting the Sheehan Disability Scale to Assess Child and Parent Impairment Related to Childhood Anxiety Disorders. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2009, 38(5):721-730.

- Weitkamp K, Daniels JK, Romer G *et al.* Health-related quality of life of children and adolescents with mental disorders. *Health Qual Life Outcomes*, 2013, 11:129.
- Welmers-van de Poll MJ, Roest JJ, van der Stouwe T *et al.* Alliance and Treatment Outcome in Family-Involved Treatment for Youth Problems: A Three-Level Meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 2018, 21(2):146-170.
- 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. *Archives de Pédiatrie*, 2009, 16(9):1252-1260.
- Woods SW, Martin A, Spector SG *et al.* Effects of development on olanzapine associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, 41:1439-1446.
- Youngster I, Zachor DA, Gabis LV *et al.* CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Dev Med Child Neurol*, 2014, 10:990–4.
- Zhou Y, Yin H, Wang M *et al.* The effect of family-focused psychoeducational therapy for autism spectrum disorder children's parents on parenting self-efficacy and emotion. *Archives of Psychiatric Nursing*, In press, corrected proof, Available online 6 August 2018.
- 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.
- Zuddas A, Zanni R, Usala T. Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: A review of the randomized controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21(8):600-620.

ANNEXES

1. Article : Améliorer la surveillance de la tolérance pédiatrique des antipsychotiques en France. **Marie-Line Menard**, Florence Askenazy, Philippe Auby, Olivier Bonnot, David Cohen. *Archives de Pédiatrie*, 2015, 22(1):92-97. Accessible en ligne en novembre 2014
2. Article : Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naive children and adolescents. **Marie-Line Menard**, Susanne Thümmeler, Philippe Auby, Florence Askenazy. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2014, 8(1):18
3. L'évaluation générale des EI était réalisée à l'aide de la Pediatric Adverse Event Rating Scale (PAERS-Clinician) (March et al, 2007) traduite pour l'étude ETAPE
4. Manuscrit en cours de réécriture pour la revue *Pediatrics*

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 Lénval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France

^b Département recherche clinique international 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 Moncoussu, 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-chulenal-nice.fr (M.-L. Menard).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.10.011> Archives de Pédiatrie 2015;22:92-97
0929-693X/© 2014. Publié par Elsevier Masson SAS.

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'aripiprazole 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 aripiprazole, 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 corporel (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 naïf 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.

Visites	J0 : introduction de l'antipsychotique		1 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
	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 corporel (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)		+		+			+
EKG		+			+		+
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 Mant 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] Olsson 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, Zwieteren-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, Olshanskiy V, et al. Cardiometabolic risk of second generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;281:1765–73.
- [26] Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akthar M, et al. Body Mass Index 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 Psychiatr* 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, McDougle 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.

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naive children and adolescents

Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 2014, **8**:18 doi:10.1186/1753-2000-8-18

Marie-Line Menard (menard.ml@pediatrie-chulerval-nice.fr)
Susanne Thümmler (thummler.s@pediatrie-chulerval-nice.fr)
Philippe Auby (phia@lundbeck.com)
Florence Askenazy (askenazy.f@pediatrie-chulerval-nice.fr)

ISSN 1753-2000

Article type Research

Submission date 22 February 2014

Acceptance date 2 June 2014

Publication date 13 June 2014

Article URL <http://www.capmh.com/content/8/1/18>

This peer-reviewed article can be downloaded, printed and distributed freely for any purposes (see copyright notice below).

Articles in *CAPMH* are listed in PubMed and archived at PubMed Central.

For information about publishing your research in *CAPMH* or any BioMed Central journal, go to

<http://www.capmh.com/authors/instructions/>

For information about other BioMed Central publications go to

<http://www.biomedcentral.com/>

© 2014 Menard *et al.*

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naive children and adolescents

Marie-Line Menard^{1*}

* Corresponding author

Email: menard.ml@pediatrie-chulenal-nice.fr

Susanne Thümmler¹

Email: thummler.s@pediatrie-chulenal-nice.fr

Philippe Auby²

Email: phia@lundbeck.com

Florence Askenazy¹

Email: askenazy.f@pediatrie-chulenal-nice.fr

¹ University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nice Children's Hospitals CHU-Lenal, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

² Paediatrics and CDC, Lundbeck SAS, 92445 Issy-les-Moulineaux, France

Abstract

Background

The prescription of antipsychotics (AP), and especially second generation AP, is increasing worldwide in the pediatric population. Most prescriptions are off-label and despite the identification of frequent and potentially severe adverse events (AE), there are only a few guidelines for the safety management. France is one of the countries with no official safety guidelines.

Methods

Psychotropic drug-naïve adolescents (13–18 years), hospitalized for an acute psychotic episode and treated with a second-generation antipsychotic were consecutively included in a prospective cohort study. Patients were assessed for their AE at baseline, 2, 6 and 12 weeks after the introduction of drug.

Results

The majority of patients was treated with risperidone (n = 13), 2 with aripiprazole. The principal findings are: (1) A high incidence of neuromuscular AE: 8/15 muscle weakness, 8/15 extrapyramidal syndrome, 6/15 akathisia, 3/15 oro-facial acute dystonia; (2) Severe catatonia symptoms in 2 patients despite a low to moderate treatment dose, requiring transfer

in intensive care unit for one; (3) Weight gain and significant increase of the BMI for all 13 patients who had a 12 weeks follow-up.

Conclusion

All adolescents experienced AE, with significant weight gain being observed in all patients who completed the 12-week follow-up. The fact that our patient population was first episode drug naïve may partially explain this observation. Despite the limitation due to the small sample size of this prospective short-term study, such findings are important to report and warrant further research.

Clinical and research implication

Because of the lack of naturalistic follow up studies of antipsychotic treatments in AP-naïve children and adolescents and the absence of safety guidelines for the pediatric population in France, we decided to continue our research at a national level. We therefore started a prospective, naturalistic and multicenter study funded by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM). Study purpose is to evaluate the incidence of adverse events related to antipsychotic drugs in AP-naïve children and adolescents. In addition, we aim to provide further evidence for the necessity of national safety guidelines for AP prescription in the pediatric population.

Keywords

Adverse drug events, Antipsychotics, Therapeutic drug monitoring, Drug-naïve population, Child psychiatry, Pediatrics

Background

The prescription of psychotropics has increased in the pediatric population all over the world since about 15 years. This increase is widely varying depending on the country and molecules, ranging from 1.5- to 5-times in many European countries and the United States [1,2]. In France the frequency of annual psychotropic prescriptions in children and adolescents is about 2.2% [2]. The increase in antipsychotic (AP) use is explained by a dramatic increase in atypical or second-generation AP (SGA) use, while typical or first-generation AP (FGA) prescriptions decreased [3]. SGA have a comparable efficiency to FGA with better neuromuscular safety [4]. Many AP medications in the pediatric population are prescribed off-label, especially in very young children [5,6]. Prescriptions are therefore frequently unsupported by rigorous scientific evidence. SGA drugs are actually widely used to treat many psychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar, autistic spectrum, attention deficit hyperactivity or behavior disorders in the pediatric population [7-9]. However, the pediatric literature data show several adverse events (AE) in children and adolescents treated with AP [10-14]: muscular (muscle weakness, extrapyramidal syndrome, akathisia, dystonia, dyskinesia, catatonia), metabolic (weight gain, obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, diabetes, insulin resistance, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia) and endocrine AE (hyperprolactinemia, vitamin D deficiency). Children treated with SGA are more likely than adults to experience AE. Woods et al. [15] studied more than 4 million prescriptions of olanzapine. They observed that the relative risk of sedation, weight gain, dystonia and tardive

dyskinesia is 2 to 5 times greater in children or adolescents than in adults. Additionally, only few prospective studies examine antipsychotic adverse events in naive pediatric populations [16-18]. Several European and American authors are worried about long-term effects of antipsychotic medication on children's health and recommend more safety guidelines and management of adverse events [19-26]. In fact, there are currently few guidelines for the management of adverse events in youth treated by antipsychotics [27-29]. On the European level, the lack of official guidelines for standardized follow-ups in the pediatric population is surprising given the probably higher relative risk of AE in this population. Furthermore, the incidence of AE in a drug-naive population is less well documented, as the typical study populations consist of pediatric patients who have already been exposed to an antipsychotic drug [30,31]. In France, since 2007 only two second-generation antipsychotics have been granted market authorization: risperidone for severe behavioral disorders from 5 years of age; and aripiprazole for schizophrenia from the age of 15 years and recently for maniac episodes associated with bipolar I disorder from the age of 13. The frequency of antipsychotic off-label prescriptions is as high as 69% in French university pediatric hospitals [32]. In March 2010, the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) recommended cardiometabolic monitoring for all adult subjects treated with psychotropic drugs. There is no official recommendation for the safety monitoring in the pediatric population. This is paradoxical, since this population is at high risk of adverse events. In addition, adverse events during AP use in children are often poorly and insufficiently monitored in France in general practice.

Clinical studies

Preliminary study (Figure 1)

Figure 1 Flow chart preliminary study. Flow chart of the preliminary study (Assessment of adverse events in a naive pediatric population presenting psychosis and treated with a second-generation antipsychotic). A prospective study with a 12-weeks follow-up. BFCRS: Bush Francis Catatonia Rating Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; ECG: Electrocardiogram; ESRS: Extrapyramidal Symptom Rating Scale; K-SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SGA: Second-Generation Antipsychotic; YMRS: Young Mania Rating Scale

In our own clinical experience, based on a university inpatient unit specifically aimed to treat young adolescents with a first psychotic episode, we have observed that adverse events (AE) such as weight gain, acute dystonia and catatonia were very common in these patients treated for the first time with SGA. We therefore undertook a naturalistic prospective cohort study in the University Children and Adolescent Psychiatric Department of Nice, France, in order to evaluate the incidence of AE related to SGA and we present the main results observed in our clinical population. This psychiatric department is the only inpatient adolescent psychiatric facility serving the one million and a half inhabitants of the French department of the Alpes-Maritimes. Inpatient psychotropic naive adolescents presenting a first acute psychotic episode and treated with a SGA were consecutively included in the study over a 12-month period from July 2009 to July 2010. Each patient was followed for 12 weeks.

This study was approved by the local ethic panel. The following inclusion criteria were used: (1) male or female inpatient; (2) aged between 13 and 18 years; (3) requiring a SGA treatment; and (4) never before treated with any psychotropic medication. The follow-up included 4 visits: at baseline (W0), in the 48 hours before the introduction of the SGA, at 2 (W2), at 6 (W6), and at 12 weeks (W12) after the introduction of the SGA. The same investigator who was experienced in the use of the standardized rating scales assessed all adolescents. The clinical diagnosis was confirmed by Kiddie-SADS (2002 version), and several psychometric assessments were performed : Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Young Mania Rating Scale (YMRS), Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [33-37]. Neuromuscular AE were documented with the help of the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) and the Bush Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) [38,39]. All laboratory assessments were performed by the same university department laboratory (complete blood count, liver enzymes, creatine phosphokinase, fasting glycemia, cholesterol (HDL, LDL, total), triglycerides, and prolactin) at baseline and at W12. Fifteen adolescents, 8 males and 7 females, were included. Their average age (\pm SD) was 14.9 ± 1.38 years. Thirteen were treated with risperidone, and two with aripiprazole. The average oral dose was 2.5 ± 1.6 mg/d for risperidone and 7.5 ± 2.4 mg/d for aripiprazole throughout the follow-up. At baseline, DSM-IV-R diagnoses were: acute psychotic episode (15/15), schizophrenia (8/15), mood disorder (3/15), severe anxiety disorder (2/15) and borderline personality disorder (2/15).

We observed a high incidence of neuromuscular AE during the follow-up, leading to the discontinuation of AP treatment (risperidone) in 3 patients (catatonia 2/3, acute oro-facial dystonia 1/3). Muscle weakness was reported in 8/15 subjects, extrapyramidal syndrome in 8/15, akathisia in 6/15 and acute oro-facial dystonia in 3/15.

Severe catatonia symptoms were observed in 2 patients with paranoid schizophrenia at the 4th and 7th day of treatment while receiving a low to moderate dose of risperidone (1.5 and 2 mg respectively). Both patients presented stupor, mutism, staring, catalepsy and rigidity. In addition, verbigeration and withdrawal with refusal to eat and drink was a clinical feature in the first patient, and echolalia and impulsivity in the second one. Patients did not have fever or dysfunctions of the autonomic nervous system. They presented high scores on the Bush Francis Catatonia Rating Scale (17 and 12 respectively). SGA was immediately stopped and patients received clonazepam at dose 0.05 mg/kg/d. The first patient had to be transferred to the intensive care unit for hypoglycemia and dehydration in order to receive intravenous treatment.

One patient presented acute oro-facial dystonia. AP treatment was stopped and the patient received anticholinergic medication (one dose of intramuscular tropatepine 10 mg).

Moderate akathisia was present in 6 patients, sometimes starting as early as 2 weeks of SGA treatment. Severity was evaluated using the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS).

