

Université de Montréal

**Étude comparative des effets métaboliques des antipsychotiques de seconde
génération chez les enfants et les adolescents selon leur utilisation en
monothérapie ou en poly-thérapie :
Étude rétrospective sur 24 mois**

Par
Drigissa Ilies

Programme de Sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de M.Sc
en Sciences biomédicales
option Sciences psychiatriques

Mai, 2017

© Drigissa Ilies, 2017

Résumé

Les antipsychotiques de seconde génération (ASG) peuvent induire des changements métaboliques, tels la prise de poids, la perturbation du métabolisme des glucides et la dyslipidémie. Dans la population pédiatrique, les études analysant les effets métaboliques secondaires à une poly-thérapie par ASG (changement d'ASG et/ou combinaison de deux ASG) sont très rares et à notre connaissance, jusqu'à présent, aucune étude naturalistique n'a comparé directement ces effets selon l'utilisation des ASG en monothérapie (un seul ASG prescrit à la fois) ou en poly-thérapie. L'objectif de cette étude rétrospective est de comparer les changements métaboliques secondaires aux ASG en monothérapie avec ceux des ASG en poly-thérapie. À cet effet, de 147 enfants et adolescents naïfs d'antipsychotiques (âge moyen 12.8 ans ; IC 95% 9.8 à 15.9) sélectionnés entre novembre 2005 et juin 2013, 116 (78.9%) ont reçu des ASG en monothérapie et 31 (21.1%) en poly-thérapie. Nous avons analysé, à l'aide du modèle linéaire mixte, la variation du poids, de l'indice de masse corporelle ajusté pour l'âge et le sexe (IMC-z) et de la glycémie à jeun entre les deux groupes de traitement par ASG, avec le facteur répétitif le temps, relatif au niveau prétraitement et après 1, 3, 6, 12 et 24 mois de suivi. Nos résultats démontrent que le type de thérapie par ASG (monothérapie ou poly-thérapie) n'a pas eu d'impact significatif sur les changements métaboliques entre les deux groupes. Au total, après 24 mois de traitement par ASG, nos résultats montrent une augmentation significative de la moyenne du poids de 12.8 kg (IC 95% 10.4 à 15.0), de l'IMC-z de 0.44 (IC 95% 0.21 à 0.68) et de la glycémie à jeun de 0.29 mmol/L (IC 95% 0.11 à 0.47). L'incidence d'embonpoint/obésité fut de 22.6%, l'augmentation de plus que 0.5 de l'IMC-z de 9.4%, celle de l'intolérance au glucose de 9.6% et celle de diabète de type II de 3.1%. En conclusion, notre étude confirme le risque significatif de complications métaboliques durant le traitement sur 24 mois par ASG, sans différence significative entre leur utilisation en monothérapie ou en poly-thérapie.

Mots-clés: antipsychotiques de seconde génération, enfants, adolescents, gain pondéral, obésité, anomalies glycémiques, diabète de type II

Abstract

Second generation antipsychotics (SGA) can induce metabolic changes such as weight gain, glucose abnormalities and dyslipidemia. In the pediatric population, studies analysing the SGA polytherapy (switch of SGA and/or combination of two SGA) induced metabolic effects are scarce and, to our knowledge, no naturalistic study, until now, directly compared metabolic changes between the SGA monotherapy (a single SGA prescribed during the follow-up) and SGA polytherapy use. The objective of this retrospective study is to compare SGA monotherapy induced metabolic changes to those secondary to SGA polytherapy. To this end, from 147 antipsychotic-naïve children and adolescents (mean age 12.8 years; 95% CI 9.8 to 15.9) selected between November 2005 and June 2013, 116 (78.9%) received a SGA monotherapy and 31 (21.1%) a SGA polytherapy. We used the linear mixed model to compare weight, body mass index adjusted for age and sex (BMI z score) and fasting glucose changes between the two SGA treatment groups with the repeated factor the time relative to baseline at 1, 3, 6, 12 and 24 months. Our results show that the type of therapy (monotherapy or polytherapy) did not have a significant impact on the metabolic changes between the two groups. Overall, after 24 months of SGA treatment, mean weight increased significantly by 12.8 kg (95% CI 10.4 to 15.0), BMI z score by 0.44 (95% CI 0.21 to 0.68), fasting glucose levels by 0.29 mmol/l (95% CI 0.11 to 0.47). Incidence of overweight/obese was 22.6%, BMI z score increase over 0.5 was 9.4%, glucose intolerance was 9.4% and type II diabetes was 3.1%. In conclusion, our study confirms the significant risk of metabolic complications during 24 months SGA treatment, without a significant difference between monotherapy and polytherapy use.

Keywords : second generation antipsychotics, children, adolescents, weight gain, obesity, glucose abnormalities, type II diabetes

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des sigles et des abréviations.....	viii
Remerciements.....	ix
Avant propos	x
Chapitre 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
Chapitre 2 : REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION.....	3
Principales classes d'antipsychotiques	3
Mécanismes d'action des antipsychotiques de seconde génération (ASG).....	3
Profils de l'utilisation des ASG : état de la question	5
Population adulte	5
Population pédiatrique	5
L'efficacité des ASG chez les enfants et les adolescents.....	7
Les indications thérapeutiques des ASG	8
Les effets secondaires métaboliques des ASG.....	9
Définitions.....	9
Gain pondéral et obésité	9
Mécanismes physiopathologiques potentiels du gain pondéral.....	10
<i>Effets neuro-hormonaux ou neuroendocriniens.....</i>	<i>11</i>
<i>Effets sur les neurotransmetteurs et leurs récepteurs.....</i>	<i>13</i>
<i>Effets génétiques.....</i>	<i>14</i>
Métabolisme des glucides.....	15
Définitions.....	15

Mécanismes psysiopathologiques potentiels du métabolisme des glucides.....	16
Métabolisme des lipides.....	17
Définitions.....	17
Mécanismes physiopathologiques potentiels de la dyslipidémie.....	18
Facteurs prédictifs de l'apparition des effets secondaires métaboliques.....	20
Les APG versus les ASG.....	21
Le type d'ASG.....	21
La dose d'ASG.....	23
La durée du traitement antipsychotique.....	24
L'exposition préalable aux antipsychotiques.....	25
La poly-thérapie antipsychotique.....	26
Les autres médicaments psychotropes associées au traitement antipsychotique.....	26
Les facteurs reliés aux patients: âge, sexe, IMC prétraitement, ethnie, génétique.....	28
Caractéristiques reliées aux diagnostics/troubles psychiatriques.....	31
Implications cliniques des effets métaboliques	32
Les effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents.....	33
Gain pondéral.....	33
Changements au niveau du métabolisme des lipides.....	37
Changements au niveau du métabolisme des glucides.....	39
La poly-thérapie antipsychotique.....	41
Définitions.....	41
Fréquence de l'utilisation de la poly-thérapie antipsychotique.....	41
Corrélatés de la poly-thérapie antipsychotique.....	41
Les effets métaboliques secondaires à la poly-thérapie antipsychotique	42
Chapitre 3 : ARTICLE SCIENTIFIQUE	44
Chapitre 4 : CONCLUSION GÉNÉRALE.....	68
Chapitre 5 : PERSPECTIVES	71
Bibliographie.....	xi
Annexe 1: Feuille du protocole de monitoring des effets secondaires métaboliques des ASG chez les patients pédiatriques.....	xxvii

Annexe 2: Principales méta-analyses et revues systématiques de la littérature analysant comme objectif principal les effets métaboliques des antipsychotiques (APGs et ASGs) chez les enfants et les adolescents.....**xxviii**

Annexe 3: Principales études prospectives analysant comme objectif primaire les effets métaboliques des ASGs chez les enfants et les adolescents préalablement naïfs d'antipsychotiques.....**xxxiii**

Annexe 4: Principales études rétrospectives analysant comme objectif primaire les effets métaboliques des ASGs chez les enfants et les adolescents préalablement naïfs d'antipsychotiques**xxxvi**

Annexe 5: Preuve de soumission de l'article à la Revue Canadienne de Psychiatrie**xxxvii**

Liste des tableaux

Table 1.

Characteristics of participants stratified by SGA therapy.....55

Table 2.

Change in anthropometric and fasting glucose measurements stratified by SGA therapy....57

Table 3.

Incidence of metabolic complications stratified by SGA therapy.....58

Liste des figures

Figure 1.

Number of subjects and available data flow chart.....53

Liste des sigles et des abréviations

ASG : Antipsychotiques de deuxième génération

APG : Antipsychotiques de première génération

CT : Cholestérol total

DM : Diabète de type II

HDL : Lipoprotéines à haute densité

IMC : Indice de masse corporelle

LDL : Lipoprotéines à faible densité

TG : Triglycérides

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier Dre. Leila Ben Amor pour son enseignement, son soutien et surtout sa grande générosité, qui m'a accompagnée tout au long de ce processus ardu.

J'aimerais également remercier Dr. Emmanuel Stip pour avoir accepté d'être le co-directeur de ce projet.

J'aimerais témoigner toute ma gratitude à Marie Ève Brodeur et Radhia Ben Amor, assistantes de recherche, ainsi qu'aux résidentes en psychiatrie qui ont travaillées avec moi sur ce projet pour leur aide précieuse au niveau de la collecte et de l'organisation des données, sans laquelle ce projet n'aurait pas pu exister.

Enfin, j'aimerais souligner, avec cette occasion, le soutien que nous avons reçu, Dre Ben Amor et moi-même, pour ce projet de la Bourse Daoussis du Département de psychiatrie, de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Avant propos

Ce projet de recherche, au centre de mon mémoire de maîtrise, fut une occasion pour moi de m'initier à la recherche ainsi que de développer mes aptitudes en recherche clinique.

Les ASG constituent une classe de médicaments psychotropes très fréquemment utilisée dans la pratique clinique en psychiatrie. Les études et les guides de pratique qui portent sur les effets secondaires métaboliques des ASG m'ont grandement sensibilisée, comme psychiatre de l'enfant et de l'adolescent, à l'importance d'un monitoring métabolique régulier qui permet de détecter et de traiter ces complications dès leur apparition. Ce projet de recherche, qui m'a été proposé par la Dre. Leila Ben Amor, m'est immédiatement apparu comme très pertinent, s'inscrivant naturellement dans la pratique clinique, d'autant plus que les études à plus long terme sur les effets métaboliques des ASG sont rares.

Comme cliniciens, nous devons demeurer vigilants à l'utilisation clinique des ASG, tant chez les enfants et les adolescents que chez les adultes, et appuyer leur prescription sur une réflexion approfondie, basée sur les guides de pratique élaborés à cet effet, leurs bénéfices devant toujours surpasser leurs inconvénients ou leurs effets secondaires.

Chapitre 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

La chlorpromazine fut utilisée comme antipsychotique pour la première fois, en France en 1952 par les équipes médicales des hôpitaux Val-de-Grace (Hamon, Prairie et Velluz) et Sainte-Anne (Delay, Deniker et Harl) à Paris (Shen 1999, Stip 2002).

En Amérique du Nord, le premier psychiatre à prescrire la chlorpromazine, fut Roland Saucier à Saguenay, alors que le mérite fut attribué à Heinz Lehmann - premier psychiatre nord-américain (affilié à l'Université McGill) à publier un article sur la chlorpromazine - (Saucier et al., 1954, Lehmann et al., 1954, Stip 2015). Selon l'étude de Lehmann, la chlorpromazine a réduit significativement les symptômes maniaques et psychotiques, permettant de raccourcir de moitié les séjours hospitaliers des patients.

Rapidement après la publication des résultats de Lehmann, plusieurs études ont documenté les effets bénéfiques de la chlorpromazine chez les enfants et les adolescents avec des problèmes de comportement (Gatski 1955), des tics, de l'anxiété et de l'hyperactivité (Moyer et al., 1955, Di Pietro Nina & Illes Judy 2015, chap. 1, p.3), inaugurant une nouvelle ère dans la recherche et la pratique psychopharmacologique pédiatrique (Simeon 2004, Di Pietro Nina & Illes Judy 2015, chap.1, p.3).

Hélas, d'importants effets secondaires moteurs (parkinsonisme, dystonies, dyskinésies, akathisie) ont fait perdre progressivement aux neuroleptiques leur consensus clinique (Coccorello et al., 2010) et ce malgré leur succès dans le traitement de la psychose, démontré dès la fin des années 50 par l'étude « US Veterans Administration Collaborative Study Group » (Casey et al., 1960, Shen 1999).

La clozapine, le premier antipsychotique atypique, fut introduite dans l'usage clinique au début des années 1990 (après sa ré-approbation de la FDA en 1990 conjointement avec des formules sanguines sériées) en réponse à son efficacité démontrée dans la schizophrénie résistante (Kane et al., 1988, Shen 1999), inaugurant l'ère des ASG. Les ASG furent développés dans l'espoir d'améliorer l'efficacité et de réduire les effets secondaires moteurs des antipsychotiques de première génération (APG) (Shen 1999).