For all patients - with the exception for one patient who developed catatonia - creatine phosphokinase was normal during follow up despite of a significant increase ($p = 0.03$, Wilcoxon test). No correlation was detected between this increase and neuromuscular AE (muscle weakness, extrapyramidal syndrome, akathisia).

The 12 patients who completed the 12 weeks follow-up presented a significant weight gain with 51.1 ± 8.5 kg at W0 and 59.0 ± 11.2 kg at W12 ($p = 0.002$, Wilcoxon test). The BMI increased significantly from 19.0 ± 2.5 at W0 to 21.7 ± 3.5 at W12 ($p = 0.002$). The observed weight gain of about 8 kg during 12 weeks is higher than in two other pediatric studies of comparable duration (3,9 et 5,3 kg for risperidone [40,30]; 4,4 kg for aripiprazole [30]; this might be explained by the small subject number or dose differences in our study.

No abnormalities were observed for the other monitored parameters, including lipid values.

In summary, we observed in our study many and serious adverse events despite the small sample size of 15 subjects. The particularity of this study is that all patients presented a first psychotic episode and had never been exposed to antipsychotic and/or other psychotropic medications before, which might partially explain this observation. For all these reasons and because of the lack of naturalistic follow-up studies of antipsychotic treatments in naive children and adolescents in France, we wanted to continue studying at the national level.

A multicenter prospective naturalistic study in antipsychotic naive children (ETAPE Study) (Figure 2)

Figure 2 Flow chart ETAPE study. ETAPE Study (Assessment of adverse events in a naive pediatric population treated with an antipsychotic). A prospective multicenter naturalistic study with a 12-months follow-up which started in France in April 2013. AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; AP: Antipsychotic; BARS: Barnes Akathisia Rating Scale; BFCRS: Bush Francis Catatonia Rating Scale; CGAS: Clinical Global Assessment Scale; CGI-S: Clinical Global Impressions Scales; ECG: Electrocardiogram; HAQ: Helping Alliance Questionnaire; K-SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; PAERS: Pediatric Adverse Event Rating Scale; QEWP: Questionnaire of Eating and Weight Patterns; SAS: Simpson and Angus Scale; SDS: Sheehan Disability Scale

In order to continue our safety monitoring project we have started a prospective, naturalistic and multicenter study to evaluate the incidence of adverse events related to the use of antipsychotic drugs in AP naive children and adolescents in France (ETAPE, Etude de la Tolérance des AntiPsychotiques chez l'Enfant) [41,42]. This study is funded by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) and is registered on *ClinicalTrials.gov* (NCT02007928) [43]. The originality of this study lies in the inclusion of a AP naive pediatric population aged 6 to 18 years in 11 French pediatric psychiatry departments. Patients are included since April 2013 and the inclusion period will be for about 2 years with a follow up of each subject of 12 months. 340 patients should be enrolled in the study. The inclusion criteria are: (1) male or female, (2) aged from 6 to 18 years, (3) treated by antipsychotic drug, (4) never having received antipsychotic treatment before or having received AP for less than 3 months which has been discontinued 6 months prior to the study. Assessments are performed at the beginning of antipsychotic treatment and at 3, 6, 9 and 12 months after the introduction of antipsychotic drug. Diagnosis is made by the child psychiatrist and confirmed by the Kiddie - SADS scale (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children), M.I.N.I. (The Mini International Neuropsychiatric Interview) or M.I.N.I.-Kid (depending on the age of patient) based on DSM-IV-R criteria. An exhaustive investigation of AE is made using the Pediatric Adverse Event Rating Scale which has been designed for the systematic identification of AE in the pediatric population treated

with psychotropics in clinical studies by the Child and Adolescent Psychiatry Trials Network [44] and translated in French by two different experts. Neuromuscular safety is assessed by the following clinical scales: Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) [45] for dyskinesia, Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) [46] for akathisia, Simpson and Angus Scale (SAS) [47] for extrapyramidal side effects, Bush Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS) for catatonia. Several somatic parameters are monitored (weight, height, BMI, waist circumference, blood pressure, temperature, Tanner pubertal stage). On each visit, blood samples are analyzed for complete blood count, liver enzymes, creatine phosphokinase, fasting glycemia, cholesterol (HDL, LDL, total) and triglycerides. The study also includes a follow-up of thyroid function, prolactin, insulin, HOMA, HbA1C, vitamin D and C-reactive protein. Four self-administered questionnaires are proposed to child and parent: (1) Sheehan Disability Scale (SDS) for the evaluation of functional impairment in school, social and family life [48], (2) Helping Alliance Questionnaire (HAQ) to assess the relation between the patient, his family and the therapist [49], (3) Pediatric Adverse Event Rating Scale (PAERS) for the evaluation of side effects, (4) Questionnaire of Eating and Weight Patterns (QEWP) to specify eating disorders like bulimia or binge eating [50]. An electrocardiogram with the measurement of the QT interval is performed at baseline, 6 and 12 months.

Conclusion

In the pediatric population, the use of antipsychotic drugs has been continuously increasing over the last decade. In France, prescriptions are frequently off-label and starting more and more in young children. Adverse events are often not optimally monitored and without systematic follow-up. In addition, the lack of studies in children also leads to a safety concern.

The data of our preliminary study underline a high prevalence of neuromuscular AE in fifteen psychotropic drug naive inpatient adolescents treated with SGA for a first psychotic episode. We therefore started a multicenter prospective and naturalistic study to evaluate AP adverse events in naive children and adolescents in France. The results of ETAPE's study will have a major impact in terms of public mental health services in our country and must help to develop official recommendations for antipsychotic treatment and its safety monitoring in the pediatric population.

Implications and contribution

Beyond the available literature, more research is urgently needed about adverse events of antipsychotics in the pediatric population in order to develop official recommendations. However, enough is known to emphasize the necessity of thorough and systematic monitoring of AE in this vulnerable population. Furthermore, in the light of the growing trend to prescribe these drugs to children and adolescents, practitioners need to be aware of the necessity of optimal safety management.

Informed consent

The study was approved by the local ethic committee. Written informed consent was obtained from the patients and their parents.

Competing interests

The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose. Philippe Auby is a Lundbeck employee and the views presented in this article are those of the author alone, and should not be understood or quoted as being made on behalf of H. Lundbeck A/S or any of Lundbeck's affiliate.

Authors' contributions

MLM is the principal author of the study, and guarantor for the results. FA and MLM contributed to the conceptualization of the study and data analysis. All authors contributed to the writing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank the patients and their parents for participation in these studies. The ETAPE study is supported by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (Agence Nationale de Sécurité du Medicament et des produits de santé, ANSM).

References

1. Wong IC, Murray ML, Camilleri-Novak D, Stephens P: **Increased prescribing trends of paediatric psychotropic medications.** *Arch Dis Child* 2004, **89**:1131–1132.
2. Acquaviva E, Peyre H, Falissard B: **Panorama de la prescription et de la consommation des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent en France.** *Neuropsychiatr Enf Adolesc* 2012, **60**:77–85.
3. Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, Johnsrud MT, Rascati KL, Wilson JP, Jensen PS: **Trends in the use of typical and atypical antipsychotics in children and adolescents.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005, **44**:548–556.
4. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, Schulz SC: **Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia.** *Schizophr Bull* 2008, **34**:60–71.
5. Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D: **Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents.** *J Pediatr Health Care* 2012, **2**:139–145.
6. Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C: **Antipsychotics in children and adolescents: Increasing use, evidence for efficacy and safety concerns.** *Eur Neuropsychopharmacol* 2009, **19**:629–635.
7. Matone M, Localio R, Huang YS, dosReis S, Feudtner C, Rubin D: **The relationship between mental health diagnosis and treatment with second-generation antipsychotics over time: a national study of U.S. Medicaid-enrolled children.** *Health Serv Res* 2012, **47**:1836–1860.

8. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, Arango C: **Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons.** *Eur Neuropsychopharmacol* 2011, **21**:621–645.
9. Zuddas A, Zanni R, Usala T: **Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: a review of the randomized controlled studies.** *Eur Neuropsychopharmacol* 2011, **21**:600–620.
10. Bonnot O, Holzer L: **Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent.** *Neuropsychiatr Enf Adolesc* 2012, **60**:12–19.
11. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C: **Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A Bayesian meta-analysis.** *J Clin Psychopharmacol* 2012, **32**:309–316.
12. Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viard M, Bodeau N, Coussieu C, Cohen D: **Children and adolescents with severe mental illness need Vitamin D supplementation regardless of disease or treatment.** *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011, **21**:157–161.
13. Correll CU, Kane JM, Manu P: **Obesity and coronary risk in patients treated with second-generation antipsychotics.** *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011, **261**:417–423.
14. Goeb JL, Duhamel A, Kechida G, Bordet R, Thomase P, Delion P, Jardria R: **Effets secondaires métaboliques de la risperidone dans les schizophrénies à début précoce.** *Encéphale* 2010, **36**:242–252.
15. Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH: **Effects of development on olanzapine associated adverse events.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002, **41**:1439–1446.
16. Merchán-Naranjo J, Tapia C, Bailón C, Moreno C, Baeza I, Calvo-Escalona R, Morer A, Martínez-Cantarero C, Nestares PA, Alda JÁ, Muñoz D, Arango C: **Secondary effects of antipsychotic treatment in naïve or quasi-naïve children and adolescents: design of a follow-up protocol.** *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2012, **5**:217–228.
17. San L, Arranz B, Perez V, Safont G, Corripio I, Ramirez N, Dueñas R, Alvarez E: **One-year, randomized, open trial comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone effectiveness in antipsychotic-naïve patients with a first-episode psychosis.** *Psychiatry Res* 2012, **200**:693–701.
18. Andersen R, Fagerlund B, Rasmussen H, Ebdrup BH, Aggernaes B, Gade A, Oranje B, Glenthøj B: **Cognitive effects of six months of treatment with quetiapine in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia.** *Psychiatry Res* 2011, **187**:49–54.
19. Raffin M, Gianitelli M, Consoli A, Bonnot O, Menard ML, Askenazy F, Laurent C, Cohen D: **Management of adverse effects of second-generation antipsychotics in youth.** *Curr Treat Options Psychiatr* 2014. DOI 10.1007/s40501-013-0007-9.

20. Ben AL: **Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data.** *J Affect Disord* 2012, **138**(Suppl):S22–S30.
21. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU: **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**:144–158.
22. Bonnot O, Inaoui R, Lloret Linares C, Cohen D: **Principes de surveillance des effets métaboliques, de l'hyperprolactinémie et du rythme cardiaque pour les antipsychotiques atypiques chez l'enfant et l'adolescent.** *Neuropsychiatr Enf Adolesc* 2010, **58**:431–438.
23. Maayan L, Correll CU: **Management of antipsychotic-related weight gain.** *Expert Rev Neurother* 2010, **10**:1175–1200.
24. Morrato E, Nicol GE, Maahs D, Druss BG, Hartung DM, Valuck RJ, Campagna E, Newcomer JW: **Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010, **164**:344–351.
25. Correll CU: **Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents.** *J Clin Psychiatry* 2008, **69**(Suppl4):26–36.
26. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Mehler-Wex C, Rauh R, Remschmidt H, Schulz E, Warnke A: **Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics.** *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006, **16**:308–316.
27. Ho J, Pangiotopoulos C, McCrindle B, Grisaru S, Pringsheim T, and CAMESA guideline group: **Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotic use in children and youth.** *Paediatr Child Health* 2011, **16**:575–580.
28. Pringsheim T, Pangiotopoulos C, Davidson J, Ho J, and CAMESA guideline group: **Evidence-based recommendations for monitoring safety of second generation antipsychotics in children and youth.** *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011, **20**:218–233.
29. Pringsheim T, Doja A, Belanger S, Patten S, CAMESA guideline group: **Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with the second-generation antipsychotic use in child and youth.** *Paediatr Child Health* 2011, **16**:590–598.
30. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK: **Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents.** *JAMA* 2009, **302**:1765–1773.
31. Perez-Iglesias R, Mata I, Pelayo-Teran JM, Amado JA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Martinez-Garcia O, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B: **Glucose and lipid**

- disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population.** *Schizophr Res* 2009, **107**:115–121.
32. Winterfeld U, le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O: **Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective.** *Arch Pediatr* 2009, **16**:1252–1260.
33. Pichot P, Overall JE, Samuel-Lajeunesse B, Drefus JF: **Structure factorielle de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique.** *Rev Psychol Appl* 1969, **19**:218–232.
34. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A: **Manuel de cotation de la PANSS (1986), traduction française Lépine JP.** 1988.
35. Lecrubier Y, Boyer P: **Fiche descriptive et traduction française de la SANS.** *Psychiatr Psychobiol* 1987, **2**:414–423.
36. Favre S, Aubry JM, Gex Fabry M, Ragama Pardos E, McQuillan A, Bertschy G: **Traduction et validation française de l'échelle de manie de Young (YMRS).** *Encéphale* 2003, **29**:499–505.
37. Lemperière T, Lépine JP, Rouillon F, Hardy P, Ades J, Luaute JP, Ferrand I: **Comparaison de différents instruments d'évaluation de la dépression à l'occasion d'une étude sur l'Athymil 30 mg.** *Ann Med Psychol* 1984, **1984**(142):1206–1212.
38. Chouinard G, Margoless HC: **Manual for the Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS).** *Schizophr Res* 2005, **76**:247–265.
39. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A: **Catatonia I: rating scale and standardized examination.** *Acta Psychiatr Scand* 1996, **93**:129–136.
40. Ratzoni G, Gothelf D, Brand-Gothelf A, Reidman J, Kikinzon L, Gal G, Phillip M, Apter A, Weizman R: **Weight gain associated with olanzapine and Risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002, **41**:337–343.
41. Menard ML, Askénazy F: **Evaluation de l'incidence des événements indésirables sous antipsychotique en population pédiatrique naïve (Etude ETAPE : Etude de la Tolérance des AntiPsychotiques chez l'Enfant).** *Neuropsychiatr Enf Adolesc* 2013, **2013**(61):131–132.
42. Menard ML, Askénazy F, Aubry P, Bonnot O, Cohen D: **Sécuriser la prescription des antipsychotiques en population pédiatrique : une étude multicentrique française en population naïve.** *Encéphale* 2013, **39**:313–314.
43. **Assessment of adverse events in a naive pediatric population treated with an antipsychotic.** [<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02007928>].
44. March JS, Silva SG, Compton S, Anthony G, DeVaugh-Geiss J, Califf R, Krishnan R: **The Child and Adolescent Psychiatry Trials Network (CAPTN).** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004, **43**:515–518.

45. Guy W: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised* (DHEW publication number ADM 76-338). Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976:534–537.
46. Barnes TR: **A rating scale for drug-induced Akathisia.** *Br J Psychiatry* 1989, **154**:672–676.
47. Simpson GM, Angus JW: **A rating scale for extra-pyramidal side effects.** *Acta Psychiatr Scand* 1970, **212**:11–19.
48. Whiteside SP: **Adapting the Sheehan disability scale to assess child and parent impairment related to childhood anxiety disorders.** *J Clin Child Adolesc Psychol* 2009, **38**:721–730.
49. Kermarrec S, Kabuth B, Bursztejn C, Guillemin F: **French adaptation and validation of the helping alliance questionnaires for child, parents and therapist.** *Can J Psychiatry* 2003, **51**:913–922.
50. Johnson WG, Grieve FG, Adams CD, Sandy J: **Measuring binge eating in adolescents: adolescent and parent versions of the questionnaire of eating and weight patterns.** *Int J Eat Disord* 1999, **26**:301–314.

NAIVE PATIENTS TREATED WITH SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTIC

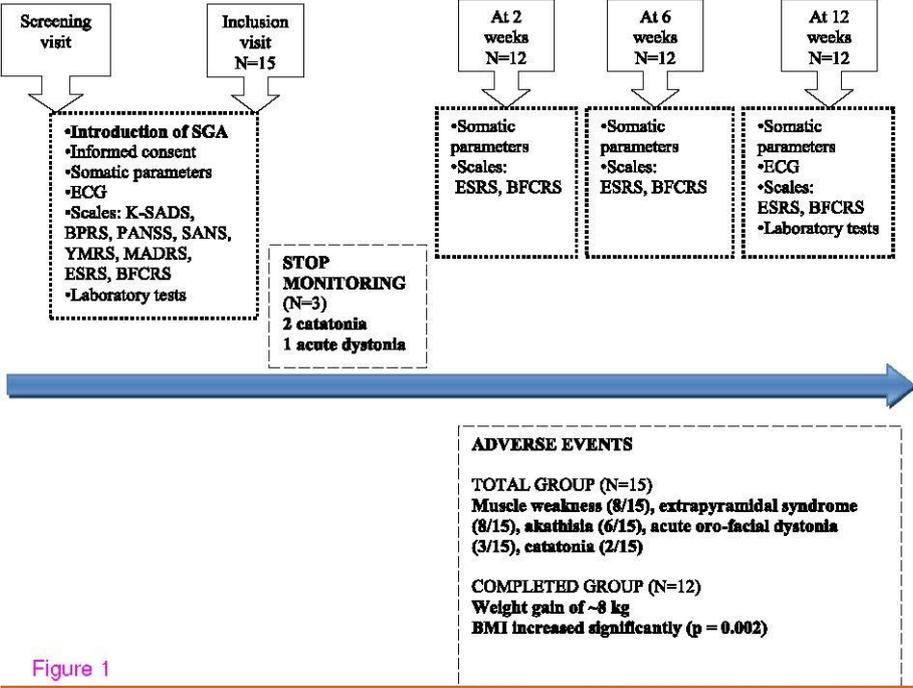
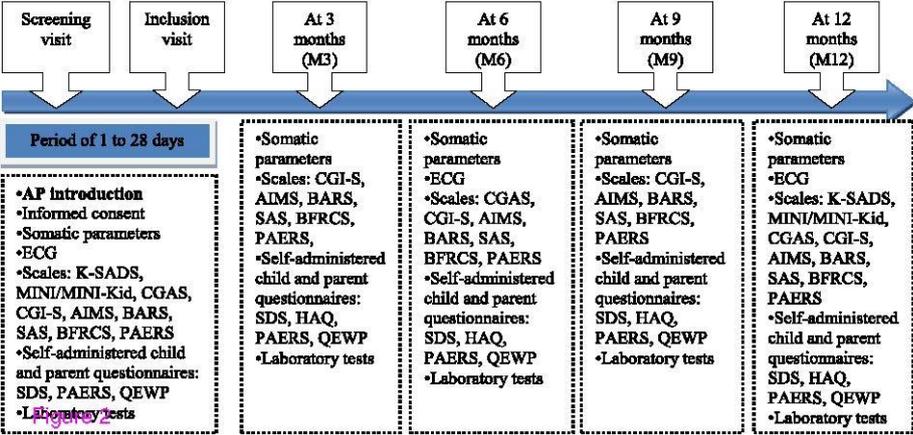


Figure 1

NAIVE PATIENTS TREATED WITH ANTIPSYCHOTIC



Veillez vérifier si le patient a présenté un ou plusieurs des symptômes suivants depuis la mise sous antipsychotiques :

PAERS CLINICIEN

Veillez indiquer le statut de l'évaluation PAERS (choisir une seule réponse) :

- 0 Questionnaire PAERS non rempli
- 1 Questionnaire PAERS rempli; pas de signes ou symptômes
- 2 Questionnaire PAERS rempli; présence de signes/symptômes

#	Signes/symptômes	Présenté récemment ?	Actuellement disparu?		En rapport avec un médicament ?				Sévérité				Impact fonctionnel ?		
					0 = Non	1 = Médicament à l'étude	2 = Autre médicament	3 = Interaction médicamenteuse	1 = légère	2 = modérée	3 = sévère	4 = extrême			
1	Irritabilité :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
2	Colère, hostilité :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
3	Tristesse, dépression :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
4	Apathie :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
5	Pauvreté des affects :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
6	Labilité émotionnelle :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
7	Anxiété :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
8	Impulsivité :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
9	Difficulté à se concentrer, à faire attention :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
10	Fuite des idées :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
11	Agitation motrice :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
12	Fatigue :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui

#	Signes/symptômes	Présenté récemment ?	Actuellement disparu?		En rapport avec un médicament ?				Gravité ?				Impact fonctionnel ?		
					0 = Non	1 = Médicament à l'étude	2 = Autre médicament	3 = Interaction médicamenteuse	1 = légère	2 = modérée	3 = sévère	4 = extrême			
13	Hypersomnie :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
14	Insomnies :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
15	Idees suicidaires :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
16	Comportement suicidaire :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
17	Agressif, querelleur :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
18	Baisse d'appétit :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
19	Perte de poids :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
20	Sécheresse buccale :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
21	Soif excessive :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
22	Augmentation de l'appétit :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
23	Prise de poids :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
24	Faiblesses musculaires :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
25	Dyskinésies, dystonies :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
26	Tics :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
27	Convulsions :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
28	Euphorie, exaltation :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
29	Hallucinations :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
30	Hématomes, saignements :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
31	Acné :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
32	Éruptions cutanées :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui

#	Signes/symptômes	Présenté récemment ?	Actuellement disparu ?		En rapport avec un médicament ?	Sévérité	Impact fonctionnel ?	
					0 = Non 1 = Médicament à l'étude 2 = Autre médicament 3 = Interaction médicamenteuse	1 = légère 2 = modérée 3 = sévère 4 = extrême		
33	Troubles mammaires :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
34	Difficultés sexuelles :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
35	Douleurs thoraciques :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
36	Tachycardie, arythmies :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
37	Étourdissements :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
38	Syncope :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
39	Douleurs abdominales :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
40	Nausées :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
41	Vomissements :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
42	Diarrhée :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
43	Céphalées :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
44	Autre (précisez) :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui
45	Autre (précisez) :	<input type="checkbox"/> 1 Oui →	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 0 Non	<input type="checkbox"/> 1 Oui

Auto questionnaire de l'enfant		Auto questionnaire des parents :	
- Renseigné par le patient	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	- Renseigné par les parents	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
- Annexé au CRF	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	- Annexé au CRF	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
- Date de passation	____/____/____ JJ MM AAAA	- Date de passation	____/____/____ JJ MM AAAA

A 12-months naturalistic prospective follow-up study in a French naïve pediatric population treated with antipsychotic (ETAPE Study): incidence rate of adverse events

Menard Marie-Line, Thümmler Susanne, Giannitelli Marianna, Roger Coralie, Bonnot Olivier, David Cohen, Askenazy Florence, ETAPE Study group.

Soumis dans The Lancet Psychiatry – rejeté le 16 Octobre 2018 - commentaires des trois reviewers ci-dessous (Annexe 4)

Reviewer #1:

This paper is a naturalistic prospective study of children taking antipsychotic medications, looking at the incidence of adverse effects.

The paper is poorly written. There are problems with both language and content. Much of the relevant existing literature on this topic is not discussed.

It is not clear for which diagnoses the antipsychotics were prescribed - all psychiatric diagnoses are listed, but as many children had more than one diagnosis, it is not clear to me for which symptoms they were prescribed the medication. The main problems with this paper is that while the authors tell you how many people had weight gain, or tremor, etc, the clinical significance of the abnormalities was not described. All children gain weight - what proportion of children went from a lean BMI to an overweight or obese BMI? What proportion of children had EPS that was significant enough to discontinue treatment? There are not enough details provided on the clinical relevance of the adverse effects and if they caused treatment discontinuation. I do not think this paper adds anything novel to the existing literature on this topic.

Reviewer #2:

The strength of the paper is that it addresses an important health issue with few existing studies on the population of young medication naïve patients in need for antipsychotic medication. It is a relatively large sample, albeit with mixed diagnoses. There are no conflicts of interest.

The main limitations of the paper is a weak methodology, with no use of rating scales (especially considering the neuromotor side effects for which several validated scales exist); no measures of interrater reliability; unsystematic categories of side effects; an absence of explaining how a side effect is deemed associated with drug; unclear definitions of AE, AR, SAE, SAR, SUSAR, especially severe/extreme SAEs; no explanation on who did the ratings, blood work is missing, waist circumference is missing, the severity of weight gain is missing. In the results section the large tables are confusing and does not really provide an overview. I miss a discussion of the representativity of the sample and perspectives to the clinic based on the findings.

The paper has several statements not supported by any literature references.

Reviewer #3:

The ETAPE is a naturalistic prospective multi-centre study not funded by pharmaceutical industry conducted in antipsychotic-naïve inpatient and out-patients started on treatment with antipsychotics was recruited over a period of 25 months (from April 2013 to May 2015) from 10 Departments of Child and Adolescent Psychiatry in France. The main objectives were to determine the incidence rate, characterise, and explore time of onset and persistence of adverse events (AEs) treated by antipsychotic (AP) during a 12-month period as part of a naturalistic study.

There are many problems with this manuscript and study:

1. The manuscript needs to be significantly improved by a native English speaker because the language used is not clear and often obtuse.
2. The patients recruited are not homogeneous in terms of clinical diagnosis. It is naturalistic and hence not blinded - leading to significant assessor bias when rating outcomes, which has not been highlighted.
3. The AE assessment used in the study is very different from what is done in routine clinical care and the incidence has been significantly inflated due to a fundamental error arising from decreasing patient numbers due to dropout. The AEs should be calculated across time by considering the total number who started at baseline (n=190), rather than diminishing numbers at subsequent time points. All-cause drop-out rates are more useful in determining longer-term serious AEs.
4. The criteria for the lab-based measures (CRP, CPK etc) being classified as mild, moderate, severe AEs etc has not been highlighted for the reader.
5. It is important to highlight that the serious adverse events was low in the entire study.
6. The reason for initiating the APs has to be clarified because many of the diagnoses stated would not warrant the use of an AP (for example, anxiety).
7. Longitudinal plots of the key AEs longitudinally at a patient level would assist in clarifying the persistence of AEs rather than group data.
8. Another drawback of the study is that it was conducted in a region that was generally against psychotropic medication usage at the time when this study was conducted, which could theoretically have led to higher reporting of AEs. The societal and professional expertise and familiarity with medication prescribing in child mental health has a role in ascertainment of AEs. This has to be highlighted.