Depuis leur introduction, au début des années 90, l'utilisation des ASG a augmenté de façon importante tant chez les adultes que chez les enfants et les adolescents (Zito et al., 2008, Abott 2010, Alessi-Severini et al., 2012, Karanges et al., 2014, Olfson et al., 2015). Après leur introduction, des études révèlent que cette nouvelle classe d'antipsychotiques engendre des effets secondaires métaboliques, tels le gain pondéral, l'hyperglycémie, le diabète de type II (DM), la dyslipidémie et le syndrome métabolique (Alisson et al., 1999). De plus en plus d'études suggèrent que les enfants et les adolescents seraient plus vulnérables aux effets métaboliques des ASG que les adultes (De Hert et al., 2012; Martinez-Ortega and al., 2013, Maayan et Correll 2011, Galling, Roldan, Nielsen et al., 2016). L'utilisation des ASG en poly-pharmacie ou en poly-thérapie dans les populations adulte et pédiatrique avec un trouble de santé mentale sévère est fréquente (Kadra et al., 2016, Toteja et al., 2014), alors que l'efficacité de la poly-thérapie antipsychotique n'est pas encore démontrée ((Toteja and al., 2014, Gallego et al., 2012; Jureidini et al., 2013).

Chapitre 2. REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION (ASG)

Principales classes d'antipsychotiques

Les APG ou typiques incluent les antipsychotiques conventionnels bloqueurs des récepteurs de la dopamine (Carlsson 1963, Van Rossum 1966, Lalonde & Pinard 2016, p.1460), que l'on appelait « neuroleptiques » (du grec *neuron* 'nerf' et *leptos* 'qui affaiblit') à cause de leur effet tranquilisant majeur sur le système nerveux central (Lalonde & Pinard 2016, p.1460).

Les ASG ou atypiques, regroupent les antipsychotiques antagonistes des récepteurs de la dopamine et de la sérotonine [5-hydroxytryptamine (5-HT)] ((Lalonde & Pinard 2016, p.1460), basés sur leurs propriétés chimiques de dissociation rapide des récepteurs D₂ et d'antagonisme des récepteurs 5-HT₂ (Di Pietro Nina & Illes Judy 2015, chap. 2, p.13).

Mécanismes d'action des ASG

Le mécanisme d'action des antipsychotiques fut inconnu jusqu'en 1963, lorsque l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques (D) fut reconnu comme l'effet principal de cette médication (Carlsson 1963, Stip 2002). La liaison préférentielle des neuroleptiques au récepteur D₂ est la pierre angulaire de l'hypothèse « de l'hyper réactivité dopaminergique » dans la psychose (Seeman et al., 1975, 76), qui fut confirmée par l'association positive entre l'affinité au récepteur D₂ et le potentiel de l'antipsychotique à améliorer les symptômes psychotiques (Coccarello et al., 2010).

Malgré l'hétérogénéité de leurs profils pharmacologiques et de leurs affinités pour les différents sous-types de récepteurs, deux hypothèses principales sont à la base du mécanisme d'action des ASG. La première, est leur capacité élevée de blocage de la transmission sérotoninergique, reflétée par leur haut ratio d'affinité 5HT₂/D₂ (Meltzer et al. 1989 a,b; Markowitz et al.,1999, Coccarello et al., 2010) et la deuxième est leur capacité de dissociation

rapide des récepteurs D₂ (Kapur et Seeman, 2001) qui leur confère un risque moins élevé d'effets extrapyramidaux comparativement à ceux de première génération (Di Pietro Nina & Illes Judy 2015, chap.1, p. 13).

Le développement des nouveaux antipsychotiques caractérisés par une capacité élevée de blocage sérotoninergique (rispéridone, olanzapine, quétiapine, ziprazidone) s'est fondé sur la notion que le blocage des récepteurs 5-HT_{2A} pourrait mieux moduler la transmission dopaminergique au niveau du cortex préfrontal médian, du striatum ventral (Kuroki et al., 1999) et de la voie méso-cortico-limbique (Moghaddam et Bunney 1990) et contrecarrer les symptômes négatifs et cognitifs associés aux neuroleptiques (Leucht et al., 1999, Meltzer et McGurk 1999).

Actuellement, neuf ASG sont disponibles au Canada : rispéridone (Risperdal), quétiapine (Seroquel), olanzapine (Zyprexa), ziprasidone (Zeldox), palipéridone (Invega), aripiprazole (Abilify), asénapine (Saphris), lurasodone (Latuda) et clozapine (Clozaril). (Di Pietro Nina & Illes Judy 2015, Chap 2, p. 14).

Profils de l'utilisation des ASG : état de la question

Population adulte

De façon générale, le marché international pour les antipsychotiques a augmenté par un facteur de 10 depuis l'introduction des ASG au début des années 90 et la fin des années 2000, avec la majeure partie des ventes étant constituée d'ASG. (Abott 2010).

Population pédiatrique (moins que 18 ans)

La plupart des antipsychotiques sont prescrits hors recommandation officielle ou « off-label ».

Chez les enfants et les adolescents, durant la dernière décennie, une hausse des prescriptions d'ASG fut rapportée au niveau international pour le traitement de divers troubles mentaux (Zito et al., 2008; Alessi-Severini et al., 2012; Karanges et al., 2014; Olfson et al., 2015).

Des différences majeures concernant l'utilisation des ASG sont présentes entre différents pays, les études européennes décrivant des fréquences d'utilisation globalement plus faibles que celles nord-américaines (la plupart menées aux États-Unis) (Patten et al., 2012).

Au Canada, des études montrent une augmentation de 3 à 18 fois des prescriptions d'ASG chez les enfants et les adolescents, plus particulièrement chez les garçons. L'ASG le plus fréquemment prescrit est la rispéridone (Alessi-Severini et al., 2012; Ronsley et al., 2013). Au niveau national, entre 2005 et 2009, le taux de prescriptions d'antipsychotiques chez les moins de 18 ans a augmenté de 114% (Pringshein, Lam & Patten, 2011).

Cette tendance à la hausse de l'utilisation des antipsychotiques dans la population pédiatrique canadienne s'est maintenue après 2010, avec une augmentation de 33% des prescriptions d'antipsychotiques dispensées dans les pharmacies canadiennes (97% étant des ASG) entre 2010 et 2013. Une différence de l'ordre de 3 fois fut observée entre le taux des prescriptions d'antipsychotiques le plus élevé, retrouvé au Québec (253 per 1000), et celui le plus faible retrouvé en Nouvelle-Écosse (85 per 1000). Le taux moyen se situait à 168 per 1000 (Arora et al., 2016).

Entre 2005 et 2009, au Canada, les prescriptions d'ASG pour des troubles non-psychotiques TDAH (17%), trouble de l'humeur (16%), le trouble de conduite (14%) ont dépassé celles pour le traitement de la psychose (13%) chez les enfants et les adolescents (Pringsheim, Lam, & Patten, 2011).

L'augmentation de la prévalence de l'utilisation des ASG, constatée chez les enfants et les adolescents, est le résultat d'une augmentation à la fois de la fréquence et de la durée de leur usage. (Pringsheim, Lam & Patten 2011; Patten et al., 2012).

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de cette augmentation de l'utilisation des antipsychotiques chez les enfants et les adolescents, dont une plus grande disponibilité des ASG sur le marché durant les 15 dernières années, des indications de traitement approuvées par Santé Canada pour les adolescents, l'émergence d'études cliniques supportant l'efficacité des antipsychotiques pour des indications à l'extérieur de celles approuvées par Santé Canada, l'augmentation des diagnostics de trouble bipolaire et de trouble dans le spectre de l'autisme chez les jeunes, des taux plus faibles d'effets extrapyramidaux avec les ASG, une faible accessibilité ou une faible disponibilité des traitements/interventions non-pharmacologiques efficaces, des facteurs culturels incluant une acceptation plus grande des médicaments psychotropes par le public et enfin une pression sociale incluant la pression des écoles, des organismes légaux et des centres jeunesse « foster care system » voulant assurer la sécurité des enfants (Di Pietro Nina & Illes Judy 2015, p. xv-xix).

L'efficacité des ASG chez les enfants et les adolescents

Les ASG ont été prouvés efficaces dans le traitement de la psychose et de la schizophrénie, avec des tailles d'effets (d) faibles à modérées ($d = 0.42$ pour la réduction des symptômes positifs, $d = 0.32$ pour la réduction des symptômes négatifs et $d = 0.24$ pour l'amélioration du fonctionnement psychosocial) (Stafford et al., 2015). Jusqu'à présent, les études n'ont pas démontré de différence d'efficacité entre les ASG et les APG, exceptant pour la clozapine qui s'est avérée plus efficace que l'halopéridol et l'olanzapine pour le traitement de la schizophrénie réfractaire (Fraguas et al., 2011).

Les ASG ont également été démontrés efficaces et supérieurs aux stabilisateurs de l'humeur (lithium, acide valproïque, carbamazépine) pour le traitement de la maladie bipolaire de type I ($d = 0.65$ versus $d = 0.24$ respectivement) (Correll, Sheridan et al., 2010).

L'efficacité des ASG fut démontée aussi dans le traitement de l'agressivité mal-adaptative associée au trouble oppositionnel, au trouble de conduite, au TDAH ou au trouble bipolaire de type I ($d = 0.72$ pour la rispéridone) (Rosato et al., 2012). Plus précisément, les ASG sont efficaces dans le traitement de l'agressivité chez les enfants et les adolescents d'intelligence normale avec un trouble oppositionnel avec provocation ou trouble de conduite co-morbide ou non avec un TDAH ($d = 0.60$ pour la rispéridone), dans le traitement de l'agressivité chez les enfants et les adolescents d'intelligence faible avec un trouble oppositionnel avec provocation ou trouble de conduite co-morbide ou non avec un TDAH ($d = 0.72$ pour la rispéridone) (Gorman et al., 2015), dans le traitement de l'agressivité associée au trouble du spectre de l'autisme (Jensen et al., 2007, McDougle et al., 2008) ainsi que dans le traitement des tics (Pringsheim et al., 2012).

Les indications thérapeutiques des ASG

Au Canada, seulement l'aripiprazole (Abilify) fut approuvé en décembre 2011 pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents (15-17 ans) et pour le traitement du trouble bipolaire (phase maniaque ou mixte) chez les adolescents (13-17 ans) (Canada Adverse Reaction Newsletter, 2012, Di Pietro Nina & Illes Judy. 2015, Chap. 2, p.14).

Aux États-Unis, pour le traitement de la schizophrénie, la rispéridone, la quétiapine l'olanzapine et l'aripiprazole sont approuvés à partir de l'âge de 13 ans et la palipéridone à partir de l'âge de 12 ans.

Pour le traitement du trouble bipolaire (phases maniaque ou mixte), la rispéridone, la quétiapine et l'aripiprazole sont approuvés en monothérapie à partir de l'âge de 10 ans, l'olanzapine seulement à partir de 13 ans. L'aripiprazole est approuvé également pour la phase de maintien à partir de l'âge de 10 ans.

Pour le traitement de l'agressivité et de l'irritabilité associées au trouble du spectre de l'autisme, la rispéridone et l'aripiprazole sont approuvés à partir de l'âge de 5 et 6 ans respectivement (De Hert, Dobbelaere et al., 2011, FDA-Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance and Drug Utilisation 2015-, Di Pietro Nina & Illes Judy. 2015, Chap. 2, p.14).

Dans certains pays de l'Union Européenne, la clozapine est approuvée par l'Agence de médecine européenne (European Medicine Agency) pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de plus que 16 ans n'ayant pas répondu ou qui sont intolérants aux autres antipsychotiques. L'aripiprazole est approuvé pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents de 15 ans et plus et du trouble bipolaire à partir de l'âge de 13 ans. La rispéridone est approuvée pour le traitement de la schizophrénie à partir de l'âge de 15 ans, du trouble bipolaire à partir de l'âge de 13 ans, ainsi que de l'agressivité associée avec le trouble de conduite à partir de l'âge de 5 ans. (Di Pietro Nina & Illes Judy. 2015, Chap. 2, p.14 ; Spina & Trifiro 2016, chap. 13, p. 270).

Les ASG sont utilisés majoritairement hors-recommandation officielle (off-label) dans les populations pédiatriques canadienne et américaine pour le traitement d'une large panoplie de troubles mentaux, tel que mentionné mentionnés précédemment, dans la section « efficacité des ASG chez les enfants et les adolescents » (DeHert, Dobbelaere et al., 2011 ; Di Pietro Nina & Illes Judy. 2015, Chap. 2, p.14).

Les effets secondaires métaboliques des ASG

Définition des effets secondaires métaboliques

Les effets métaboliques des ASG se définissent comme étant les changements induits par cette classe de médicaments aux niveaux du tissu adipeux et de l'appétit (gain pondéral, obésité abdominale ou centrale), du métabolisme du glucose (hyperglycémie, résistance à l'insuline, DM, acidocétose diabétique) et des lipides (dyslipidémie incluant hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, l'abaissement du HDL et l'augmentation des LDL).

Ces changements métaboliques peuvent engendrer d'effets secondaires cardio-métaboliques ou cardiovasculaires, tels l'hypertension artérielle, les maladies athéro-sclérotiques, le syndrome métabolique et, dans de très rares cas, une mort cardiaque soudaine (DeHeart, Detraux et al. 2012 ; Correll, Lencz, Malhotra, 2011; Coccurello et al., 2010).

Gain pondéral et obésité

Définitions

Chez les enfants et les adolescents, l'embonpoint se définit par un indice de masse corporelle ajusté pour l'âge et le sexe (IMC-z) se situant entre les 85^e and 95^e percentiles et l'obésité par un IMC-z égal ou supérieur au 95^e percentile (Ogden et al., 2002), ou une circonférence abdominale égale ou supérieure au 90^e percentile (Correll et Carlson 2006).