Title page

A 12-months naturalistic prospective follow-up study in a French naïve pediatric population treated with antipsychotic (ETAPE Study): incidence rate of adverse events

Author affiliations

Menard Marie-Line, MD^{1,2*}

Thümmler Susanne, MD, PhD^{1,2}

Giannitelli Marianna, MD^{3,4}

Roger Coralie, MSc⁵

Bonnot Olivier, MD, PhD⁶

Cohen David, MD, PhD^{3,4}

Askenazy Florence, MD, PhD^{1,2}

ETAPE Study group (M. Boubilil, J. Chambry, D. Charvet, M. Cseterky, A. Fernandez, E. Fontas, P. Fourneret, L. Gicquel, B. Kabuth, B. Leroy, F. Maria, P. Mocerri, B. Olliac, JP. Raynaud, N. Parasol, JF. Roche, T. Rochet)

Author affiliations

¹University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Children's Hospitals of Nice CHU-Lenval, Nice, France

²CoBTek, EA7276, University of Côte d'Azur, Nice, France

³Department of Child and Adolescent Psychiatry, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France

⁴CNRS UMR 7222 Institut des Systèmes Intelligents et Robotiques, Pierre & Marie Curie University, Paris, France

⁵Department of clinical research and Innovation (DRCI), Nice University Hospital, Nice, France

⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Hospital, Nantes, France

*Corresponding author

Postal address : 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

E-Mail : menard.ml@pediatrie-chulenal-nice.fr

Phone : +33-492030326

Fax : +33-492030443

Authors' contributions MLM, FA, OB, DC form the scientific committee of the study and contributed to the conceptualization of ETAPE study and the design of this protocol. MLM is the principal investigator. MLM, ST and FA have been involved in drafting the first version of the MS. All authors have been involved in revising it critically for important intellectual content and approved the final version.

Conflict of interest During the last five years, DC reported past consultation for or the receipt of honoraria from Otsuka, Shire, Lundbeck and IntegraGen. OB reported past consultation for or the receipt of honoraria from Otsuka, Shire, Orphan Europe and Actelion. The other authors have no conflict of interest to report.

Acknowledgments We are very grateful to all patients, their families as well as health professionals implicated in ETAPE study.

Summary

Background The main objective was to determine the incidence rate of adverse events (AEs) in the antipsychotic-naïve pediatric population treated by antipsychotic (AP) during a 12-months.

Method ETAPE Study was a naturalistic prospective multicenter study conducted between April 2013 and May 2016. Type of AP, concomitant treatment, clinical evaluation and AEs were registered at inclusion and 3-, 6-, 9- and 12-months follow up (FU). This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02007928.

Outcomes A total of 190 patients were analyzed. The mean age was 12 ± 2.99 years, with 75% being males. At baseline, 91% of patients received AP monotherapy and 9% received at least two psychotropic drugs. Risperidone and aripiprazole were the most frequently prescribed AP. 20.5% of prescriptions were in label. Among the AEs potentially attributable to AP, 15.4% were neuromotor, 14.8% gastroenterological, 12.2% metabolic and 11.8% general symptoms. The overall incidence rate was 11.52 AE per person-years (IC 95% [9.83; 13.20]). In patients completing completed FU (n=108), 52.7% of AEs appeared during the first 3 months, but onset of AE was noted during the 12-months FU. 25.8% of patients have been exposed to at least one severe or extreme severity AE. The persistence of AEs was stable during the 12-months FU.

Interpretation The high incidence rate of AEs, the severity and the persistence of AEs justify the necessity of clinical and biological follow-up of AEs during at least 12-months of AP treatment.

Funding French National Agency for Medicines and Health Products Safety

Research in context

Evidence before this study

In France, as in the rest of the world, the off-label prescription of antipsychotics is on the rise in the pediatric population. In the literature, we noticed a significant lack of data on drug safety and adverse events in the naïve pediatric population treated by antipsychotic in the short as well as in the long term. In addition, studies independent of pharmaceutical laboratories are lacking.

Add value of this study

There is a high incidence and persistence rate of adverse events during 12-months follow-up. Onset of adverse events is observed mainly during the first three months of the antipsychotic exposition but might occur throughout the entire follow-up. One quarter of patients present at least one severe or extreme severity adverse event. In addition, our study is the first French national prospective multicenter study in this field with a 12-months follow-up.

Implications of all the available evidence

Antipsychotic treatment in children and adolescents needs systematic monitoring and follow-up of adverse events.

Introduction

For the last twenty years, prescriptions of AP drugs in children and adolescents have been increasing dramatically in the pediatric population in European, Asian and American countries¹⁻³.

This increase is linked to major expansion of the prescription of second generation antipsychotics (SGA)⁴. SGA are considered safe by clinicians⁵ and have a substantially decreased risk of extrapyramidal side effects relative to first-generation antipsychotics (FGA)⁶. In France, AP dispensing rates are stable in children and young adults with SGA prescriptions increasing and FGA prescriptions decreasing over the period from 2006 to 2013⁷.

SGA have limited approved indications in children and adolescents: aripiprazole, olanzapine, quetiapine, and risperidone are FDA-approved medications for bipolar mania in children and adolescents (age 10-17 years; except olanzapine, age 13-17 years) and for adolescent schizophrenia (age 13-17 years). In addition, aripiprazole and risperidone are also Food and Drug Administration (FDA)-approved medications for behavioral disturbances (irritability and aggression) associated with autism spectrum disorders (ASD) and/or intellectual disability (ID) in children and adolescents (age 6-17 years)⁸. In Europe, legal authorizations are even fewer. In France, (1) risperidone is approved for behavioral disorders associated with ID and/or ASD from the age of 5, and for schizophrenia from the age of 18; and (2) aripiprazole for schizophrenia from the age of 15, and for manic episodes of bipolar I disorder in adolescents aged 13 or older. However, pharmacoepidemiological studies underline that SGA are frequently used as off-label prescriptions in pediatric patients in several countries⁹.

In addition, despite the rather positive safety representation of SGA compared to FGA, a high number and sometimes severe adverse events (AE) in children and adolescents treated with AP have been reported in the literature^{10,11}. The most common AEs of SGA are metabolic (e. g. weight gain and metabolic complications), cardiac, neuromotor (e.g. extrapyramidal syndrome), endocrine (e.g. hyperprolactinemia) and general symptoms (e.g. somnolence/sedation)¹²⁻¹⁴. The pediatric population is considered as a vulnerable group for drug AEs¹⁵ that tend to occur more frequently than in adults.

Several authors expressed concerns about the consequences of SGA after long-term exposure in the pediatric population¹⁶. Yet, AEs are often underappreciated and poorly monitored. For example, among children, metabolic monitoring is carried out about two times less than in the adult population¹⁷. However, for many AEs, medium and long-term consequences are poorly known for the pediatric population and non-industry funded pharmacovigilance studies on SGA long term effect are lacking¹⁸.

Many countries have developed specific guidelines for the follow-up of AP treatments in children in adolescents (e.g. USA, Canada, United Kingdom and Spain¹⁹⁻²¹), including clinical, physical and biological parameters; but also, family education about benefits of monitoring.

The main objective of ETAPE study was: (1) to determine the incidence rate (IR) of AEs of AP drugs in a naïve French pediatric population; (2) to address the clinical profile of non-selected indications in a naturalistic French context; (3) to address AE onset and persistence overtime during a one-year follow-up (FU); (4) to measure clinical benefit in order to discuss the benefice risk in the context of these non-selected indications.

Method

Study design and participants

ETAPE is a naturalistic prospective multicenter study funded by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM, n° 2012-004546-15) and approved by the local Ethic Committee "Sud Méditerranée V" (n° 12.082). All patients and their parents signed informed consent upon enrollment in the study.

In- and out-patients meeting inclusion criteria has been recruited over a period of 25 months (from April 2013 to May 2015) in ten Departments of Child and Adolescent Psychiatry in France. Main inclusion criteria were: being an AP-naïve patient aged 6-18 years and requiring the instauration of an AP according to the practitioner's judgment and whatever the diagnosis. The AP was started for less than 28 days. Patients having received AP for three months or more and/or having discontinued for less than six months prior to inclusion were excluded.

Assessments and Measures

Details of the study protocol have been published elsewhere²². In summary, patients have been included up to 28 days after the introduction of AP drug. Assessments were performed at inclusion and at three (3M), six (6M), nine (9M) and 12 months (12M) FU visits. The assessments included physical (weight, height, BMI, waist circumference, blood pressure, body mass index, temperature, Tanner stage), biological (full blood count, liver enzymes, creatine phosphokinase, glycaemia, cholesterol (total, HDL, LDL), triglycerides, hsCRP, prolactin, insulin, HbA1c, HOMA, vitamin D, thyroid hormones) and assessment by electrocardiogram. Clinical AEs were evaluated by means of the pediatric adverse event rating scale (PAERS). The diagnoses were determined using Kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia (K-SADS-PL) and/or Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) for DSM-IV-TR Axis I Disorders. In addition, the presence of autism spectrum disorder (ASD) and/or intellectual disability (ID) has been evaluated. The severity of the disease and the functional impact were assessed by the clinical global impression scale (CGI-S) and the children's global assessment scale (CGAS).

Classification of AEs

The practitioner determined for each AE its attributability to AP treatment and its severity (mild, moderate, severe, and extreme). AEs have been classified into 12 clinical dimensions (neuromotor, metabolic, gastroenterological, psychiatric, eating disorders, hormonal, sleep disorders, dermatologic, cardiologic, hematology, general symptoms and other) according to the literature^{11,23}.

Serious AE (SAE) have been reported to health authorities via a standardized and compulsory reporting process for treatment studies²⁴. SAE are defined as AE resulting in death, life threatening, requiring or prolonging hospitalization, causing persistent or significant disability or incapacity, resulting in congenital anomalies or birth defects, or any another condition which investigators judge to represent significant hazards.

Statistical analysis

Characteristics of the study population are presented at baseline. Descriptive results of continuous variables are expressed as means (\pm SD), and as absolute numbers and relative frequencies for categorical variables. The IR of AEs potentially attributable to AP was calculated by dividing the number of patients having a new AE during the entire FU period by the number of person-years at risk. The 95% confidence interval (CI) is also presented.

The onset of AEs was determined according to the date it was first recorded in the database. The assessment was then performed at each time point (M3, M6, M9, M12) for the past three months. The onset of an AE was taken into account only one time even in the case of persistence over more than one trimester. However, the same type of event could have occurred several times for a patient during his FU. Onset and persistence of AEs are presented in 108 patients who completed the 12-months FU (Figure 2; “see Table S1 and S2, available online”) and in the persistence in the 73 patients who completed the FU under the initial AP treatment (“see Table S3, available online”).

Statistical analyses were performed using SAS Enterprise Guide 7.1 (Copyright (c) 2017 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Characteristics of the sample

From April 2013 to May 2015, a total of 200 patients were enrolled in ETAPE study. Figure 1 summarizes the study flow diagram. In the total group of patients analyzed (n=190), 109 (57,3%) patients never received any psychotropic treatment before inclusion. Among patients already exposed to psychotropic drugs (n= 81), 16 had been treated by AP (8 with FGA, 6 with SGA, 2 with both) with an average of 16.05 ± 19.86 days of exposition. In addition, 29 patients had been exposed to an antidepressant, 26 to a psychostimulant, 24 to an antihistamine compound, and 17 to a benzodiazepine treatment.

The sample characteristics at baseline are presented in Table 1. The mean age was 12 ± 2.99 years with the majority of participants being males (75%). Main diagnoses based on K-SADS-PL (Table 1), MINI and/or clinician have been as follows: anxiety disorder (58%), mood disorder (31%), attention deficit hyperactivity (25.3%), oppositional defiant (25%), schizophrenia and other psychotic (23%), neurodevelopmental (13%) and conduct disorders (9.5%). 12.4% of patients presented ID and 11% ASD.

The CGI-S scale revealed an important disease burden (4.8 ± 0.84), impacting the subject's life (CGAS, 47 ± 10.7) (“see Figure S1 available online”).

AP, concomitant psychotropic and non-psychotropic treatments during FU are shown in Table 2. At inclusion, 91.6% of patients received SGA, with risperidone (56.3%) and aripiprazole (43.1%) being the most frequently prescribed drugs. 91% of patients received an AP-monotherapy. According to Table 1, few prescriptions (20.5%) were in label with 21.9% for risperidone and 24.2% for aripiprazole.

Among the 108 (56.8 %) study completers, most patients (n=73, 67.7%) completed FU under the initial AP treatment.