Pour obtenir l'IMC-z, on calcule l'indice de masse corporelle (IMC) en divisant le poids (en kg) par la taille au carré (m²). Ensuite, l'IMC est standardisé pour le sexe et l'âge selon les courbes

de croissance de la CDC (Centers for Disease Control; www.cdc.gov/growthcharts) afin d'obtenir l'IMC-z qui peut être trouvé rapidement en utilisant un logiciel de calcul sur le Web ([http:// www.bcm.edu/cnrc-apps/bodycomp/bmiz2.html](http://www.bcm.edu/cnrc-apps/bodycomp/bmiz2.html)). L'IMC-z permet la comparaison de l'IMC d'un enfant à ceux du même âge et sexe (Correll et Carlson 2006).

Une prise de poids secondaire à un médicament psychotrope est considérée cliniquement significative lorsque à court terme, soit durant les 3 premiers mois de traitement, le poids gagné est égal ou supérieur à 5-7 % du poids de départ ou, à long terme, s'il y a une augmentation d'au moins 0.5 de l'IMC-z de départ (Correll et Carlson 2006, Correll 2008). Le choix de ce seuil fut motivé par le fait que la croissance n'influence pas significativement le poids durant cette brève période de temps et parce qu'il démontrait une bonne consistance avec les recommandations concernant la prise de poids sous psychotropes chez les adultes. (ADA Consensus Development Conference, 2004; Correll et Carlson 2006).

La transition dans la catégorie d'embonpoint ou « à risque » signifie une augmentation durant le traitement pharmacologique de l'IMC-z se situant entre les 85^e and 95^e percentiles, qui s'accompagne d'au moins une des complications suivantes reliées à l'obésité : hypertension artérielle (tension artérielle plus grande ou égale à 90^e percentile), dyslipidémie, hyperglycémie, résistance à l'insuline, problèmes orthopédiques, problèmes de sommeil, problèmes urinaires (Correll et Carlson 2006).

Mécanismes physiopathologiques potentiels du gain pondéral

Les mécanismes pharmacologiques et physiologiques des ASG, sous-jacents au gain pondéral, sont complexes (Coccurello et al., 2010; Correll, Lents et Malhotra 2011), impliquant des interactions entre l'antipsychotique, l'environnement et les gènes, qui se traduisent en modifications de l'équilibre entre les peptides et les hormones qui régulent l'apport alimentaire et l'homéostasie énergétique via des processus orexigènes (anaboliques) ou anorexigènes (cataboliques) (Kloet et al., 2010; Coccurello et al., 2010; Correll, Lents et Malhotra 2011).

Ils peuvent être regroupés en trois catégories, soit en effets neuro-hormonaux ou neuroendocriniens influençant le comportement alimentaire, effets sur les neurotransmetteurs et leurs récepteurs et effets génétiques.

Effets neuro-hormonaux ou neuroendocriniens influençant le comportement alimentaire

L'embonpoint, l'obésité ou l'adiposité centrale ou périphérique induites par les ASG peuvent être le résultat d'un apport énergétique excessif (hyperphagie) et/ou d'une thermogénèse déficitaire, ainsi que d'une perturbation du métabolisme des adipocytes.

Les ASG augmentent l'appétit et retardent ou diminuent la sensation de satiété (Coccurello et al., 2010; Correll, Lents et Malhotra 2011). Ils peuvent également contribuer à réduire la dépense calorique via une diminution de l'activité physique (Arjona et al., 2004), secondaire à leurs propriétés sédatives (Lublin et al., 2005; Stip et al., 2012). Les études n'ont pas démontré de façon concluante que les ASG produiraient des changements au niveau de la composition des repas (Correll, Lents et Malhotra 2011).

Les ASG influencent les hormones périphériques impliqués dans la régulation de l'appétit et de l'homéostasie énergétique comme la leptine, l'insuline, la ghreline et l'adiponectine (Coccurello et al., 2010).

La leptine, une hormone-peptide produite par les adipocytes sous-cutanés, a une action anorexigène. Les ASG augmentent le taux de leptine. Le taux plasmatique de leptine est corrélé positivement à la masse grasseuse. L'obésité secondaire aux ASG est accompagnée d'une augmentation du taux plasmatique de leptine. De plus, une corrélation positive fut démontrée entre l'hyperleptinémie et l'hyperinsulinisme en lien avec le traitement par ASG (McIntyre et al., 2003; Coccurello et al., 2010).

Les ASG stimulent également la sécrétion d'insuline, une hormone à activité anabolique,

augmentant l'adipogenèse. De cette façon, les ASG peuvent induire une sécrétion excessive de leptine par le tissu adipeux, surtout post apparition de la résistance à l'insuline, menant à une résistance à la leptine qui, en retour, diminue la capacité des cellules du pancréas à réduire la sécrétion d'insuline (Coccurello et al., 2010).

La ghreline, sécrétée par l'intestin, a un effet orexigène stimulant l'appétit et l'accumulation de graisse. Le taux de ghreline diminue tôt durant le traitement par ASG et augmente après une exposition chronique aux ASG, avec une corrélation négative entre la prise pondérale et le taux plasmatique de ghreline (Sentissi et al., 2008; Correll et Malhotra 2004; Correll, Lents et Malhotra 2011; Coccurello et al., 2010).

Dans une étude menée chez des patients souffrant de schizophrénie, le traitement sur 16 semaines avec l'olanzapine fut associé avec une diminution des symptômes positifs, un gain pondéral, une augmentation de la circonférence abdominale, une réduction de la concentration plasmatique de la ghreline, ainsi qu'une augmentation de la concentration plasmatique de la leptine, de l'insuline et des TG. Comparés aux sujets contrôles sains, les patients traités avec l'olanzapine ont connu une activation similaire de l'activité neuronale reliée aux stimuli alimentaires au niveau de l'aire pré-motrice, du cortex somato-sensitif et des gyri fusiformes et une activation plus marquée de la sensibilité aux stimuli alimentaires au niveau de l'amygdale, du cortex insulaire et du cervelet. Ces changements de l'activité neuronale furent corrélés avec des changements cognitifs négatifs au niveau du contrôle de l'appétit et au niveau de métabolites impliqués dans la régulation de l'appétit (Stip, Lungu et al., 2012).

L'adiponectine est une hormone sécrétée par les adipocytes matures. Son taux plasmatique est inversement corrélé à l'obésité. Les ASG abaissent le taux plasmatique d'adiponectine.

Un faible taux d'adiponectine fut relié à une diminution de la sensibilité à l'insuline ainsi qu'à la résistance à l'insuline. Par conséquent, l'adiponectine est considérée un marqueur sentinelle qui nous renseigne sur les changements précurseurs du syndrome métabolique. (Richards et al., 2006; Coccurell et al., 2010).

Effets sur les neurotransmetteurs et leurs récepteurs

Tel que définit précédemment, les ASG ont comme principal mécanisme d'action commun l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques. Toutefois, comme classe ils sont très diverses et ils exercent une action sur d'autres récepteurs (sérotoninergiques, glutamatergiques, histaminiques, α -adrénergiques, muscariniques) avec une affinité variable (Nasrallah 2008; Devlin et al., 2015).

L'action antagoniste des ASG sur les récepteurs histaminiques H_1 , sérotoninergiques 5-HT et dopaminergiques D fut impliquée dans le gain pondéral secondaire aux ASG (Nasrallah 2008; Correll, Lents et Malhotra 2011; DeHert et al., 2012).

L'histamine, sécrétée par les neurones du corps tubero-mammillaire de l'hypothalamus postérieur qui projettent dans plusieurs régions cérébrales, exerce son action anorexigène et thermorégulatrice via le récepteurs H_1 . Plusieurs ASG bloquent les récepteurs H_1 , menant à une augmentation de l'apport alimentaire (Kim et al., 2007; Correll, Lents et Malhotra 2011).

De plus, des études ont démontré une forte corrélation positive entre l'affinité pour les récepteurs H_1 des antipsychotiques et l'obésité ((Watterling et al., 2001; Coccorello et al., 2010). Le degré d'antagonisme des récepteurs H_1 d'un antipsychotique est le meilleur prédicteur de la magnitude du gain pondéral (Kroeze et al., 2003; Kim et al., 2007; De Heart et al., 2012). La clozapine et l'olanzapine ont une grande affinité pour les récepteurs H_1 , tandis que l'aripiprazole et la ziprasidone ont une affinité faible. (Silvestre et Prous 2005 ; Starrenburg et al., 2009).

Des études animales ont mis en évidence l'interaction fonctionnelle entre la leptine et les neurones histaminiques dans la régulation de l'homéostasie énergétique. La transmission histaminique est impliquée dans la modulation de la signalisation de la leptine dans le cerveau (Coccorello et al., 2010).

La sérotonine et ses récepteurs 5HT_{2a} et 5-HT_{2c} joue un rôle important dans la régulation du

comportement alimentaire et de la signalisation de la satiété. Les neurones sérotoninergiques projettent dans les neurones pro-opio-mélanocortine (POMC) à fonction anorexigène de l'hypothalamus, travaillant de concert avec la leptine pour diminuer l'appétit (Davoodi et al., 2009; Correll, Lents et Malhotra, 2011). Comme la plupart des ASG (surtout la clozapine et l'olanzapine) sont des puissants antagonistes des récepteurs 5-HT_{2c}, le blocage de ces récepteurs joue un rôle important dans la prise de poids induite par les ASG. Le signal de satiété, serait retardé (Coccurello et al., 2010).

Par ailleurs, l'agonisme partiel des récepteurs 5HT_{1a} (aripiprazole, ziprazidone) pourrait contrebalancer l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2c} expliquant, en partie, la plus faible propension de ces ASG au gain pondéral (De Heart et al., 2012).

Un autre mécanisme par lequel les ASG peuvent induire une prise pondérale est via l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D₂ et D₃. Le blocage des récepteurs D₂ a un effet important sur le comportement alimentaire. De plus, il pourrait y avoir un effet synergique entre le blocage de récepteurs D₂ et ceux 5-HT_{2a} et 5-HT_{2c}. Cette synergie peut jouer un rôle clé dans le déclenchement de la cascade d'évènements orexigènes lors d'un traitement par ASG (Khan et al., 2008; De Heart et al., 2012).

Effets génétiques

Le gain pondéral est associée avec une variabilité individuelle importante et des facteurs génétiques jouent un rôle important estimé, dans des études de jumeaux et familiales, à environ 60-80% (Gebhardt et al., 2010; Spina & Trifiro, 2016, p. 132).

Parmi les facteurs génétiques reliés à la prise de poids induite par les ASG, des études récentes ont identifié plusieurs polymorphismes génétiques pour des gènes liés au contrôle central de l'apport alimentaire et à l'obésité. C'est le cas du gène codant pour le récepteur 4 de la mélanocortine (melanocortin-4-receptor, MC4R) exprimé par les neurones du noyau arqué hypothalamique. L'activation de ce gène diminue l'apport alimentaire et augmente la dépense énergétique (Fani et al., 2014). D'autres polymorphismes furent identifiés pour le récepteur

5HT_{2c} (HTR_{2C}) et pour le gène codant pour la leptine (LEP) (Kao et al., 2013; Shams et al., 2014; Brandl et al., 2014; Pramyothin et al., 2015; Spina & Trifiro, 2016, p. 132).

L'association pharmacogénétique le plus souvent répliquée jusqu'à présent est celle pour le récepteur 5HT_{2c}, gène responsable de l'effet anorexigène de la sérotonine sur les noyaux hypothalamiques. Les porteurs de l'allèle mineur T du polymorphisme du promoteur -759C/T semblent être protégés contre une prise de poids importante sous antipsychotique (Sicard et al., 2010; Brandl et al., 2014; Spina et Trifiro, 2016, p. 132).

Métabolisme du glucose

Définitions

La glycémie (taux de glucose dans le sang) est considérée dans les limites de la normale, lorsque son taux sanguin, mesuré à jeun, prend des valeurs moindres que 5.6 mmol/l (ADA, 2007).

L'hyperglycémie ou l'intolérance au glucose comprend des valeurs de la glycémie à jeun se situant entre 5.6 mmol/L et 6.9 mmol/l (ADA, 2007).

Le diabète mellitus représente un group de maladies métaboliques caractérisées par l'hyperglycémie résultant des défauts au niveau la sécrétion de l'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux. Le diabète de type II (DM) est le résultat d'une combinaison entre la résistance à l'action de l'insuline et d'une sécrétion d'insuline compensatoire inadéquate (ADA, 2007). Il se définit par une glycémie à jeun égale ou plus grande que 7.0 mmol/l (ADA, 2007) ou d'une glycémie égale ou plus grande que 11.1 mmol/l après un test de tolérance au glucose (suite à l'administration orale de 75g de glucose) ou d'une glycémie aléatoire égale ou plus grande que 11.1 mmol/l et de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids, polyphagie, vision embrouillée) (ADA, 2007).

La résistance à l'insuline est estimée à l'aide du HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Index) qui se calcule selon la formule : [insulin (μUI/ml) x glucose (mg/dl)]/405 (Matthews et al., 1985). La valeur seuil de 2,28 définira une résistance à l'insuline (Tresaco et al., 2005).

Mécanismes physiopathologiques potentiels de la perturbation du métabolisme des glucides

Les ASG perturbent le métabolisme du glucose en induisant une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline, une altération de la sécrétion d'insuline et l'apparition du DM. Le traitement à long terme avec un ASG est associé avec une augmentation de la sécrétion d'insuline. (Coccurello et al., 2010).

Les facteurs de risque biologiques et comportementaux du DM sont bien identifiés, les plus importants étant l'obésité - surtout celle centrale - (risque relatif de 4.1 - 17.5) (Qin et al., 2010) et l'inactivité physique (risque relatif 1.12 - 2.18) (Hartemink et al., 2006; Alberti et al., 2007; Qin et al., 2010; Deheart et al., 2012). Dans la section précédente, plusieurs mécanismes contributifs au développement de l'obésité induite par les ASG ont été décrits, incluant l'antagonisme des récepteurs H₁, 5HT_{2a} et 5-HT_{2c}, D₂, D₃ et la stimulation de la sécrétion d'insuline (Coccurello et al., 2010; Correll, Lents et Malhotra, 2011; De Heart et al., 2012).

Mise à part la résistance à l'insuline secondaire à l'obésité, les ASG perturbent l'homéostasie du glucose à travers des effets périphériques sur les tissus adipeux, musculaire et hépatique, ainsi que par l'entremise du circuit hypothalamo-hépatique (Teff et al., 2013; Ballon et al., 2014; Pramyothin et al., 2015). Une hyper-insulinémie postprandiale (olanzapine) et une résistance à l'insuline (olanzapine, aripiprazole) ont été rapportées indépendamment de l'augmentation du poids chez des patients traités avec olanzapine et aripiprazole (Teff et al., 2013).

Le système nerveux parasympathique, via la transmission cholinergique, régule la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancréas. Les récepteurs muscariniques M₂ et M₃ sont très répandus aux niveaux des cellules β pancréatiques, la sécrétion cholinergique-dépendante de l'insuline étant sous le contrôle du récepteur M₃. Le DM apparaît lorsque les cellules β pancréatiques ne parviennent plus à sécréter adéquatement de l'insuline en réponse au glucose.

Les ASG perturbent le métabolisme du glucose par l'entremise des récepteurs M₂ et M₃. Une affinité élevée pour le récepteur M₃ (clozapine, olanzapine) semble le meilleur prédicteur de la propension d'un antipsychotique à perturber le métabolisme des glucides et induire un DM (Silvestre & Prous, 2005; Coccarello et al., 2010).

Un autre mécanisme de la dys-régulation de l'homéostasie du glucose par les ASG serait celui d'agonisme partiel des récepteurs 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c} et D₂R_s, présents au niveau des cellules β du pancréas (Teff et al., 2013; Pramyothin et al., 2015). Cela expliquerait, du moins partiellement, la résistance à l'insuline rapportée avec l'aripiprazole (Teff et al., 2013; Pramyothin et al., 2015).

En périphérie, les ASG inhibent le transporteur du glucose (GLUT) qui facilite l'entrée du glucose sanguin dans les cellules. Le blocage de ce transporteur, empêche l'entrée du glucose dans les cellules, surtout au niveau des cellules hépatiques et musculaires menant à l'hyperglycémie (Starrenburg et al., 2009).

La perturbation du fonctionnement des cellules β du pancréas, décrite pour la clozapine et l'olanzapine, semble également impliquée dans le développement de l'acidocétose diabétique chez les patients traités avec ces ASG (Coccarello et al., 2010).

Métabolisme des lipides

Définitions

Les lipides sanguins, mesurés par le bilan sanguin lipidique, regroupent le cholestérol total (CT), les lipoprotéines à haute densité (HDL pour high density lipoproteins), les lipoprotéines à faible densité (LDL pour low density lipoproteins) et les triglycérides (TG).

La dyslipidémie se définit par un bilan lipidique perturbé, avec des taux sanguins qui s'écartent des valeurs seuil considérées normales pour l'âge et le sexe, proposées par le National Cholesterol Education Program pour les enfants et les adolescents (NCEP 1992).

Dans la population pédiatrique, des valeurs de références seuil, selon l'âge [(0 à 9) ans et (10 à 19 ans)] pour le bilan lipidique à jeun, ont été recommandées par le National Cholesterol Education Program (NCEP 1992, Cook et al., 2003).

Les composantes majeures du syndrome métabolique incluent l'obésité centrale, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'intolérance au glucose ou la résistance à l'insuline (DeHert, Detraux et al. 2012; Devlin et al., 2015).

Les valeurs seuil définis chez les enfants et les adolescents sont : la circonférence abdominale plus grande ou égale au 90^e percentile pour l'âge et le sexe, la pression artérielle systolique ou diastolique plus grande ou égale au 90^e percentile pour l'âge/sexe/taille, la glycémie à jeun plus grande ou égale à 5.6 mmol/l, le taux sanguin de TG plus grande ou égal à 1.24 mmol/l et le taux de HDL plus petit ou égal à 1.03 mmol/l. Au moins trois de ces valeurs seuil (critères diagnostiques) sur cinq sont requises pour poser le diagnostic de syndrome métabolique (Devlin et al., 2015).

Les mécanismes physiopathologiques de la dyslipidémie

Les effets dyslipidémiques des ASG incluent l'hypertriglycémie, l'abaissement des HDL, l'augmentation des LDL et du cholestérol non-HDL.

Les effets des ASG semblent plus prononcés sur les TG que sur les autres lipides, du moins pour l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine (Correll 2009; Correll, Lencz, et Malhotra 2011; Dehert et al., 2012).

Les mécanismes physiopathologiques de la dyslipidémie secondaire aux ASG ne sont que partiellement élucidés. Tel que décrit dans les sections précédentes, les ASG augmentent l'adipogenèse et le risque d'obésité à travers plusieurs mécanismes d'action.

Il est actuellement bien établi que l'obésité augmente le risque de maladie cardiovasculaire en augmentant la glycémie, l'insuline plasmatique, les TG, les LDL et en diminuant le HDL (Rojo et al., 2015). La dyslipidémie fut corrélée à l'obésité viscérale. Un taux élevé de TG, doublé d'un taux de cholestérol HDL abaissé, est associé avec une résistance à l'insuline et un risque accru de maladies cardiovasculaires (Birkenaes et al., 2008). La dys-régulation du métabolisme lipidique est critique dans le développement du syndrome métabolique (Oh et al., 2011).

Les ASG (particulièrement la clozapine et l'olanzapine) peuvent perturber le métabolisme lipidique indépendamment de l'obésité, en affectant négativement la lipogenèse périphérique (Birkenaes et al., 2008). Ils produisent des changements au niveau de la différenciation des marqueurs des adipocytes. Ils augmentent la régulation des SREBPs (Sterol Regulatory Element Binding Protein) (au niveau des cellules hépatiques et des adipocytes) stimulant la biosynthèse et l'accumulation des lipides dans le foie et le tissu adipeux (Rojo et al., 2015).

Récemment, on a mis en évidence que la clozapine et l'olanzapine activent l'expression des SREBPs dans les cellules hépatiques et les adipocytes. Les SREBPs sont des facteurs de régulation majeurs de la transcription des gènes impliqués dans la biosynthèse du cholestérol et des lipides, qui lorsque activés par les ASG, stimulent l'expression des gènes responsables de la lipogenèse et de la synthèse du cholestérol amenant une accumulation hépatique de lipides (Oh et al., 2011).

La clozapine inhibe également l'activité de la lipoprotéine-lipase (LPL), une protéine impliquée dans l'hydrolyse des TG et dans le transport des acides gras libres. Elle est responsable de l'hydrolyse des TG au niveau hépatique et du tissu adipeux. La stéatose hépatique est le facteur de risque de syndrome métabolique le plus prévalent retrouvée chez les patients traités par ASG, surtout lorsqu'ils sont traités pour la première fois avec un antipsychotique (Rojo et al., 2015).

Une autre action des ASG est celle d'inhiber l'activité de l'AMP-kinase, une protéine critique dans la régulation du métabolisme énergétique hépatique stimulant ainsi la lipogenèse et diminuant l'oxydation des acides gras (Oh et al., 2011).

Enfin, les ASG diminuent également la transcription des récepteurs de l'activation des peroxisomes (Peroxisomes Proliferator-Activated Receptors - PPARs) (Nasrallah et al., 2008; Oh et al., 2011; DeHeart et al., 2012) via l'activité de l'AMP-kinase. Les PPARs sont une classe de facteurs régulateurs de la transcription dans le métabolisme des lipides et des glucides. Les PPARs influencent le métabolisme intracellulaire des lipides et des carbohydrates à travers le contrôle direct de la transcription des gènes impliqués dans la voie α -oxydative des peroxysomes et des mitochondries. Cela engendre une perturbation de l'entrée cellulaire des acides gras et du catabolisme des TG (Lefebvre et al., 2006; Arulmozhi et al., 2006).

Facteurs prédictifs de l'apparition des effets secondaires métaboliques

Les facteurs prédictifs significatifs des effets secondaires métaboliques des ASG sont des facteurs liés au traitement [le type d'ASG, la dose d'antipsychotique, une longue durée de traitement, l'utilisation d'une poly-thérapie antipsychotique (surtout la combinaison d'antipsychotiques)], des facteurs liés au patient (le jeune âge, un IMC de départ $< 25\text{kg/m}^2$, des antécédents familiaux d'obésité, l'ethnie), des facteurs liés à la maladie/trouble psychiatrique, le premier épisode de maladie ou l'absence d'exposition préalable à un antipsychotique, les autres médicaments associés aux antipsychotiques et l'usage de cannabis (McIntyre et al., 2008; Mayaan et Corell 2011; Corell et al., 2011; DeHert et al., 2012; Rubin et al., 2015; Pramyothin et al., 2015). Dans la littérature, l'influence des ces facteurs sur les paramètres métaboliques est encore sujette à des controverses, étant donné d'importantes différences retrouvées au niveau méthodologique des études, ainsi que l'hétérogénéité des populations étudiées (McIntyre et al., 2008; Mayaan et Corell 2011; Corell et al., 2011; Rubin et al., 2015).

Les APG versus les ASG

Globalement, le risque d'effets métaboliques tant chez les jeunes que chez les adultes, dans les deux classes d'antipsychotiques demeure très hétérogène (Mayan et Correll 2011). Parmi les APG, les neuroleptiques à faible 'puissance' antipsychotique, tels la chlorpromazine et la thioridazine, ont les effets métaboliques les plus prononcés et ceux à haute 'puissance' antipsychotique, tel l'halopéridol, ont les effets métaboliques les moins prononcés (DeHert et al., 2012).

Lorsque comparés aux APG, les ASG ont significativement moins d'effets secondaires neuro-moteurs mais ils ont généralement davantage d'effets métaboliques et cardio-métaboliques (incluant la prise de poids, l'obésité, la dyslipidémie et le DM) tant dans les populations pédiatriques qu'adultes (Alisson et al., 1999; Correll 2008; DeHert, Dobbelaere et al., 2011; Maayan & Correll 2011; DeHert, Detrault et al., 2012; Marinez-Ortega et al., 2013; Galling, Roldan, Rietschel et al., 2016).

Le type d'ASG

Regroupés ensemble selon leur mécanisme d'action principal commun, soit l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, les ASG sont très diverses, exerçant, avec une affinité variable, une action sur d'autres récepteurs (sérotoninergiques, glutamatergiques, histaminiques, α -adrénergiques, muscariniques) (Nasrallah 2008). Conséquemment, leur propension à induire des effets secondaires métaboliques est différente d'un ASG à un autre.

En ce qui a trait au gain pondéral, à l'augmentation de l'IM-z et des lipides, plusieurs méta-analyses et revues de littérature analysant les effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents ont établi une hiérarchie des ASG selon la magnitude des effets secondaires engendrés : olanzapine \geq clozapine > quétiapine \geq rispéridone > aripiprazole \geq ziprasidone (Fraguas et al., 2010; Pringsheim et al., 2011; Mayan et Corell 2011; DeHert, Dobbelaere et al., 2011; DeHert et al., 2012; Marinez-Ortega et al., 2013; Raffin et al., 2014; Stafford et al., 2015).

Une méta-analyse récente évaluant le risque de DM chez les enfants et les adolescents, démontre que les changements au niveau du métabolisme du glucose, secondaires aux ASG, sont les plus importants avec l'olanzapine et la clozapine, suivis de la quétiapine, de l'aripiprazole et en dernier lieu de la rispéridone (Galling et Correll 2015). Toutefois, dans deux études, l'aripiprazole et la ziprasidone furent associés à un risque plus élevé de DM que les autres ASG à l'exception de la clozapine (Bobo et al., 2013; Rubin et al., 2015).

Chez la population adulte, une hiérarchie semblable fut établie pour la prise de poids avec un effet très important pour la clozapine et l'olanzapine, intermédiaire pour la quétiapine, la rispéridone et la palipéridone et faible pour l'aripiprazole, la ziprasidone, l'asenapine, l'amisulpiride et la lurasidone (DeHert et al., 2012).

Concernant la dyslipidémie chez les adultes traités par ASG, le plus haut risque est conféré par l'olanzapine et la clozapine, suivis de la quétiapine et de la rispéridone avec un risque intermédiaire, suivis de l'aripiprazole et de la ziprasidone avec un un risque faible (DeHert et al., 2012).

Dans la population adulte, le risque de développer un syndrome métabolique est élevé avec la clozapine l'olanzapine et la chlorpromazine, intermédiaire avec la quétiapine, faible avec la rispéridone, la palipéridone, l'amisulpiride et léger avec l'aripiprazole et la ziprasidone (DeHert et al., 2012).

Selon une méta-analyse récente, analysant les effets métaboliques secondaires aux ASG chez les enfants et les adolescents à partir des études randomisées-contrôlées avec placebo ainsi que des guides de pratique, le nombre de sujets traités par ASG avant d'avoir une prise de poids cliniquement significative (NNH = Number Needed to Harm) est de 3 pour l'olanzapine, 6 pour la rispéridone, 9 pour la quétiapine, 12 pour l'aripiprazole et 36 pour la ziprasidone (non différent du placebo) (DeHeart et al., 2011).