Attributable AEs to AP and IR of AEs during FU

During the 12-months FU, 2447 AEs were identified including 2038 AEs identified as attributable to AP treatment. The overall IR was 11.52 AEs per person-year (IC 95% [9.83; 13.20]). The most frequent AEs were neuromotor (15.4%), gastroenterological (14.8%), metabolic (12.2%), general (11.8%), hormonal (10.4%) and psychiatric (10.1%) (Table 3). AE severity followed a decreasing Poisson distribution with 1352 (66%) mild, 592 (29%) moderate, 88 (6.6%) severe and four (0.2%) extreme AE. Severe AEs were metabolic (n=22), eating disorders (n=19), psychiatric (n=18), neuromuscular (n=12), and hormonal (n=4). Extreme severity concerned the assault of a caregiver with a knife (n=1), hyperprolactinemia (n=1), suicidal ideation (n=1) and suicidal behavior (n=1). Severe AEs concerned 46 patients (24.2%) and extreme concerned three patients (1.6%). Among all AEs, 25 (1.2%) were declared as SAE to the national medication agency: 23 psychiatric (11 suicidal thoughts and attempt, 4 aggressiveness, 1 apathy, 7 others), one metabolic (excess abdominal fat), and one hormonal (hyperprolactinemia). These SAEs concerned 16 patients (8.4%).

The onset and persistence of AEs during 12-months follow-up

In the 108 patients completing FU, we observed that more than half of AEs (n=718, 52.7%) appeared during the first 3M (Figure 2A). They concerned general (n=95, 61.3%), eating disorders (n=75, 58.6%), hormonal (n=88, 57.1%), gastroenterological (n=101, 55.2%), metabolic (n=95, 53.4%) AEs (“see Table S1, available online”). Nevertheless, the onset of AEs possibly related to AP treatment has been observed during the entire 12-months FU period (Figure 2A). We also observed that AEs persisted over time for all clinical dimensions (“see Table S2, available online”). For metabolic, hormonal, dermatologic and cardiologic AEs the number of completers increased throughout FU (figure 2B). At 12 months FU, 70.4% of patients presented metabolic and 65.7% hormonal AE. In addition, other AEs concerned a large number of patients: e.g. eating disorders (50%), gastroenterological AEs (41%), psychiatric AEs (33.3%) and sleep disorders (28.7%). The same distribution of persistence of AE was also observed in the 73 patients who completed the FU under the initial AP treatment (see “Table S3, available online”).

Discussion

The originality of ETAPE study was its naturalistic study design independent of diagnoses, as well as its independency of the pharmaceutical industry.

The main result of our study was a high IR of 11.52 AE per person-years (IC 95% [9.83; 13.20]). In addition, ETAPE study found a quarter of patients exposed to extreme or severe AEs.

In the international literature, studies in AP-treated children with 12-months FU are rare^{25,26} as most studies concern a 6-months¹⁰ or shorter FU²⁷. In fact, the population with mental illnesses is difficult to follow and the rate of loss is important. Over the same time of FU, ETAPE study had a lower rate of loss (43.2%) than comparable studies (72-83%)^{25,26}. Others report loss of FU at 29% at 3M²⁷ and 36% at 6M¹⁰.

Regarding AEs, the most common have been neuromotor (15.4%), gastroenterological (14.8%), metabolic (12.2%), general (11.8%) and hormonal AEs (10.4%). This result agrees with findings in the literature^{23,25,26}.

However, our study provided very interesting complementary information regarding onset and persistence of AEs. In fact, the long FU over 12 months highlights ongoing onset as well as persistence of AEs over the whole period. In fact, metabolic AEs found during the first year of exposure are very worrying in young patients as the consequences in the longer term are poorly known^{25,26}. ETAPE study also completes the observations concerning neuromotor AEs and underlines their persistence at 12M^{25,26}.

Moreover, ETAPE study observed poorly documented AEs in literature as eating, gastroenterological, psychiatric or sleep disorders.

Concerning the characteristics of the population, the study population of ETAPE group was younger (12 ± 2.99 years) than in similar studies (~14 years)^{25,26}.

In France, overall AP prescriptions in the pediatric population concerns 67% patients aged 16 and over and 14% under the age of 10⁷. ETAPE study is in line with the observation of others that boys are more exposed to AP^{3,7,25,26}.

A meta-analysis performed on data from 16 countries (Asia, Europe, Oceania, and America) in children and adolescents (0-19 years) showed that risperidone was the most frequently used AP followed by quetiapine and aripiprazole⁴. In fact, also in ETAPE study, more than 56% of patients have been treated by risperidone and 43.1% by aripiprazole at inclusion.

In agreement with the literature, in ETAPE study the most frequent AP comedications were anxiolytics followed by antidepressants, mood stabilizers and psychostimulants^{3,7,28}.

In ETAPE study, AP were used in patients with various diagnosis with 79.5% of AP prescriptions being off label. American and international literature indicate that off-label SGA prescriptions rise dramatically in the pediatric population²⁹ and that prescriptions, as in ETAPE study, concern psychotic as well as non-psychotic mental disorders, e.g. hyperkinetic, anxiety or mood disorders, impulsive or aggressive behaviors associated with ADHD, disruptive behavior disorders, ASD^{3,29,30}.

Conclusion

In France, as in the rest of the world, AP, in particular SGA are frequently prescribed in children and adolescents for psychotic but also non-psychotic psychiatric disorders^{3,30}. Yet, there is a high number of off-label prescriptions²⁹. Here, we report a significant number of AE, with a quarter of patients exposed to at least one severe or extreme AE. In addition, we highlight the possible onset of AEs as well as a high persistence rate during the entire 12-months FU period.

Thus, child psychiatrists should carefully monitor AEs during the entire duration of AP treatment.

Further studies are needed in order to evaluate medium and long-term consequences of AP treatment in children, helping to develop care strategy for these AEs.

Key Words antipsychotics, adverse events, pediatric population, child and adolescent psychiatry, psychotropics

Figure 1 Study flow diagram

Legend: AE = adverse event; FU = follow-up

Figure 2 Onset and persistence of adverse events in patients who completed 12-months follow-up (n=108)

Figure 2A Onset of adverse events in study completers

Figure 3B Study completers presenting adverse events

Figure S1 SGI-S and CGAS scores at baseline

Figure S1A CGI-S scores at baseline

Legend: CGI-S = clinical global impression scale-severity

Figure S1B CGAS scores at baseline

Legend: CGAS = children's global assessment scale

Table 1 Sample baseline characteristics (n=190)

Legend: SD = standard deviation; n = number; BMI = body mass index

Table 2 Distribution of antipsychotic treatments over follow-up

Legend: AP = antipsychotic; FU = follow-up; * possible association with non-psychotropic medication

Table 3 Potentially attributable adverse event to antipsychotic

Legend: * severe and extreme severity AE, * serious AE

Table S1 Onset of adverse events in 108 patients who completed 12-months follow-up

Legend: Percentage in column for number of adverse events, and in line for the time of onset; FU = follow-up; AE = adverse event; n = number of adverse events; M = months

Assessments: Vitamin D at inclusion, M3 and M12; thyroid hormones at inclusion and M12; prolactin at inclusion, M3, M6 and M12; electrocardiogram at inclusion, M6 and M12

Table S2 Presence of adverse events in 108 patients who completed 12-months follow-up

Legend: AE = adverse event; FU = follow-up; n = number of adverse events; N = number of patients; M = months; * severe and extreme severity AE, * serious AE

Table S3 Presence of adverse events in patients completing 12-months follow-up and stable AP treatment (n=73)

Legend: AE = adverse event; FU = follow-up; n = number of adverse events; N = number of patients; * severe and extreme severity AE, * serious AE

References

- ¹ Kalverdiijk LJ, Bachmann CJ, Aagaard L et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2017;**11**:55.
- ² Santoch PJ, Belle L, Fiori F, Singh J. Pediatric antipsychotic use and outcomes monitoring. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;**27**(6):546-554.
- ³ Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of young people with antipsychotic medications in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;**72**:867-874.
- ⁴ Halfdanarson O, Zoëga H, Aagaard L et al. International trends in antipsychotic use: a study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;**27**:1064-1076.
- ⁵ Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013;**15**(3):217-33.
- ⁶ Vitiello B, Correll C, van Zwieten-Boot B, Zuddas A, Parellada M, Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;**19**:629-635.
- ⁷ Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, Tournier M, Verger P. Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;**24**:1181-1191
- ⁸ Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;**16**:104-120.
- ⁸ McKinney C, Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: Safety guidelines and recommendations. *Clinical Psychology Review* 2011; **31**:465-471.
- ¹⁰ Arango C, Giraldez M, Merchan-Naranjo J et al. Second-generation antipsychotic use in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naïve patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;**53**:1179-1190.
- ¹¹ Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Concoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;**32**:309-16.
- ¹² Keinänen J, Mantere O, Kieseppä T et al. Early insulin resistance predicts weight gain and waist circumference increase in first-episode psychosis - a one year follow-up study. *Schizophr Res* 2015;**169**(1-3):458-463.
- ¹³ Menard ML, Thümmeler S, Auby P, Askenazy F. Preliminary and ongoing French multicenter prospective naturalistic study of adverse events of antipsychotic treatment in naive children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2014;**8**:18.
- ¹⁴ Pagsberg AK, Katrine A, Jeppesen P, Gowers Klauber D, Gjessing Jensen K, Fink-Jensen A. Quetiapine extended release versus aripiprazole in children and adolescents with first-episode psychosis: the multicentre, double-blind, randomised tolerability and efficacy of antipsychotics (TEA) trial. *The Lancet Psychiatry* 2017;**4**(8):605-618.
- ¹⁵ Correll CU, Manu P, Olanshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;**302**(16):1765-1773.
- ¹⁶ BenAmor L. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data. *Affect Disord* 2012;**138**:S22-30.
- ¹⁷ Morrato E, Nicol GE, Maahs D et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;**164**:344-351.
- ¹⁸ Persico AM, Arango C, Buitelaar JK et al. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: present scenario and future perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;**25**:1513-1531.
- ¹⁹ Raffin M, Giannitelli M, Consoli A et al. Management of adverse effects of second-generation antipsychotics in youth. *Cur Treat Options in Psychiatry* 2014;**1**:84-105.
- ²⁰ Kendall T, C Hollis, M Stafford, Taylor C. Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2013;346:f150.
- ²¹ Ho J, Panagiotopoulos C, McCrindle B, Grisaru S, Pringsheim T for the CAMESA guideline group. Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotic use in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;**20**:3.
- ²² Menard ML, Thümmeler S, Giannitelli M et al. Incidence of adverse events in naive children and adolescents treated with antipsychotic drugs: a French multicenter naturalistic study protocol (ETAPE). *BMJ Open* 2016; **6**(4).
- ²³ Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse effects and toxicity of the atypical antipsychotics: what is important for the pediatric emergency medicine practitioner? *Clinical Pediatric Emergency Medicine* 2012;**13**(4):300-310.
- ²⁴<https://www.nia.nih.gov/research/dgcg/clinical-research-study-investigators-toolbox/data-and-safety-monitoring>. (June 2018)
- ²⁵ Baeza I, Vigo L, de la Serna E et al. The effects of antipsychotics on weight gain, weight-related hormones and homocysteine in children and adolescents: a 1-years follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;**26**:35-46.
- ²⁶ Ronsley R, Nguyen D, Davidson J, Panagiotopoulos C. Increased risk of obesity and metabolic dysregulation following 12 months of second-generation antipsychotic treatment in children: a prospective cohort study. *Can J Psychiatry* 2015;**60**(10):441-450.
- ²⁷ Carbon M, Kapoor S, Sheridan E et al. Neuromotor adverse effects in 342 youth during 12 weeks of naturalistic treatment with 5 second-generation antipsychotics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;**54**(9):718-727.
- ²⁸ Acquaviva E, Peyre H, Falissard B. Panorama de la prescription et de la consommation des psychotropes chez l'enfant et l'adolescent en France. *Neuropsychiatr Enf Adolesc* 2012;**60**:77-85.
- ²⁹ Harrison JN, Cluxton-Keller F, Gross D. Antipsychotic medication prescribing trends in children and adolescents. *J Pediatr Health Care* 2012;**26**:139-45.
- ³⁰ Edelson GA, Karpov I, Parthasarathy M et al. Trends in antipsychotic prescribing in medicaid-eligible youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;**56**(1):59-66.