La dose d'ASG

Des études suggèrent une relation dose-dépendante entre la concentration sérique d'olanzapine, clozapine et possiblement de rispéridone et les effets secondaires métaboliques (Correll 2009; Simon et al., 2009; DeHert et al., 2012). Chez les adultes, une corrélation fut rapportée entre le taux plasmatique d'olanzapine et possiblement de la rispéridone et la prise de poids, mais cette relation demeure à être clarifiée car il n'y avait pas d'association entre la dose quotidienne et les effets métaboliques (Simon et al., 2009). Toutefois, une autre étude utilisant l'olanzapine en doses fixe injectable sur une durée de 6 mois, assurant ainsi une adhérence complète, démontre une courbe claire dose-effet pour la prise de poids (Kane et al., 2010; Correll, Lencz et Malhotra 2011).

Chez les enfants et les adolescents nouvellement exposés à un ASG, une relation positive entre la dose et l'importance de la prise pondérale et de la dyslipidémie fut mise en évidence pour la rispéridone. Pour l'olanzapine, un effet dose-réponse fut démontré seulement pour la glycémie et les lipides sériques (Correll et al., 2009). Dans cette étude, une dose de rispéridone supérieure à 1.5 mg par jour, fut associée significativement à une prise de poids plus importante, à une augmentation du tour de taille, de la masse adipeuse, de l'IMC-z, du CT, du cholestérol non-HDL, des TG et du ratio TG/HDL. Une dose d'olanzapine supérieure à 10 mg par jour fut associée significativement à une augmentation du CT, du cholestérol non-HDL, des LDL et de la glycémie (Correll et al., 2009).

Dans une autre étude pédiatrique, il fut observé que l'effet de la dose de rispéridone sur la prise pondérale semble s'atténuer avec le temps, lorsque le gain pondéral atteint un plateau durant le traitement (Calarge, Ginger et al., 2012).

Dans une étude récente, le risque de DM chez les enfants et les adolescentes ne variait pas selon la dose de départ des antipsychotiques mais augmentait significativement avec la dose cumulative pour tous les ASG, mais plus particulièrement pour la rispéridone (Bobo et al., 2013). Toutefois, une autre étude pédiatrique, n'a pas démontré d'association entre la dose d'ASG et le risque de DM (Nielsen et al., 2014).

La durée du traitement par antipsychotique

En ce qui a trait à la relation entre la prise de poids et la durée du traitement par ASG, les données de la littérature demeurent contradictoires, potentiellement en lien avec des différences aux niveaux méthodologiques et des tailles d'échantillons des études.

Plusieurs études analysant les effets secondaires métaboliques à long terme des ASG (la plupart portant sur la rispéridone) dans la population pédiatrique, démontrent que l'effet d'augmentation du poids s'amenuise à travers le temps, le poids ou l'IMC-z atteignant un plateau autour de 6 mois de traitement avec peu de changements observés à 12 mois et 24 mois (Croonenberghs et al., 2005; Reyes et al., 2006; Fleischhaker et al., 2008; Roy et al., 2010h; Calarge, Ginger et al., 2012). Toutefois, on note un effet d'accumulation au niveau du poids et de l'IMC-z à travers le temps, car les jeunes ne perdent pas le surplus pondéral gagné (Martinez-Ortega et al., 2013).

L'intervalle de temps avant la phase de plateau de la prise pondérale serait dépendant de plusieurs facteurs, les plus importants étant le type d'ASG (plus rapide pour la rispéridone que pour la clozapine et l'olanzapine), (Fleischhaker et al., 2008), le statut préalable du traitement antipsychotique et le poids ou l'IMC-z de départ (Calarge, Ginger et al., 2012).

Le même effet dans le temps sur la prise de poids fut rapporté dans la population adulte par Kinon et al., (2001), dans une étude rétrospective analysant les effets métaboliques sur 3 ans de l'olanzapine, avec un plateau de la prise pondérale apparaissant après 10 mois de traitement, sans gain additionnel de poids jusqu'à 3 ans. Perez-Iglesias et al., (2014), dans une autre étude, chez des jeunes adultes traités pour un premier épisode psychotique avec olanzapine, rispéridone et halopéridol, s'échelonnant sur 3 ans, ont démontré une augmentation rapide du poids durant la première année suivie d'une stabilisation graduelle dans le temps.

Toutefois, une étude prospective récente, chez les enfants et les adolescents traités avec rispéridone ou quétiapine, rapporte un gain pondéral et des changements au niveau de l'homéostasie du glucose qui s'accroissent durant la première année du traitement avec une

incidence élevée à 12 mois de surpoids/obésité (40% pour la rispéridone et 50% pour la quétiapine) et d'hyperglycémie (23.5% pour la rispéridone et 5.9% pour la quétiapine), suggérant que les complications métaboliques semblent s'accroître avec la longueur du traitement (Ronsley et al., 2015). Également, dans la population adulte, d'autres études démontrent une prise pondérale qui se poursuit à travers le temps jusqu'à 3 et 4 ans post début de l'ASG (Haddad et al, 2007; Henderson et al 2000). De plus, une plus longue durée de traitement par ASG et une bonne adhérence au traitement ASG furent corrélées de façon consistante avec le degré de prise de poids (Correll, Lencz et Malhotra, 2011).

Sur une note plus positive, le gain pondéral secondaire à la rispéridone, semble réversible post arrêt du traitement avec une amélioration des paramètres cardio-métaboliques (Lindsay et al., 2004; Calarge et al., 2014).

Le risque de diabète secondaire aux antipsychotiques semble augmenter avec la dose cumulative de l'antipsychotique et la durée du traitement (Bobo et al., 2013; Galling et Correll 2015; Galling, Roldan, Nielsen et al., 2016). Dans l'étude de cohorte de Bobo et al. (2013), analysant rétrospectivement le risque de DM chez des sujets âgés entre 6 et 24 ans nouvellement traités avec des ASG, le risque de DM est demeuré élevé durant un an post arrêt du traitement.

L'exposition préalable aux antipsychotiques

Il est actuellement bien établi que tous les antipsychotiques causent une prise pondérale chez les patients pédiatriques et adultes qui les prennent pour la première fois (Kahn et al., 2008; Tarricone et al., 2010; Alvarez-Jiménez et al., 2008; Strassnig et al., 2007; DeHert et al., 2012). Les patients naïfs d'antipsychotiques ou traités pour la première fois avec un antipsychotique (lors d'un premier épisode de maladie/trouble psychiatrique) sont plus vulnérables à la prise de poids que les patients déjà exposés (Correll, Lencz, Malhotra, 2011), puisque tous les antipsychotiques ont été associés à une prise pondérale significative chez ces patients naïfs d'antipsychotiques (Bak et al., 2014) et que cette prise de poids est plus importante que chez les patients préalablement traités avec un antipsychotique (Patel et al., 2009; Correll, Detraux et al., 2015).

La poly-thérapie antipsychotique

Parmi les caractéristiques reliées au traitement antipsychotique, la combinaison d'antipsychotiques a été associée, chez les enfants et les adolescents, avec un risque plus grand d'embonpoint/obésité, de DM et de dyslipidémie que la monothérapie par ASG (Jerrell et McIntyre 2008; McIntyre et Jerrel 2008).

Les autres médications psychotropes associées au traitement antipsychotique

Dans la population pédiatrique, les effets secondaires sont plus fréquents et plus importants avec la combinaison d'antipsychotiques à d'autres psychotropes, particulièrement lorsqu'elle comprend des antidépresseurs (Hilt et al., 2014; Correll, Lencz et Malhotra 2011). Également, chez les enfants et les adolescents traités avec un ASG, l'utilisation concomitante de deux classes de médicaments (appelée poly-pharmacie) fut associée à une prise pondérale plus importante (Goldstein et al., 2008; Martinez-Ortega et al., 2013). Toutefois, cette relation est compliquée par le type de co-médication utilisée avec l'ASG ainsi que par l'interaction avec la sévérité de la pathologie principale et les comorbidités qui, ensemble, peuvent contribuer à la prise pondérale (Correll, Lencz et Malhotra 2011).

Une revue récente de la littérature, analysant les effets métaboliques des antipsychotiques, des antidépresseurs et des stabilisateurs de l'humeur chez les jeunes et les adultes souffrant de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de dépression, a associé les antidépresseurs (surtout la mirtazapine, la paroxétine et les antidépresseurs tricycliques) et les stabilisateurs de l'humeur (lithium, acide valproïque) à une élévation du risque d'obésité, de dyslipidémie, de DM et de maladies cardiovasculaires (Correll, Detraux et al., 2015). Le gain pondéral est généralement plus modeste avec les antidépresseurs et les stabilisateurs de l'humeur qu'avec les antipsychotiques (McKnight et al., 2012; Correll, Detraux et al., 2015).

Chez les adultes, l'utilisation d'un stabilisateur de l'humeur en combinaison avec un ASG,

résulterait en un gain pondéral supérieur à un traitement avec un ASG seul (Casey et al., 2003; Casey et al., 2009).

La plupart des antidépresseurs, ainsi que le le lithium ne furent pas associés avec une dyslipidémie significative. Cependant, le lithium pouvant causer une dysthyroïdie et une prise de poids, pourrait secondairement, induire des changements lipidiques.

L'acide valproïque fut associé à une diminution du CT et des LDL chez les patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire et ce, malgré son association avec une augmentation du poids, des TG, de la glycémie et de anomalies au niveau de l'insuline (Correll, Detraux et al., 2015).

Dans une étude rétrospective de cohorte chez les enfants et les adolescents traités avec des antipsychotiques (principalement des ASGs), les antidépresseurs et les stabilisateurs de l'humeur ont été associés à un risqué augmenté d'obésité (McIntyre et Jerrell 2008).

Les psychostimulants, utilisés dans la population pédiatrique et adulte pour le traitement des symptômes de TDAH, sont associés à une diminution ou à un ralentissement de la prise de poids. Toutefois, lorsque utilisés en combinaison avec les ASG, ils ne semblent pas réduire à court ou à long terme la prise pondérale secondaire aux ASG (Armenteros et al., 2007; Calarge et al., 2009; Marinez-Ortega et al., 2013).

Le risque de DM attribuable aux antidépresseurs, utilisés en combinaison avec un ASG, n'est pas suffisamment étudié. Certaines études rapportent une association entre la prise d'antidépresseurs et le DM, d'autres non (Correll, Detraux et al., 2015). Cependant une étude rétrospective nationale de cohorte récente, analysant le risque de DM chez des jeunes entre 10 et 18 ans traités avec un ASG sur une période moyenne de 17.2 mois, démontre que, lorsque comparé aux jeunes traités avec seulement un ASG, le risque de développer un DM a été environ 50% plus élevé chez les jeunes traités avec un ASG en combinaison avec un antidépresseur (Rubin et al., 2015).

En ce qui a trait à l'usage de psychostimulants et le risque de DM, il n'y a pas non plus de consensus dans la littérature. Dans une étude, la combinaison d'un psychostimulant avec un ASG ne fut pas associée à un risque de DM significativement différent de celui des jeunes traités avec seulement un ASG (Rubin et al. 2015). Par contre, une autre étude (cohorte rétrospective), analysant le risque de DM chez les jeunes entre 6 et 24 ans, a démontré un risque de DM plus élevé chez les jeunes traités avec une combinaison d'ASG et un psychostimulant que chez ceux traités avec seulement un ASG (Bobo et al., 2013).

Facteurs reliés aux patients : âge, sexe, IMC prétraitement, ethnie, génétique

Il est important de souligner que, malgré un risque différentiel des antipsychotiques à induire des effets métaboliques consistant et bien établi à travers les populations adultes et pédiatriques, la grande variabilité de la prise pondérale individuelle sous un antipsychotique donné, impliquerait une influence des facteurs personnels, familiaux ou génétiques sur la magnitude de l'effet (DeHert et al., 2012).

De plus en plus d'études suggèrent que les enfants et les adolescents traités avec des antipsychotiques (principalement des ASG) seraient plus vulnérables à la prise de poids que les adultes (Maayan et Correll 2011; Martinez-Ortega and al., 2013 DeHert et al., 2012;) et que les jeunes patients seraient plus à risqué d'obésité (DeHert et al., 2012).

Dans ce sens, une étude analysant l'effet de l'âge sur la prise de poids secondaire à l'olanzapine chez 4280 adultes et 179 adolescents sur une période de 6 mois, a rapporté un risque plus marqué de prise de poids, chez les adolescents que chez les adultes avec un gain pondéral moyen de 11.2 kg versus 4.8 kg respectivement et une prise de poids cliniquement significative chez 89 % des sujets adolescents versus 55 % des sujets adultes (Kryzhanovskaya et al., 2012).

Également, une méta-analyse analysant l'efficacité et la sécurité des ASG et des stabilisateurs

de l'humeur chez les jeunes et les adultes avec un trouble bipolaire, a démontré que les enfants et les adolescents ont pris davantage de poids lorsque comparés aux adultes (Correll, Sheridan et Del Bello 2010).

Un plus jeune âge fut également associé à un risque de DM augmenté chez les usagers d'ASG comparés à des sujets contrôle (Galling et Correll 2015).

Toutefois, les facteurs comme le jeune âge et le premier épisode de maladie psychiatrique seraient vraisemblablement reliés à la première exposition à un antipsychotique plutôt qu'à des facteurs développementaux, car un plus jeune âge en soi, ne corrèle pas avec la prise de poids chez les jeunes (Correll et al., 2009; Correll, Lencz et Malhotra 2011). Similairement, Roy et al. (2010), en comparant directement les effets métaboliques des ASG dans une population pédiatrique et adulte, n'ont pas mis en évidence de différences significatives pour la prise de poids entre les jeunes et les adultes après 6 mois de traitement par ASG.

De plus, dans la population pédiatrique, des études rapportent un risque de DB plus élevé chez les adolescents que chez les enfants traités avec des antipsychotiques (McIntyre et Jerrell 2008; Morrato et al., 2010; Nielsen et al., 2014). Également, une méta-analyse récente, portant sur le risque de DM chez les enfants et adolescents exposés à des antipsychotiques, démontre que les jeunes au milieu ou vers la fin de l'adolescence semblent plus à risque de DM, probablement en lien avec une plus longue durée de traitement par antipsychotique ou en lien avec une résistance à l'insuline reliée à la puberté. (Jasik et Lustig 2008; Galling, Roldan, Nielsen, et al., 2016).

Toutefois, lorsqu'on analyse les changements métaboliques - principalement le gain pondéral - à travers les âges, il est important de reconnaître que les enfants et les adolescents ont en général des IMC prétraitement plus faibles que ceux des adultes et que par conséquent, une prise de poids similaire en valeur absolue, représente chez cette population une proportion plus importante de leurs poids corporel et possiblement un fardeau métabolique plus important (Maayan et Correll 2011).

L'influence du sexe des sujets sur le développement des effets secondaires métaboliques lors

d'un traitement par ASG demeure encore controversé dans la littérature (Martinez-Ortega et al., 2013). Chez les enfants et les adolescents, deux études ont démontré une association plus importante entre le sexe féminin, la prise pondérale et la dyslipidémie (Jerrell et McIntyre 2008; McIntyre et Jerrell 2008), alors qu'une autre a démontré une association significative entre une prise de poids plus importante et le sexe masculin pour la rispéridone et le sexe féminin pour l'olanzapine (Saklad et al., 2002). Contrairement à ces trouvailles, une autre étude n'a pas mis en évidence d'association entre le sexe et la prise de poids pour la rispéridone (Martin et al., 2000).

Chez l'adulte, une des études analysant les facteurs associés à la prise de poids à long terme avec la rispéridone, l'olanzapine et la clozapine, a montré une prise pondérale plus importante chez les femmes (Gebhardt et al., 2009).

Chez les jeunes exposés à des antipsychotiques, une augmentation du risque cumulatif de DM fut, non seulement associée à une plus longue durée de traitement antipsychotique, mais également au sexe masculin (Galling, Roldan, Nielsen, et al., 2016). Cela concorde avec une augmentation plus importante du risque de DM retrouvée chez les hommes dans la population adulte (D'Adamo et Caprio 2011; De Hert et al., 2012).

Un IMC de base plus faible ou normal ($IMC < 25\text{kg/m}^2$), fut fréquemment associé à une prise de poids sous ASG plus importante (Correll Lentz, Malhotra 2011; Martinez-Ortega et al., 2013), mais cela pourrait refléter une régression vers la moyenne plutôt qu'un vrai facteur de risque biologique (Allison et al., 2009; Correll, Lentz, Malhotra 2011). Toutefois, la relation entre l'IMC avant le traitement par ASG et la prise de poids demeure complexe. Dans ce sens, Gebhardt et al. (2009), dans une des études dès plus importantes examinant la relation entre le IMC pré-morbide et la prise pondérale sous ASG, ont mis en évidence qu'un IMC de base plus élevé fut prédicteur d'une prise de poids plus importante sous ASG, alors qu'un IMC de départ plus faible fut prédicteur d'une prise de poids plus accélérée sous ASG.

L'influence de l'ethnie/race sur les effets secondaires métaboliques des ASG demeure également à être clarifiée. L'appartenance à une ethnie « non blanche » fut associée à une prise

de poids plus importante sous ASG (Goldstein 2008; De Hert et al., 2012) et à un risque plus important de dys-régulation du métabolisme du glucose (Ananth et al., 2005; Lambert et al., 2005; Ader et al., 2008). Toutefois, dans une étude rétrospective pédiatrique, les sujets afro-américains ont eu un plus faible risque de prise pondérale (McIntyre et Jerrell 2008).

Caractéristiques reliées aux diagnostics/troubles psychiatriques

Une méta-analyse récente analysant le risque de DM chez les jeunes traités avec un ASG, révèle que le risque cumulatif de DM et l'incidence de DM sont de 2.6 fois et 3.0 fois respectivement plus élevés que ceux retrouvés chez les sujets contrôle sains et de 2.1 fois et 1.8 fois respectivement plus élevés, que ceux décrits chez les sujets contrôle psychiatriques (Galling, Roldan, Nielsen et al., 2016). Cette différence atténuée entre le risque de DM des sujets traités par ASG et celui des sujets contrôle psychiatriques, signifie que plusieurs facteurs associés aux troubles psychiatriques sont susceptibles de contribuer au risque d'obésité, de DM et d'anomalies métaboliques tels, des habitudes de vies malsaines, des co-médications, un statut socioéconomique plus faible ainsi que de possibles effets génétiques communs à plusieurs troubles psychiatriques (Correll, Lentz et Malhotra, 2011; Galling et Correll 2015). En accord avec ces données, le risque de DM fut 1.5 à 2.0 fois plus élevé chez les jeunes contrôles psychiatriques (sans traitement antipsychotique) comparé aux jeunes contrôle sains. (Galling, Roldan, Nielsen et al., 2016).

D'ailleurs, un risque augmenté d'obésité (2.8 à 3.5 fois) fut associé avec la psychose non traitée, à la schizophrénie (2.8 à 4.4 fois) ou à la maladie bipolaire (1.2 à 1.5 fois) (Maina et al., 2008; De Hert, Correll, et al., 2011; Correll, Detraux et al, 2015).

La dépression et le trouble bipolaire ont été également associés au développement d'un syndrome métabolique et du DM (Galling et Correll 2015).

De plus, un risque augmenté de DM fut retrouvé chez les jeunes souffrant de trouble bipolaire, de TDAH ou de trouble de conduite traités avec un ASG en combinaison avec un psychostimulant (Bobo et al., 2013).

Implications cliniques des effets métaboliques

Le gain pondéral excessif a plusieurs effets délétères chez les patients suivis en psychiatrie, les plus importants étant l'augmentation de la comorbidité médicale (dyslipidémie, DM, stéatose hépatique, syndrome des ovaires poly-kystiques, hypertension artérielle, apnée du sommeil, ostéo-arthrose), l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et de la mortalité (Owen et al., 2009), ainsi que la stigmatisation, le retrait social et la réduction de l'adhérence au traitement pharmacologique (Correll et Carlson 2006; Daniels 2009; Han, Lawlor, & Kimm 2010).

Le facteur le plus important pour le développement du DM est l'obésité, particulièrement l'obésité centrale (risque relatif entre 4.10 et 17.50) (Qin et al., 2010) combinée à l'inactivité physique (risque relatif entre 1.12 et 2.18) (Hartemink et al., 2006; Alberti et al., 2007; Dehert et al., 2012). Souffrir d'un syndrome métabolique augmente de 5 à 6 fois le risque de développer un DM et de 3 à 6 fois le risque de mortalité par maladie cardiaque coronarienne à l'âge adulte (Bhargava et al., 2003; Grundy et al., 2006; Arango et al., 2008; DeHert et al., 2012).

La relation entre l'embonpoint, l'obésité et les anomalies métaboliques, liées à un pauvre pronostic cardiovasculaire, pourrait être accélérée ou accentuée lorsque le gain pondéral et les perturbations métaboliques surviennent tôt durant le développement (Nathan et Moran 2008). La sévérité des complications médicales de l'obésité pédiatrique est devenue de plus en plus évidente, avec des études longitudinales basées sur de larges populations démontrant que l'épaississement du média intima des artères carotides chez les adultes, un facteur de risque d'infarctus du myocarde, est relié à un taux des LDL (Davis et al., 2001) et à un IMC élevés durant l'enfance (Li et al., 2003). Similairement, un début précoce de DM fut associé à un taux de morbidité et de mortalité élevé (Pinhas-Hamiel et Zeitler 2007; D'Adamo et Caprio 2011; Gallinger, Roldan, Nielsen, et al., 2016).

Par ailleurs, les effets cardio-métaboliques affectent négativement non seulement la santé physique, mais également les fonctions mentales. L'obésité pédiatrique fut associée à une

réduction du volume du cortex orbito-frontal et à des déficits au niveau des fonctions exécutives (Maayan et al., 2011). Le DM, fut associé à son tour, à des changements structuraux de la matière blanche (Yau et al., 2010).

Les effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents

Gain pondéral

Le changement du poids absolu (en kg), qui ne tient pas compte de la croissance, est une mesure valide de la variation pondérale attribuable aux ASG durant environ les 3 premières mois de traitement (Vieweg et al., 2005; Correll et Carlson 2006; Correll 2008). Au delà de 3 mois, il peut surestimer le gain pondéral secondaire aux ASGs dans la population pédiatrique (Correll et Carlson 2006; Correll 2007).

Chez les enfants et les adolescents, l'utilisation de l'IMC-z (tel que définit à la page 9), reflète mieux, que le poids absolu et les percentiles de l'IMC, l'augmentation de la masse adipeuse attribuable au traitement par ASG puisqu'il est calculé en fonction de la croissance et du sexe du sujet (Correll et Carlson 2006; Correll 2008).

Lorsqu'on compare la variation pondérale d'une population pédiatrique à une population adulte, la variation relative du poids s'avère une mesure plus appropriée. Ainsi, on calcule le changement relatif du poids en pourcentage par rapport au niveau prétraitement qui tient compte de cette différence par rapport au changement des valeurs absolues du poids (Cole et al., 2005 ; Correll et Carlson 2006).

Il est important de mentionner que dans la littérature, plusieurs études rapportant les effets métaboliques des ASG n'ont pas inclus l'IMC-z comme variable mesurée, utilisant seulement le changement relatif du poids absolu (Maayan et Correll, 2011).

En général, aucun antipsychotique ne devrait être considéré entièrement neutre pour le gain pondéral, car la proportion de sujets ayant pris un poids cliniquement significatif (>7% du poids prétraitement) est plus grand avec n'importe quel des antipsychotiques qu'avec le placebo. (Citrome et al., 2007; DeHert et al., 2012).

Comparés aux APG, les ASG engendrent chez les enfants et les adolescents, une prise de poids plus importante, soit en moyenne 4.5 kg versus 1.4 kg, tel que démontré par une revue systématique et méta-analyse comparant le traitement par APG versus ASG chez les jeunes traités pour la schizophrénie (Armenteros et al., 2006).

En général, tant chez les jeunes que chez les adultes traités pour une première fois avec un ASG, un gain pondéral cliniquement significatif est observé rapidement, dès les premières semaines (Correll et al., 2009; Hasnain et al., 2012; Correl, Detraux et al., 2015) avec la plus grande prise pondérale ayant lieu durant les premiers mois de traitement, suggérant une trajectoire asymptotique du gain de poids sous ASG (DeHert et al., 2012). Conséquemment, la première année de traitement par ASG demeure une période critique dans le développement des effets métaboliques (Perez-Iglesias et al., 2014; Correll, Detraux et al., 2015).

Plusieurs méta-analyses et revues systématiques analysant les effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents furent publiées depuis 2011 jusqu'à présent, toutes rapportant des effets métaboliques significatifs avec la même hiérarchie selon le type d'ASG utilisé, qui fut présentée dans une section précédente (Correll, Sheridan et Del Bello 2010; Maayan et Correll, 2011; Fraguas et al., 2011; Pringsheim, Lam, Ching et Patten, 2011; DeHert et al., 2011; Cohen et al., 2012; DeHert et al., 2012; Raffin et al., 2014; Stafford et al., 2015; Devlin et al., 2015).

Une revue analysant 34 études comparatives tête à tête et placebo-contrôlées, impliquant 2719 jeunes patients avec troubles bipolaire et psychotique, traités avec olanzapine, clozapine, rispéridone, quétiapine et aripiprazole entre 3 et 12 mois (79.4% des études avec une durée de < 3 mois) rapporte une prise de poids moyenne de 3.8 à 16.2 kg avec l'olanzapine, de 0.9 à 9.5 kg avec la clozapine, de 1.9 à 7.2 kg avec la rispéridone, de 2.3 à 6.1 kg avec la quétiapine et de 0 à 4.4 kg avec l'aripiprazole (Fraguas et al., 2011).

Dans une autre méta-analyse analysant 24 études comparant les changements du poids secondaire aux ASG contre un placebo chez 3048 enfants et adolescents avec des diagnostics divers, la prise de poids moyenne rapportée fut de 3.45 kg (IC 95% 2.93 à 3.97) pour l'olanzapine, de 1.76 kg (IC 95% 1.27 à 2.25) pour la rispéridone, de 1.43 kg (IC 95% 1.17 à 1.69) pour la quétiapine, de 0.79 kg (IC 95%: 0.54 à 1.04), pour l'aripiprazole et de -0.04 kg (IC 95% -0.38 à 0.30), pour la ziprazidone (DeHert, Dobbelaere et al., 2011).