FIGURE 1 Study flow diagram

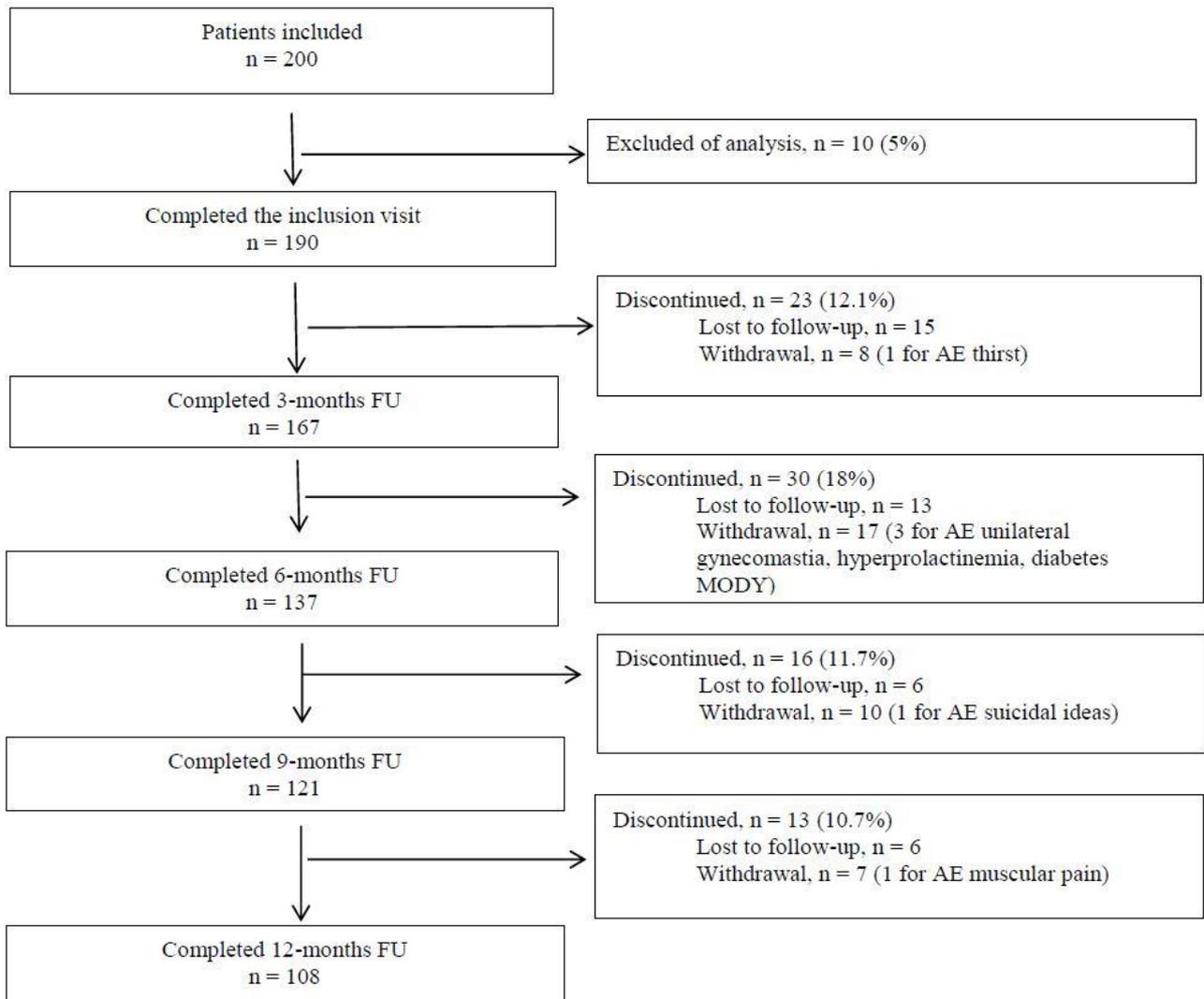


FIGURE 2 Onset and persistence of adverse events in patients who completed 12-months follow-up (n=108)

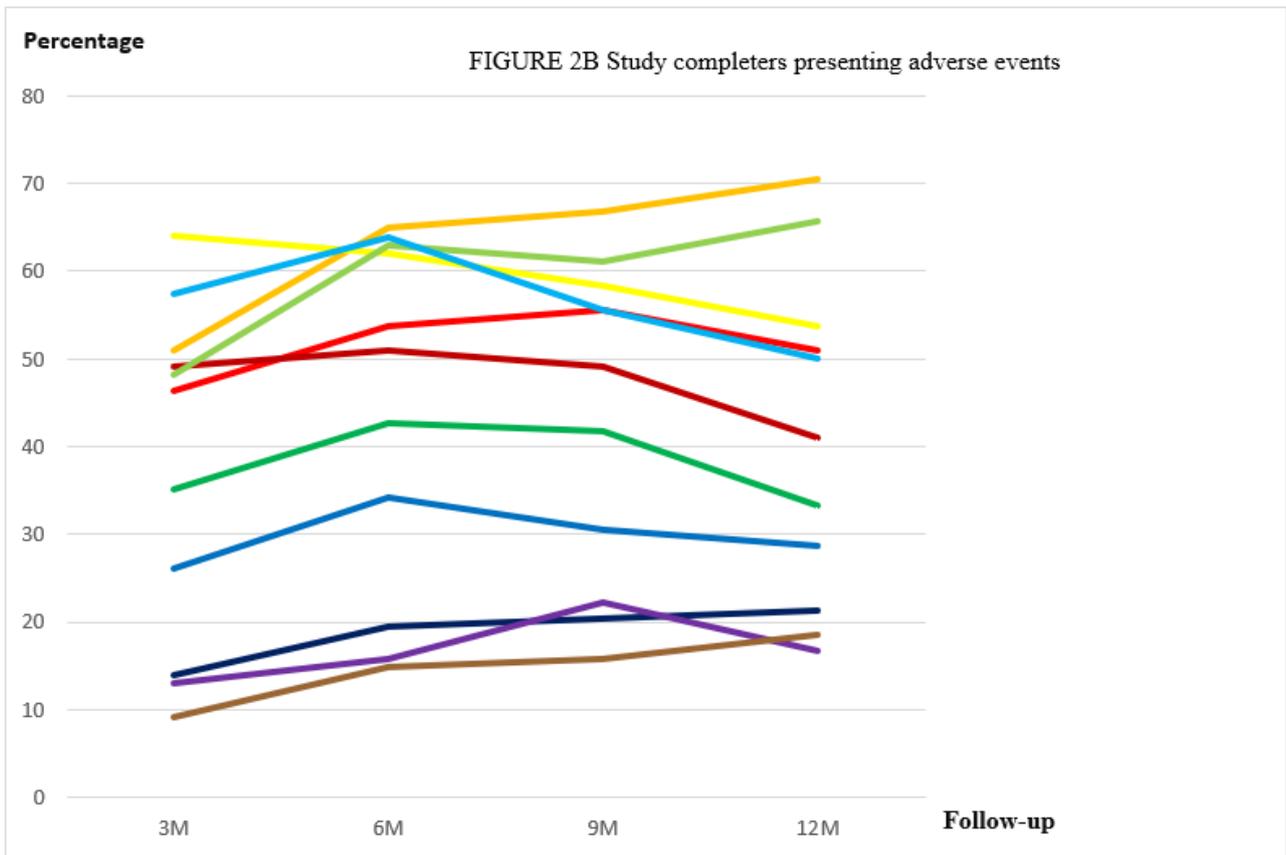
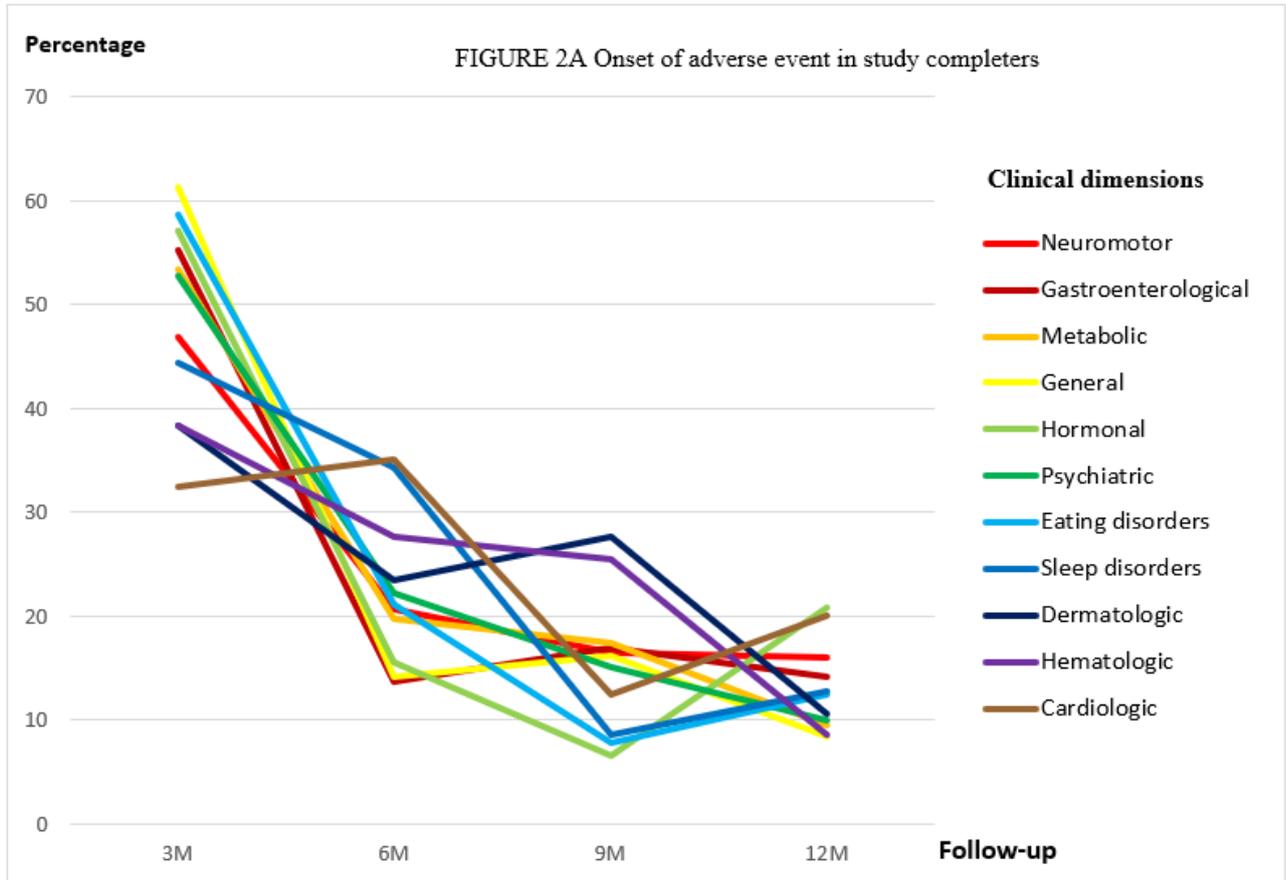