Cohen et al. (2012), dans une méta-analyse Bayésienne, analysant 30 études placebo-contrôlées comptant 3221 enfants et adolescents, portant sur les effets métaboliques secondaires au traitement à court terme par ASG (3-12 semaines), rapporte des résultats similaires, soit une prise de poids moyenne significative par rapport au placebo de 3.99 ± 0.42 kg pour l'olanzapine, 2.38 ± 1.13 kg pour la clozapine, 2.02 ± 0.32 kg pour la rispéridone, 1.74 ± 0.38 kg pour la quétiapine et 0.89 ± 0.32 kg pour l'aripiprazole.

Les études prospectives analysant, comme objectif primaire, les effets métaboliques des ASG en comparant directement différents ASG ou avec un groupe contrôle demeurent rares dans la population pédiatrique. Plus encore, la littérature pédiatrique portant sur les effets métaboliques des ASG compte très peu d'études à long terme, échelonnées sur 12 mois ou plus.

À court terme, Correll et al. (2009) dans une étude prospective naturalistique comparant tête à tête les effets métaboliques de quatre ASG pendant 10.8 semaines, chez 272 enfants et adolescents préalablement naïfs d'antipsychotiques, rapportent un gain de poids moyen significatif de 8.5 kg pour l'olanzapine, 6.1 kg pour la quétiapine, 5.3 kg pour la rispéridone et 4.4 kg pour l'aripiprazole. Dans cette même étude, une prise de poids cliniquement significative (> 7 % du poids prétraitement) fut enregistrée chez 84.4% des sujets sous olanzapine, 55.6 % des sujets sous quétiapine, 64.4 % des sujets sous rispéridone et 58.4 % des sujets sous aripiprazole.

Une incidence d'embonpoint/obésité fut notée chez 22.2 % des sujets traités avec l'olanzapine, chez 36.1 % des sujets traités avec la quétiapine, chez 14.1 % des sujets traités avec la rispéridone et chez 9.8 % des sujets traités avec l'aripiprazole.

À moyen terme, Arango et al. (2014) dans une étude prospective naturalistique comparant directement les effets métaboliques de trois ASG sur une période de 6 mois, chez 279 enfants et adolescents préalablement naïfs d'antipsychotiques, ont démontré une augmentation moyenne significative du poids et de l'IMC-z de 11.5 (IC 95% 8.83 à 14.20) kg et 1.08 avec l'olanzapine, 7.1 (IC 95% 3.46 à 9.06) kg et 0.66 avec la rispéridone, 6.3 (IC 95% 3.46 à 9.06) kg et 0.54 avec la quétiapine respectivement. Une prise de poids cliniquement significative fut enregistrée chez 90 % des sujets traités avec l'olanzapine, 69.1 % des sujets traités avec la rispéridone et chez 72% des sujets traités avec la quétiapine. Le pourcentage de participants considérés à risque « d'effets négatifs sur la santé » a augmenté de façon significative, après les 6 mois de traitement, de 6.8% à 38.1% pour l'olanzapine et de 8.9% à 29.2% pour la rispéridone.

À plus long terme, Ronsley et al. (2015), dans une étude prospective naturalistique comparant directement les effets métaboliques de deux ASG pendant 12 mois, chez 37 enfants et adolescents naïfs d'antipsychotiques, ont démontré une augmentation moyenne significative du poids et de l'IMC-z de 10.8 kg (IC 95% 7.9 à 13.7) et 0.78 (IC 95% 0.45 à 1.11) pour la rispéridone et de 9.7 kg (IC 95% 6.5 à 12.8) et 0.59 (IC 95% 0.23 à 0.95) pour la quétiapine respectivement, avec une incidence élevée d'embonpoint/obésité chez 40% des sujets traités avec la rispéridone et 50% des sujets traités avec la quétiapine.

Fleischhaker et al. (2008), dans une étude prospective chez 33 jeunes âgés entre 9 et 21 ans, hospitalisés et traités avec clozapine, olanzapine et rispéridone sur 45 semaines, ont rapporté un gain pondéral moyen absolu de 16.2 ± 8.8 kg pour l'olanzapine, de 9.5 ± 10.4 kg pour la clozapine et de 7.2 ± 5.3 kg pour la rispéridone ainsi qu'une augmentation moyenne de l'IMC-z de 1.5 ± 1.1 pour l'olanzapine, de 0.7 ± 0.8 pour la clozapine et de 0.3 ± 0.3 pour la rispéridone.

La plupart des études à long terme sur les effets métaboliques dans la population pédiatrique ont été effectuées avec la rispéridone (Calarge et al., 2009, Calarge et al., 2014, Reyes et al., 2006, Reyes et al., 2006). Calarge et al. (2009), rapportent une augmentation moyenne de l'IMC-z de 0.6 après 2.9 ans de traitement par rispéridone, avec 35% des sujets rencontrant au mois un critère de syndrome métabolique. Reyes et al. (2006), dans deux études basées sur la même

cohorte, analysant les effets de la rispéridone sur une période de 3 ans chez 35 enfants et adolescents (6-16 ans) avec une intelligence sous la moyenne, ont rapporté seulement une augmentation modeste du poids durant la première année et une stabilisation durant les deux années suivantes, avec une augmentation de l'IMC de 1.4 kg/m² à 12 mois et de 1.1 kg/m² à 36 mois.

Perez-Iglesias et al. (2014), dans une étude s'échelonnant sur 3 ans, chez des jeunes adultes (âge moyen 27 ans) avec un premier épisode psychotique, étudiant les effets métaboliques de l'olanzapine, de la rispéridone et de l'halopéridol, rapportent une prise de poids moyenne à 3 ans de 12.1 ± 10.7 kg, avec un gain pondéral cliniquement significatif chez 78% des sujets et une incidence d'obésité (IMC >30) augmentée de 4 à 31% des sujets.

Changements au niveau des lipides sanguins

Beaucoup d'études placebo-contrôlées, portant sur les changements métaboliques secondaires aux ASG, ne rapportent pas de données sur la dyslipidémie (De DeHert, Dobbelaere, Sheridan, Cohen et Correll, 2011).

Cohen et al. (2012), dans une méta-analyse Bayésienne, analysant 10 études placebo-contrôlées comptant 1784 enfants et adolescents, portant sur les changements lipidiques secondaires au traitement à court terme par ASG (3-12 semaines), rapporte une augmentation significative du CT par rapport au placebo de 10.77 ± 2.14 mg/dl pour la quétiapine et de 4.46 ± 1.65 mg/dl pour l'olanzapine. Dans la même méta-analyse, l'analyse des changements des TG à partir de 10 études placebo-contrôlées comptant 1655 enfants et adolescents traités avec un ASG jusqu'à 12 semaines, révèle une augmentation significative des TG par rapport au placebo de 20.18 ± 5.26 mg/dl pour l'olanzapine et de 19.5 ± 3.92 mg/dl pour la quétiapine.

Une autre méta-analyse, regroupant les études placebo-contrôlées menées à court terme dans des populations pédiatriques, démontre des résultats similaires, soit une augmentation significative

des TG pour l'olanzapine et la quétiapine par rapport au placebo, plus prononcée avec l'olanzapine et une augmentation significative du CT par rapport au placebo avec la l'olanzapine et la quétiapine (Maayan et Correll 2011).

A court terme, Correll et al. (2009), rapportent une augmentation significative du CT, du cholestérol non-HDL, des TG et du ratio triglycérides/HDL avec l'olanzapine, la quétiapine et des TG avec la rispéridone. Au total, l'incidence de la dyslipidémie fut de 17.1% (28.9 % avec l'olanzapine, 19.4% avec la rispéridone, 8.8% avec la quétiapine et 7.3% avec l'aripiprazole) et celle du syndrome métabolique de 1.6%. La quétiapine fut associée avec le taux le plus élevé d'hyperglycémie et de syndrome métabolique.

À moyen terme, Arango et al. (2014) ont démontré une augmentation moyenne significative du CT de 21.2 (IC 95% 7.9 à 34.4) mg/dl, des LDL de 44.6 (IC 95% 21.2 à 67.8) mg/dl avec l'olanzapine et des TG de 15.6 (IC 95% 1.1 à 30.1) mg/dl avec la rispéridone. La quétiapine n'a pas eu d'impact significatif sur les changements lipidiques à 6 mois.

À plus long terme, Ronsley et al. (2015), ont mis en évidence une augmentation moyenne significative du ratio CT/HDL de 0.48 mmol/L (IC 95% 0.15 à 0.80) pour la quétiapine seulement. Après 12 mois de traitement, l'incidence d'hypercholestérolémie fut de 33% et 50% avec la rispéridone et la quétiapine respectivement, celle de l'augmentation des LDL de 25% et 50% avec la rispéridone et la quétiapine respectivement et l'incidence d'hypertriglycémie de 41.2% et 27.3% avec la rispéridone et la quétiapine respectivement.

Changements au niveau du métabolisme des glucides

À court terme, Cohen et al. (2012) dans une méta-analyse Bayésienne, analysant 10 études placebo-contrôlées comptant 1784 enfants et adolescents, portant sur les changements glycémiques secondaires au traitement par ASG, rapporte une augmentation moyenne significative de la glycémie par rapport au placebo de 3.7 ± 1.36 mg/dl pour la rispéridone et de 2.09 ± 1.36 mg/dl pour l'olanzapine.

Dans une méta-analyse récente évaluant l'impact des ASG sur le métabolisme du glucose chez les jeunes de moins de 24 ans, une augmentation significative de la glycémie à jeun fut mise en évidence pour l'olanzapine (4 mg/dl, IC 95% 1.47 à 6.61). De plus, l'olanzapine et la rispéridone ont été associées à une augmentation significative de l'insuline comparés aux sujets contrôles de $9.2 \mu\text{U/ml}$, (IC 95% -6.56 à 5.58) et de $1.13 \mu\text{U/ml}$ (IC 95% -1.64 à 3.9) respectivement (Galling et Correll., 2015). Le changement de l'insuline a été significativement plus important pour l'olanzapine que pour la rispéridone. Également l'index HOMA-IR, estimant la résistance à l'insuline, a augmenté significativement avec l'olanzapine de 0.91, (IC 95% -2.77 à 4.59) par rapport aux sujets contrôle. Au total, l'incidence d'hyperglycémie lorsque tous les ASG ont été regroupés ensemble, fut de 7.5% (Galling et Correll 2015).

Une autre méta-analyse récente analysant le risque de DM chez les jeunes traités avec un ASG, révèle un risque cumulatif de DM et une incidence de DM de 2.6 fois et 3.0 fois respectivement plus élevés par rapport aux sujets contrôle sains et de 2.1 fois et 1.8 fois respectivement plus élevés, par rapport aux sujets contrôle psychiatriques (Galling, Roldan, Nielsen et al., 2016). De plus, la prévalence du DM fut augmentée de 8 fois chez les utilisateurs d'antipsychotiques par rapport aux contrôles sains et de 1.5 fois par rapport aux contrôles souffrant des troubles psychiatriques (Galling et Correll 2015).

En ce qui a trait aux études prospectives, à court terme, Correll et al. (2009) rapportent une augmentation significative de la glycémie pour l'olanzapine seulement. Au total, 8.6% des sujets ont développé une résistance à l'insuline (17.8% avec l'olanzapine, 8.3% avec la rispéridone, 7.3% avec l'aripiprazole et 2.9% avec la quétiapine).

À moyen terme, Arango et al. (2014) ont démontré une augmentation moyenne significative de la glycémie de 5.0 (IC 95% 0.3 à 9.7) mg/dl pour l'olanzapine et de 3.8 (IC 95% 1.12 à 6.45) g/dl pour la rispéridone. Une augmentation significative de l'insuline et de la résistance à l'insuline fut rapportée avec la rispéridone mais pas avec l'olanzapine ou la quétiapine.

À plus long terme, Ronsley et al. (2015) ont démontré une augmentation moyenne significative de la glycémie de 0.23 mmol/l (IC 95% 0.03 à 0.42) pour la rispéridone. Après 12 mois de traitement par ASG, l'incidence de l'hyperglycémie fut de 23.5% et 5.9% avec la rispéridone et la quétiapine respectivement, et l'incidence de résistance à l'insuline de 7.1% et 11.8% avec la rispéridone et la quétiapine respectivement. Aucun sujet n'a développé de DM.

Tel que mentionné précédemment, le risque de diabète secondaire aux antipsychotiques semble augmenter avec la dose cumulative de l'antipsychotique et la durée du traitement (Bobo et al., 2013, Galling et Correll 2015, Galling, Roldan, Nielsen et al., 2016). Ce risque peut demeurer élevé jusqu'à un an post arrêt du traitement (Bobo et al., 2013).

La poly-thérapie antipsychotique

Définitions

La poly-thérapie antipsychotique, désigne l'utilisation séquentielle (changement d'un ASG à un autre) de deux ASG et/ou d'une combinaison d'ASG.

Fréquence de l'utilisation de la poly-thérapie antipsychotique

En clinique, il est estimé qu'environ 10% à 30% des patients adultes (Kadra et al., 2016) et 10% des patients pédiatriques avec un trouble mental sévère (Toteja and al., 2014) reçoivent une combinaison d'antipsychotiques.

L'utilisation séquentielle de deux antipsychotiques, est présente chez environ 30% des patients pédiatriques ou adultes suivis pour un trouble de la santé mentale (Nyhuis et al., 2010; Linton et al., 2013).

Corrélat de la poly-thérapie antipsychotique

L'efficacité de l'utilisation d'une combinaison d'antipsychotiques par rapport à la monothérapie antipsychotique n'est pas démontrée dans les populations adultes et pédiatriques (Gallego, Nielsen et al., 2012; Jureidini et al., 2013; Toteja and al., 2014). Toutefois, dans certaines situations cliniques, telle la discontinuation et l'inefficacité du premier traitement, la poly-thérapie antipsychotique fut démontrée supérieure à la monothérapie antipsychotique (Correll et al., 2009).