FIGURE S1 CGI-S and CGAS scores at baseline

FIGURE S1A CGI-S

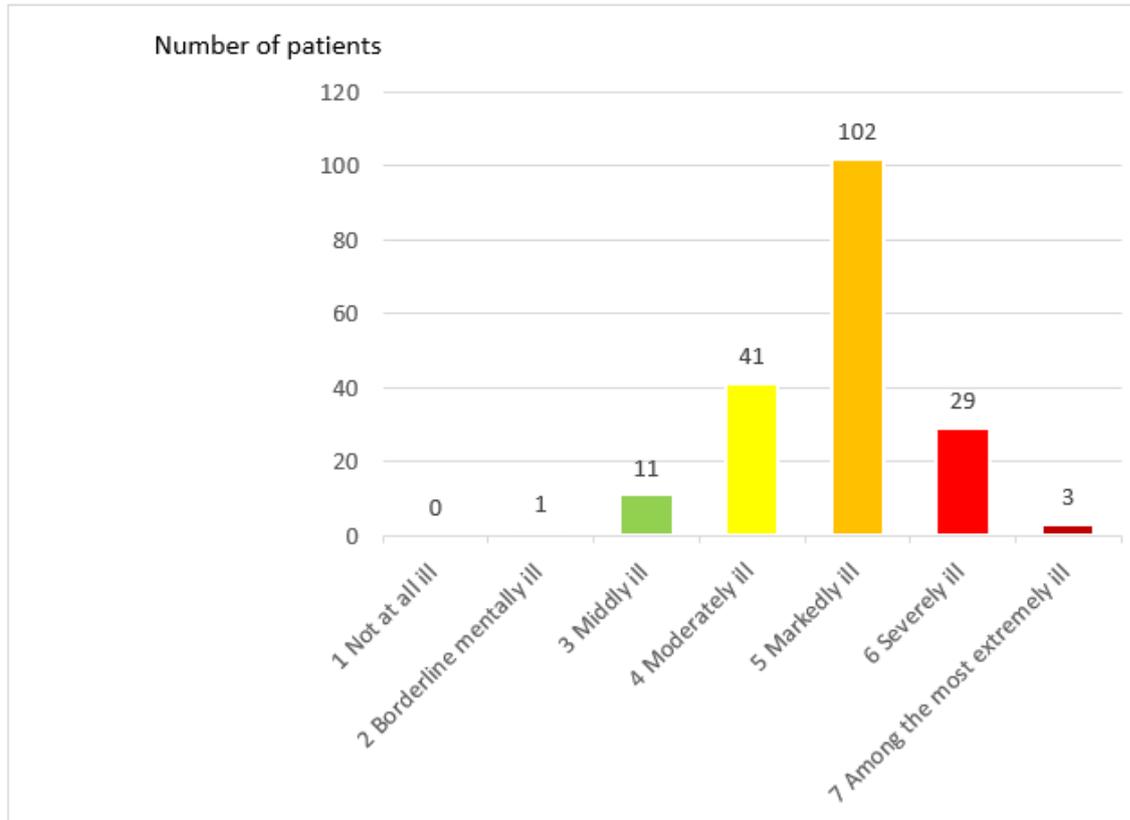


FIGURE S1B CGAS

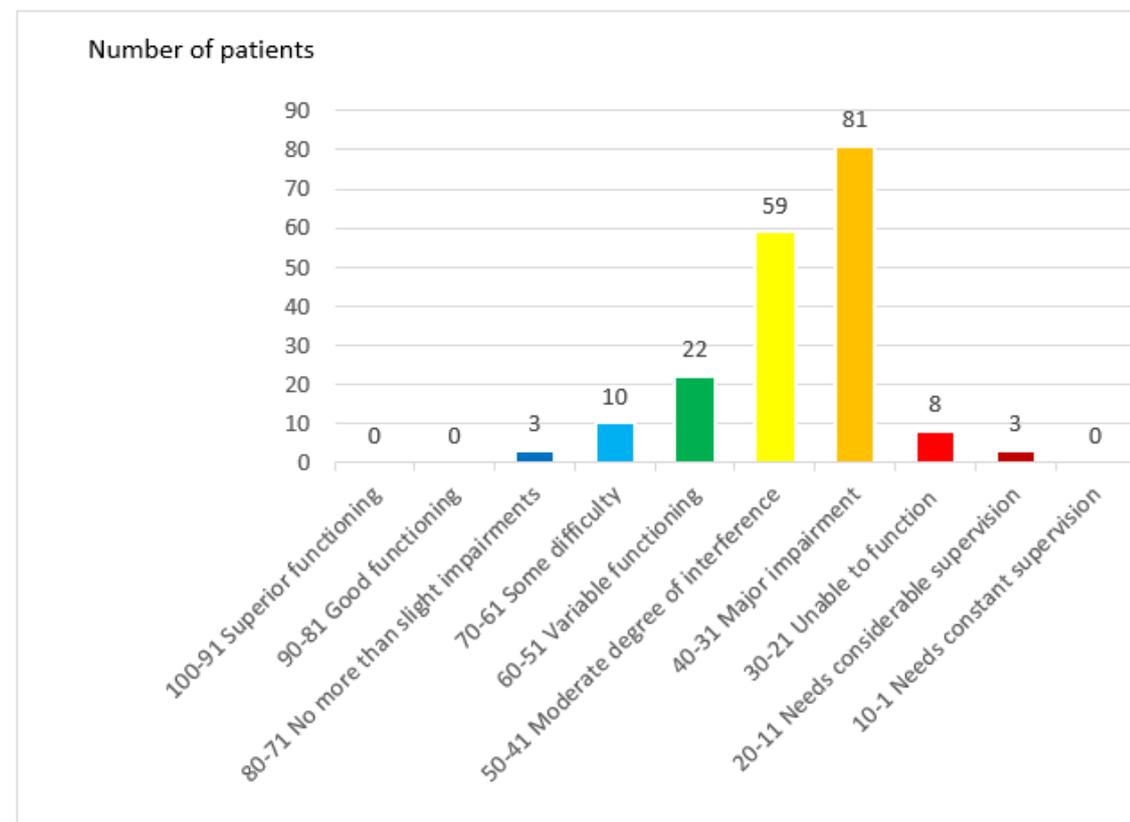


TABLE 1 Sample baseline characteristics (n=190)

Age mean (\pmSD)	12.1	(2.9)
Girls n (%)	50	(26.3)
Boys n (%)	140	(73.7)
Tanner stage n (%)	190	(100)
I Pre puberty	62	(32.6)
II-IV Puberty in progress	81	(42.7)
V Puberty completed	47	(24.7)
Weight, kg mean (\pmSD)	45.6	(16.3)
Height, m mean (\pmSD)	1.52	(0.2)
BMI, kg/m² mean (\pmSD)	18.9	(4)
Kiddie-SADS-PL diagnoses (DSM-IV)	167	(87.9)
Anxiety disorders	112	(67)
Overanxious/generalized anxiety	32	(19.1)
Agoraphobia/specific phobias	30	(18)
Separation anxiety	21	(12.6)
Panic disorder	11	(6.6)
Avoidant disorder/social phobia	7	(4.2)
Post-traumatic stress disorder	6	(3.6)
Obsessive compulsive disorder	5	(3)
Mood disorders	50	(29.9)
Depressive	41	(24.5)
Mania	9	(5.4)
Attention deficit hyperactivity disorder	45	(26.9)
Oppositional defiant	42	(25.1)
Schizophrenia and other psychotic disorders	35	(20.9)
Neurodevelopmental disorders	23	(13.8)
Tic	17	(10.2)
Sphincter disorders	6	(3.6)
Conduct disorder	16	(9.6)
Eating disorders	10	(6)
Anorexia	8	(4.8)
Bulimia	2	(1.2)
Substance-related disorders	9	(5.4)
Autism spectrum disorder	21	(11)
Intellectual disability	23	(12.4)
Total prescription in label	39	(20.5)

TABLE 3 Potentially attributable adverse event to antipsychotic

Total AE n (%)	2038	(100)
Incidence rate per person-years n (CI)	11.5	[9.8;13.2]
AE with functional impact n (%)	348	(17.2)
NEUROMOTOR n (%)	315	(15.4)
Headache*	65	(20.6)
Muscular weakness*	56	(17.8)
Akathisia	28	(8.9)
Tremor	25	(7.9)
Muscle cramps	25	(7.9)
Creatine kinase elevation*	24	(7.6)
Dyskinesia*	22	(7)
Extrapyramidal signs*	17	(5.4)
Other (e.g. muscle pain, tic, hypertonia, dystonia)*	53	(16.8)
GASTROENTEROLOGICAL n (%)	302	(14.8)
Dry mouth*	81	(26.8)
Abdominal pain	52	(17.2)
Nausea, vomiting	50	(16.5)
Thirst	47	(15.6)
Transit disorders	36	(11.9)
Abnormal liver function	21	(6.9)
Other (e.g. hypersialorrhea, gastroesophageal reflux)	15	(4.9)
METABOLIC n (%)	248	(12.2)
Weight gain*	110	(44.3)
Lipid disorders*	90	(36.3)
Excess abdominal fat**	20	(8)
Glycemic disorders*	18	(7.2)
Other (e.g. weight loss)	10	(4)
GENERAL SYMPTOMS n (%)	241	(11.8)
Asthenia*	152	(63.1)
Dizziness	58	(24.1)
Chest pain*	17	(7)
Malaise, syncope	14	(5.8)
HORMONAL n (%)	213	(10.4)
Hyperprolactinemia (>25µg/ml)**	82	(38.5)
Vitamin D deficiency (<30ng/mL)*	78	(36.6)
Hypoprolactinemia*	18	(8.4)
Mammary disorder	15	(7)
Thyroid abnormality	12	(5.6)
Other (e.g. amenorrhea, dysmenorrhea, ...)	8	(3.7)
PSYCHIATRIC n (%)	207	(10.1)
Apathy, reduced affects, lack of interest*	31	(14.9)
Suicidal thoughts, suicide attempt**	26	(12.5)
Exalted mood	25	(12)
Attention deficit*	20	(9.7)
Sadness*	18	(8.7)
Aggressiveness, impulsiveness, anger**	18	(8.7)
Irritability, emotional lability*	17	(8.2)
Agitation	11	(5.3)
Other (e.g. anxiety, sexual disorder, hallucination, flight of ideas, psychiatry relapse ...)**	41	(3.4)
EATING DISORDERS n (%)	178	(8.7)
Increased appetite, hyperphagia*	122	(67.4)
Loss of appetite*	27	(15.2)
Binge eating, bulimia*	26	(12.3)
Other (e.g. Cat food, food theft)	3	(0.6)
SLEEP DISORDERS n (%)	109	(5.3)
Hypersomnia*	85	(18.3)
Insomnia	20	(78)
Other	4	(3.7)
HEMATOLOGY n (%)	69	(3.4)
Epistaxis, hematomas	17	(24.6)
Neutropenia	11	(15.9)
Other (e.g. abnormalities of the blood count)	41	(59.4)
DERMATOLOGIC n (%)	63	(3.1)
Skin rash	30	(47.6)
Acne*	23	(36.5)
Itching	7	(11.1)
Other (e.g. alopecia)	3	(4.8)
CARDIOLOGIC n (%)	55	(2.7)
Palpitations*	18	(32.7)
Tachycardia	12	(21.8)
Conduction disorder	7	(12.7)
Prolonged QT interval (QTc>440ms)	6	(10.9)
Bradycardia	5	(9.1)
Rhythm disorder	3	(5.4)
Other (e.g. repolarization disorder, hypertension ...)	4	(7.3)
OTHER (e.g. accommodation disorder, CRP elevation, sensation of cold, dyspnea, hot flushes ...)	38	(1.7)

TABLE 1S Onset of adverse events in 108 patients who completed 12-months follow-up

Total AE n = 1363 (100 %)	3M FU n=718 (52.7%)	6M FU n=269 (19.7%)	9M FU n=201 (14.7%)	12M FU n=175 (12.8%)
NEUROMOTOR n=194, (14.2%)	91 (46.9)	40 (20.6)	32 (16.5)	31 (16.0)
Muscular weakness (n=40)	19 (47.5)	9 (22.5)	6 (15)	6 (15)
Headache (n=38)	22 (57.9)	6 (15.8)	8 (21.0)	2 (5.3)
Extrapyramidal signs (n=20)	11 (55)	5 (25)	2 (10)	2 (10)
Tremor (n=19)	9 (47.4)	4 (21.0)	4 (21.0)	2 (10.5)
Muscle cramps (n=14)	3 (21.4)	3 (21.4)	4 (28.6)	4 (28.6)
Creatine kinase elevation (n=14)	5 (35.7)	5 (35.7)	1 (7.1)	3 (21.4)
Akathisia (n=12)	5 (41.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (33.3)
Dyskinesia (n=8)	6 (75)	1 (12.5)	.	1 (12.5)
Other (e.g. muscle pain, tic, dystonia) (n=28)	10 (35.7)	5 (17.8)	5 (17.8)	7 (25)
GASTROENTEROLOGICAL n=183, (13.4%)	101 (55.2)	25 (13.7)	31 (16.9)	26 (14.2)
Dry mouth (n=49)	27 (55.1)	8 (16.3)	5 (10.2)	9 (18.4)
Abdominal pain (n=33)	21 (63.7)	2 (6.1)	8 (24.2)	2 (6.1)
Nausea and vomiting (n=30)	15 (50)	5 (16.7)	5 (16.7)	5 (16.7)
Thirst (n=27)	16 (59.2)	4 (14.8)	3 (11.1)	4 (14.8)
Transit disorders (n=22)	10 (45.4)	4 (18.2)	6 (27.3)	2 (9.1)
Abnormal liver function (n=10)	4 (40)	.	4 (40)	2 (20)
Other (e.g. gastroesophageal reflux, hypersialorrhea) (n=12)	8 (50)	2 (16.7)	.	2 (33.3)
METABOLIC n=178, (13%)	95 (53.4)	35 (19.7)	31 (17.4)	17 (9.5)
Lipid disorders (n=64)	31 (48.4)	9 (14.1)	16 (25)	8 (12.5)
Weight gain (n=77)	49 (63.6)	19 (24.7)	6 (7.8)	3 (3.9)
Excess abdominal fat (n=18)	9 (50)	3 (16.7)	5 (27.8)	1 (5.6)
Glycemic disorders (n=11)	4 (36.4)	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (9.1)
Other (e.g. weight loss) (n=8)	2 (25)	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (50)
GENERAL SYMPTOMS n=155, (11.4%)	95 (61.3)	22 (14.2)	25 (16.1)	13 (8.4)
Asthenia (n=105)	71 (67.6)	15 (14.3)	11 (10.5)	8 (7.6)
Dizziness (n=30)	16 (53.3)	5 (16.7)	7 (23.3)	2 (6.7)
Chest pain (n=12)	4 (33.3)	2 (16.7)	4 (33.3)	2 (16.7)
Malaise and syncope (n=8)	4 (50)	.	3 (37.5)	1 (12.5)
HORMONAL n=154, (11.3%)	88 (57.1)	24 (15.6)	10 (6.5)	32 (20.8)
Vitamin D deficiency (n=60)	33 (55)	6 (10)	2 (3.3)	19 (31.7)
Hyperprolactinemia (n=55)	30 (54.5)	13 (23.6)	6 (10.9)	6 (10.9)
Thyroid abnormality (n=12)	4 (33.3)	.	1 (8.3)	7 (58.3)
Hypoprolactinemia (n=12)	10 (83.3)	2 (16.7)	.	.
Mammary disorder (n=8)	7 (87.5)	1 (12.5)	.	.
Other (e.g. amenorrhea, dysmenorrhea) (n=7)	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	.
PSYCHIATRIC n=140, (10.3%)	74 (52.8)	31 (22.2)	21 (15)	14 (10)
Apathy, reduced affects and lack of interest (n=21)	9 (42.8)	5 (23.8)	3 (14.3)	4 (19.0)
Exalted mood (n=19)	9 (47.4)	6 (31.6)	2 (10.5)	2 (10.5)
Attention deficit (n=15)	9 (60)	5 (33.3)	1 (6.7)	.
Suicidal thought and suicide attempt (n=17)	8 (47.0)	4 (23.5)	4 (23.5)	1 (5.9)
Sadness (n=14)	6 (42.8)	5 (35.7)	2 (14.3)	1 (7.1)
Irritability and emotional lability (n=13)	10 (76.9)	.	1 (7.7)	2 (15.4)
Aggressiveness, impulsiveness and anger (n=14)	9 (64.3)	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (7.1)
Agitation (n=5)	3 (60)	.	.	2 (40)
Other (e.g. sexual disorder, depression, psychiatry relapse ...) (n=22)	11 (50)	5 (22.7)	5 (22.7)	1 (4.5)
EATING DISORDERS n=128, (9.4%)	75 (58.6)	27 (21.1)	10 (7.8)	16 (12.5)
Increased appetite and hyperphagia (n=84)	55 (65.5)	17 (20.2)	6 (7.1)	6 (7.1)
Loss of appetite (n=21)	12 (57.1)	4 (19.0)	1 (4.8)	4 (19.0)
Binge eating and bulimia (n=20)	7 (35)	5 (25)	3 (15)	5 (25)
Other (e.g. cat food, food theft, anorexia) (n=3)	1 (33.3)	1 (33.3)	.	1 (33.3)
SLEEP DISORDERS n=70, (5.1%)	31 (44.3)	24 (34.3)	6 (8.6)	9 (12.8)
Hypersomnia (n=54)	25 (46.3)	16 (29.6)	5 (9.2)	8 (14.8)
Insomnia (n=14)	5 (35.7)	7 (50)	1 (7.1)	1 (7.1)
Other (n=2)	1 (50)	1 (50)	.	.
DERMATOLOGIC n=47, (3.4%)	18 (38.3)	11 (23.4)	13 (27.6)	5 (10.6)
Skin rash (n=20)	8 (40)	4 (20)	6 (30)	2 (10)
Acne (n=18)	6 (33.3)	7 (38.9)	3 (16.7)	2 (11.1)
Itching (n=5)	2 (40)	.	3 (60)	.
Other (n=4)	2 (50)	.	1 (25)	1 (25)
HEMATOLOGY n=47, (3.4%)	18 (38.3)	13 (27.6)	12 (25.5)	4 (8.5)
Other abnormalities blood count (n=33)	11 (33.3)	11 (33.3)	8 (24.2)	3 (9.1)
Epistaxis and hematomas (n=8)	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)
Neutropenia (n=6)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	.
CARDIOLOGIC n=40, (2.9%)	13 (32.5)	14 (35)	5 (12.5)	8 (20)
Palpitations (n=12)	4 (33.3)	5 (41.7)	2 (16.7)	1 (8.3)
Tachycardia (n=8)	6 (75)	1 (12.5)	1 (12.5)	.
Prolonged QT interval (n=5)	.	4 (80)	.	1 (20)
Conduction disorder (n=5)	.	.	1 (20)	4 (80)
Bradycardia (n=3)	.	1 (33.3)	.	2 (66.7)
Rhythm disorder (n=3)	1 (33.3)	2 (66.7)	.	.
Other (e.g. repolarization disorder, hypertension ...) (n=4)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	.
OTHER n=27, (2%)	19 (70.4)	3 (11.1)	5 (18.5)	.

TABLE 2S Presence of adverse events in 108 patients who completed 12-months follow-up

Total Presence AE	Inclusion	3M FU	6M FU	9M FU	12M FU
NEUROMOTOR n=192 (N=74)	32 (24)	88 (50)	97 (58)	110 (60)	110 (55)
Headache*	8	21	18	23	17
Muscle weakness*	6	19	20	19	21
Extrapyramidal signs*	4	7	7	6	4
Tremor	2	8	12	15	14
Akathisia	2	5	5	4	6
Creatine kinase elevation*	2	5	10	11	12
Muscle cramps	1	3	3	7	9
Dyskinesia*	1	6	7	6	7
Other (e.g. muscle pain, tic, hypertonia, dystonia)	6	14	15	19	20
GASTROENTEROLOGICAL n=183 (N=73)	46 (26)	101 (53)	91 (55)	94 (53)	90 (44)
Dry mouth*	11	27	28	24	24
Abdominal pain	11	21	13	17	12
Nausea and vomiting	11	15	11	13	14
Thirst	6	16	20	18	19
Transit disorder	4	11	8	11	11
Abnormal liver function	1	4	4	7	7
Other (hypersialorrhea, gastroesophageal reflux)	2	7	7	4	3
METABOLIC n=178 (N=86)	21 (14)	95 (55)	122 (70)	132 (72)	117 (76)
Lipid disorders*	12	31	38	46	42
Weight gain*	7	49	65	59	44
Excess abdominal fat**	2	9	12	17	17
Glycemic disorders*	.	4	7	8	8
Other (weight loss)	.	2	1	2	6
GENERAL SYMPTOMS n=155 (N=87)	52 (38)	94 (69)	89 (67)	89 (63)	79 (58)
Asthenia*	37	70	68	61	54
Dizziness	10	16	15	17	14
Chest pain*	3	4	5	7	6
Malaise and syncope	2	4	1	4	5
HORMONAL n=154 (N=75)	40 (28)	88 (52)	101 (68)	92 (66)	113 (71)
Vitamin D deficiency*	11	33	38	37	49
Other (e.g. amenorrhea, dysmenorrhea ...)	2	4	4	4	2
Hyperprolactinemia**	14	30	40	35	39
Thyroid abnormality	4	4	3	3	10
Hypoprolactinemia*	6	10	10	10	10
Mammary disorder	3	7	6	3	3
PSYCHIATRIC n=140 (N=64)	15 (11)	73 (38)	84 (46)	76 (45)	63 (36)
Irritability and emotional lability*	5	10	6	5	6
Exalted mood	3	8	13	13	13
Apathy, reduced affects and lack of interest*	1	9	13	14	13
Sadness*	1	6	9	7	4
Suicidal thoughts and suicide attempt**	1	8	8	7	4
Aggressiveness, impulsiveness and anger**	1	9	8	5	5
Agitation	1	3	2	1	2
Attention deficit*	.	9	13	13	8
Other (e.g. anxiety, sexual disorder, hallucination, flight of ideas, psychiatry relapse ...)*	2	11	12	11	8
EATING DISORDERS n=128 (N=83)	26 (26)	74 (62)	84 (69)	75 (60)	68 (54)
Increased appetite and hyperphagia*	17	55	66	57	47
Loss of appetite*	9	11	6	5	8
Binge eating and bulimia*	.	7	11	12	11
Other (e.g. cat food, food theft, anorexia)	.	1	1	1	2
SLEEP DISORDERS n=70 (N=50)	15 (14)	31 (28)	44 (37)	39 (33)	34 (31)
Hypersomnia*	11	25	33	28	27
Insomnia	3	5	9	9	6
Other	1	1	2	2	1
DERMATOLOGIC n=47 (N=32)	2 (2)	18 (15)	25 (21)	29 (22)	29 (23)
Skin rash	1	8	10	11	10
Itching	1	2	.	3	3
Acne*	.	6	13	13	14
Other	.	2	2	2	2
HEMATOLOGY n=47 (N=28)	3 (3)	18 (14)	27 (17)	38 (24)	27 (18)
Other abnormalities blood count	3	11	21	29	20
Neutropenia	.	4	2	2	2
Epistaxis and hematomas	.	3	4	7	5
CARDIOLOGIC n=40 (N=29)	8 (7)	11 (10)	21 (16)	21 (17)	26 (20)
Tachycardia	4	4	3	3	3
Palpitations*	1	4	7	6	5
Rhythm disorder	1	1	3	2	1
Prolonged QT interval	.	.	4	4	5
Conduction disorder	.	.	.	1	5
Bradycardia	.	.	1	1	3
Other (e.g. repolarization disorder, hypertension ...)	2	2	3	4	4
OTHER n=27 (N=20)	7 (7)	18 (13)	14 (11)	12 (11)	8 (7)

TABLE 3S Presence of AE in patients completing 12-months follow-up and stable AP treatment (n=73)

	Inclusion n (N)	3M FU n (N)	6M FU n (N)	9M FU n (N)	12M FU n (N)
METABOLIC n=115 (N=59/73, 80.8%)	17 (10)	65 (37)	78 (46)	79 (47)	77 (52)
Lipid disorders*	10	23	28	32	31
Weight gain*	6	31	37	31	26
Excess abdominal fat**	1	7	7	11	12
Glycemic disorders*	.	3	5	4	4
Other (weight loss)	.	1	1	1	4
GASTROENTEROLOGICAL n=109 (N=49/73, 67.1%)	24 (15)	57 (34)	57 (35)	60 (34)	58 (29)
Dry mouth*	6	17	19	16	16
Abdominal pain	6	12	7	9	7
Thirst	4	11	14	13	11
Transit disorder	2	6	7	7	6
Nausea and vomiting	4	6	4	8	9
Abnormal liver function	1	2	2	4	6
Other (hypersialorrhea, gastroesophageal reflux)	1	3	4	3	3
NEUROMOTOR n=105 (N=48/73, 65.7%)	19 (15)	53 (34)	63 (38)	66 (37)	59 (32)
Other (e.g. muscle pain, tic, hypertonia, dystonia)*	4	10	14	15	12
Headache*	4	12	12	14	10
Muscle weakness*	3	9	10	8	9
Muscle cramps	1	6	5	6	6
Tremor	1	5	6	7	5
Creatine kinase elevation*	1	3	6	6	6
Akathisia	1	2	2	2	5
Extrapyramidal signs*	3	4	5	5	3
Dyskinesia*	1	2	3	3	3
HORMONAL n=102 (N=51/73, 70%)	28 (20)	55 (36)	68 (47)	61 (43)	81 (48)
Vitamin D deficiency*	8	20	24	24	33
Hyperprolactinemia**	10	20	29	24	28
Thyroid abnormality	4	4	3	2	9
Hypoprolactinemia*	4	7	7	7	7
Mammary disorder	1	2	3	3	3
Other (e.g. amenorrhea, dysmenorrhea ...)	1	2	2	1	1
GENERAL SYMPTOMS n=97 (N=56/73, 76.7%)	3 (23)	10 (41)	13 (42)	13 (40)	11 (38)
Asthenia*	23	41	43	37	36
Dizziness	3	9	13	12	9
Chest pain*	2	3	5	5	4
Malaise and syncope	.	1	.	1	2
PSYCHIATRIC n=82 (N=41/73, 56.2%)	8 (6)	40 (23)	50 (29)	45 (29)	41 (22)
Apathy, reduced affects and lack of interest*	1	5	8	8	7
Exalted mood	1	4	8	9	9
Attention deficit*	.	7	10	9	4
Irritability and emotional lability*	3	7	4	4	5
Other (e.g. anxiety, sexual disorder, hallucination, flight of ideas, psychiatry relapse ...)**	1	6	8	5	4
Aggressiveness, impulsiveness and anger**	1	6	5	4	5
Sadness*	1	2	5	5	4
Suicidal thoughts and suicide attempt**	.	3	2	1	1
Agitation	2
EATING DISORDERS n=75 (N=52/73, 71.2%)	17 (17)	47 (40)	46 (40)	43 (37)	44 (35)
Increased appetite and hyperphagia*	10	34	37	36	34
Loss of appetite*	7	8	4	2	4
Binge eating and bulimia*	.	4	5	5	5
Other (e.g. cat food, food theft, anorexia)	.	1	.	.	1
SLEEP DISORDERS n=43 (N=28/73, 38.3%)	11 (10)	20 (18)	29 (23)	28 (24)	21 (19)
Hypersomnia*	7	16	21	19	17
Insomnia	3	3	7	8	4
Other	1	1	1	1	.
DERMATOLOGIC n=34 (N=23/73, 31.5%)	1 (1)	13 (10)	20 (17)	21 (17)	23 (18)
Skin rash	1	7	9	8	8
Acne*	.	5	10	10	11
Other	.	1	1	1	2
Itching	.	.	.	2	2
HEMATOLOGY n=27 (N=17/73, 23.3%)	2 (2)	9 (8)	18 (12)	25 (16)	15 (11)
Other abnormalities blood count	2	8	17	22	13
Epistaxis and hematomas	.	2	3	5	4
Neutropenia	.	.	.	1	1
CARDIOLOGIC n=26 (N=19/73, 26%)	4 (4)	5 (5)	14 (10)	15 (12)	20 (15)
Palpitations	.	1	4	4	4
Tachycardia*	2	2	1	2	2
Prolonged QT interval	.	.	3	3	4
Conduction disorder	.	.	.	1	4
Bradycardia	.	.	1	1	3
Rhythm disorder	1	1	3	2	1
Other (e.g. repolarization disorder, hypertension ...)	1	1	2	2	2
OTHER n=14 (N=12/73, 16.4%)	4 (4)	8 (7)	9 (8)	9 (8)	6 (5)