Généralement, en clinique, la combinaison d'antipsychotiques est découragée. Cependant, théoriquement, plusieurs raisons pourraient « justifier » son utilisation, tels le traitement de différents catégories de symptômes (par exemple symptômes cognitifs ou négatifs), ou le traitement de différentes conditions médicales co-morbides (anxiété, dépression, insomnie), ou l'exploitation de mécanismes d'action différents dans l'espoir d'accélérer la réponse au premier antipsychotique (surtout après une réponse insuffisante à la clozapine) ou dans l'espoir de réduire les effets secondaires au premier antipsychotique (Correll et Gallego 2012).

La combinaison d'antipsychotiques fut associée de façon significative à un diagnostic de schizophrénie, à un début précoce, une sévérité et une durée du trouble psychiatrique plus importantes, à l'hospitalisation, à un âge plus jeune, à une résistance plus grande au traitement, à une dose cumulative totale d'antipsychotique plus élevée, au sexe masculin, aux antécédents de violence à l'utilisation d'un APG et de médicaments anticholinergiques (Frederickson, Kane, & Manu 2007; Gallego et al., 2012; Correll et Gallego 2012 Correll).

Les effets métaboliques secondaires à la poly-thérapie antipsychotique

Chez les patients adultes, la combinaison d'antipsychotiques, lorsque comparée à la monothérapie antipsychotique, fut associée à des taux plus élevés de syndrome métabolique (50.0% vs. 34.3% respectivement) et d'augmentation du ratio TG/HDL (50.7% vs. 35.0% respectivement), un marqueur de résistance à l'insuline (Correll, Frederickson, Kane, & Manu 2007). Néanmoins, l'utilisation d'une combinaison d'antipsychotiques ne fut pas indépendamment associée avec la prévalence de ces anomalies métaboliques qui sont reliées à des facteurs de risque démographiques, cliniques et anthropométriques connus (Correll, Frederickson, Kane, & Manu 2007). Dans ce sens, une méta-analyse récente analysant les études randomisées-contrôlées qui comparent la combinaison d'antipsychotiques à la monothérapie antipsychotique chez les adultes souffrant de schizophrénie, ne rapporte pas de d'effets secondaires additionnels par rapport à la monothérapie (Galling, Roldan, Rietschel et al., 2016).

Dans la population adulte, la substitution d'un ASG par un autre avec un profil métabolique plus favorable, peut améliorer le contrôle glycémique et pondéral (Mukundan et al., 2010; Arnoldi et al., 2014). Une perte de poids moyenne non-significative de - 3.21 kg (IC 95% - 9.03 à 2.61), une diminution non-significative de l'IMC de - 0.52 (IC 95% - 1.26 à 0.22), une diminution significative de la glycémie de - 2.53 mg/dl (IC 95% - 2.94 à - 2.11) ainsi qu'une amélioration du profil lipidique furent enregistrées lors de la substitution de l'olanzapine par l'aripiprazole ou par la quétiapine (Mukundan et al., 2010; Arnoldi et al., 2014).

Similairement, la substitution d'un ASG par l'aripiprazole fut associée, 6 mois, plus tard, à un gain pondéral moindre que la continuation de l'ASG précédent (Stroup et al., 2011). De plus, une méta-analyse récente démontre que la substitution d'un antipsychotique par l'amisulpiride, l'aripiprazole ou la ziprasidone pourrait résulter en un changement pondéral neutre (Bak et al., 2014).

Dans la population pédiatrique, les effets métaboliques secondaires à la poly-thérapie antipsychotique n'ont été que très peu étudiés. La majorité des études qui traitent de la poly-thérapie antipsychotique chez les enfants et les adolescents portent sur les profils des prescriptions de la poly-thérapie antipsychotique et la poly-pharmacie pédiatrique.

Deux études rétrospectives, basées sur la même cohorte (Jerrell et McIntyre 2008; McIntyre et Jerrell 2008), qui évaluent les facteurs associés aux effets secondaires à l'utilisation des antipsychotiques (principalement les ASG) chez les enfants et les adolescents naïfs d'antipsychotiques ont rapporté un risque significativement plus élevé de développer de l'embonpoint/obésité, de DM et de dyslipidémie chez les jeunes traités avec une poly-thérapie antipsychotique.

Chez les enfants et les adolescents, la substitution de la rispéridone avec un autre ASG, post traitement à long terme, fut associée à une augmentation variable de l'IMC-z selon la propension du second ASG à induire une prise pondérale (Calarge et al., 2014).

Chapitre 2 : ARTICLE DE RECHERCHE

**Soumis le 22 janvier 2017 à La revue canadienne de psychiatrie
(The Canadian Journal of Psychiatry)**

Title:

Long term metabolic effects in French Canadian children and adolescents treated with second generation antipsychotics in monotherapy or polytherapy: a 24-month comparative retrospective study

Drigissa Ilies, MD¹, Anne-Sophie Huet, MD², Eric Lacourse, PhD³, Geneviève Roy, MSc, MD⁴, Emmanuel Stip, MSc, MD⁵ and Leila Ben Amor, MSc, MD⁶

¹Child and adolescent psychiatrist, Clinical Professor, Department of Psychiatry, CHU Sainte-Justine, University of Montreal, Montreal, Quebec

²Psychiatry Resident, Department of Psychiatry, University of Montreal, Montreal, Quebec

³ Full Professor, Head of Social Statistic's Program, Department of Sociology, University of Montreal, Montreal, Quebec

⁴ Psychiatrist, Clinical Professor, Department of Psychiatry, Hôtel-Dieu de Lévis, Quebec, University of Quebec, Quebec, Quebec

⁵ Psychiatrist, Full Professor, Head of Department of psychiatry, University of Montreal, Montreal, Quebec

⁶Child and adolescent psychiatrist, Associate Professor, Department of Psychiatry, CHU Sainte-Justine, University of Montreal, Montreal, Quebec

Corresponding Author: Leila Ben Amor MD, MSc, Child and adolescent psychiatrist, Associate Professor, Department of Psychiatry, CHU Sainte-Justine, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, H3T 1C5

Phone: 514/345-4931 ext. 3397

Email: leila.ben.amor.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Abstract:

Objective: To compare weight, obesity risk and glucose changes of long-term second generation antipsychotic (SGA) monotherapy versus polytherapy in children and adolescents.

Methods: This is a 24-month retrospective study conducted between November 2005 and June 2013. From 147 antipsychotic-naïve patients selected, (mean age 12.8; 95% CI 9.8 to 15.9), 116 (78.9%) received a SGA monotherapy and 31 (21.1%) a SGA polytherapy for up to 24 months. Height, weight and fasting glucose (FG) were measured at baseline, 1, 3, 6, 12 and 24 months. Linear mixed model analysis was used to compare weight, body mass index z score (BMI z score) and glucose changes between the two SGA treatment groups with the repeated factor the time relative to baseline at 1, 3, 6, 12 and 24 months.

Results: The type of SGA therapy did not have a significant impact on the metabolic changes between the two groups. Overall, after 24 months of SGA treatment, mean weight increased significantly by 12.8 kg (95% CI 10.4 to 15.0), BMI z score by 0.44 (95% CI 0.21 to 0.68), FG levels by 0.29 mmol/L (95% CI 0.11 to 0.47). Incidence of overweight/obese was 22.6%, BMI z score increase over 0.5 was 9.4%, glucose intolerance was 9.4% and type II diabetes mellitus (DM) was 3.1%.

Conclusion: Our study confirms the significant risk of metabolic complications during 24 months SGA treatment, without a significant difference between monotherapy and polytherapy use.

Clinical implications:

This study confirms the significant risk of metabolic effects of SGA in children and adolescent population.

Long term SGA treatment has significant metabolic effects in children and adolescents regardless of the use of SGA in monotherapy or polytherapy.

Monitoring of the metabolic effects in children and adolescents should start at the beginning of the SGA treatment and be continued.

Limitations

The main limitation of our study is the small sample size, particularly in the SGA polytherapy group, due to inconsistent metabolic monitoring in clinical setting, which could have influenced the statistical power of our results.

The population who received the SGA polytherapy includes the subjects who have concomitant use of two SGAs and those who switched from an SGA to another which limits the conclusions of our study for the difference between these two modalities of polytherapy.

Abbreviations

APP	Antipsychotic Polypharmacy
ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
DM	Type II Diabetes Mellitus
BMI	Body Mass Index
FG	Fasting Glucose
SGA	Second Generation Antipsychotic

Introduction

During the last decade, increasing use of SGAs for diverse mental health disorders in children and adolescents has been widely reported in international studies (Alessi-Severini, Biscontri, Collins, Sareen, & Enns, 2012; Karanges, Stephenson, & McGregor, 2014; Olfson, King, & Schoenbaum, 2015; Zito et al., 2008). Canadian studies show an increase of 3- to 18-fold in the number of SGA prescriptions, which is disproportionally seen in adolescent boys but also in girls and younger children (Alessi-Severini et al., 2012; Ronsley et al., 2013). This increase in prevalence is due to an increased frequency and a longer duration of use (Patten, Waheed, & Bresee, 2012).

Multiple studies have demonstrated adverse metabolic effects of SGAs in children and adolescents, as well as in adult population (Roy et al., 2010) with increasing evidence suggesting a greater orexigenic effect of SGAs in youth than in adults (De Hert, Detraux, van Winkel, Yu, & Correll, 2012; Martinez-Ortega et al., 2013; Sengupta et al., 2005).

In clinical setting, switching or combining SGAs is frequent. A Canadian study reported 31% of antipsychotic switches per year of therapy in youth (Linton, Barr, Honer, & Procyshyn, 2013), similar to results of a U.S. adult study (29.5%) (Nyhuis, Faries, Ascher-Svanum, Stauffer, & Kinon, 2010). In a recent systematic review, the average prevalence of APP, defined as two or more antipsychotics, among antipsychotic-treated youths was 9.6% (5.9% and 12.0% among child and adolescent studies respectively) with 77.9% antipsychotics being SGAs (Toteja et al., 2014).

This observation is source of considerable concern because of increased adverse effects of APP reported both in youth (Jerrell & McIntyre, 2008) and adult (Gallego, Nielsen, De Hert, Kane, & Correll, 2012) populations as compared to the antipsychotic monotherapy and lack of established efficacy of APP in the pediatric as well as adult studies (Gallego et al., 2012; Jureidini, Tonkin, & Jureidini, 2013; Toteja et al., 2014). Moreover, higher rates of metabolic

syndrome and insulin resistance have been reported in adult patients receiving APP compared with those receiving monotherapy (Correll, Frederickson, Kane, & Manu, 2007).

In pediatric populations, the metabolic side effects of SGA in polytherapy (switch or combination of SGAs) received little attention and no previous study directly studied the comparison between the metabolic complications of SGA polytherapy versus monotherapy.

The aim of this study is to compare the metabolic effects of SGA monotherapy with those of SGA polytherapy in antipsychotic-naïve children and adolescents in the ‘real life’ clinical setting. We hypothesize that the risk of metabolic complications will be different in the SGA polytherapy group than in the SGA monotherapy group.

Methods

Study design

The medical charts from patients followed in the inpatient and outpatient child, adolescent psychiatric “Second-Generation Antipsychotic Monitoring Program” at Hôtel-Dieu de Lévis Hospital (Quebec, Canada) between November 2005 and June 2013 were retrospectively reviewed. This program was started in 2005 to monitor the occurrence of metabolic effects in patients using SGA treatment for the first time. All study procedures were reviewed and approved by the local ethics and research committee (CER-1213-018). Patients were not required to give informed consent given this was a retrospective study using data recorded in the medical charts.

Subjects

The inclusion criteria for the study subjects were the following: age under 18 years, no previous history of antipsychotic treatment; having received treatment with an SGA for at least one month during the study. The exclusion criteria included, pre-existing dyslipidemia, diabetes or any treatment for metabolic conditions before starting the SGA.

Data collection

For each patient, we collected the following data: age, sex, psychiatric diagnoses, SGA treatment (total dose/24h, duration of use), other medications (total dose/24h, duration of use), height, weight and biochemical assessments (fasting blood glucose; FBG). The height, weight and blood samples were collected at baseline, 1, 3, 6, 12 and 24 months by a clinical nurse who did the follow up with the patient, the family and the child psychiatrist.

Diagnoses were made by a child psychiatrist in accordance with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM IV-TR) criteria. Clinical data was collected from the chart notes. The main diagnosis was considered the one for which the

SGA was prescribed. Other diagnoses were listed as co-morbid disorders. In many cases, more than one main diagnosis was recorded because SGAs were used to treat symptoms common to many diagnostics, such as disruptive behaviour.

The other medications associated with SGA were grouped in four categories: psychostimulants (amphetamine-based, methylphenidate-based), atomoxetine (to more accurately discriminate the potential metabolic impact of psychostimulants), antidepressants (bupropion, citalopram, fluvoxamine, sertraline, venlafaxine) and mood stabilizers (carbamazepine, lithium, valproic acid). The short and long action forms of the same medication were considered together. Any medication taken in a single dose or for less than one day was not included.

Treatment

The patients received an SGA (olanzapine, risperidone, quetiapine or aripiprazole) in monotherapy (the same SGA was prescribed from the beginning to the end of the period of the follow-up) or an SGA in polytherapy (switch from one SGA to another or combination of two SGAs, with the second SGA added between 0.5 and 24 months).

Measures

The variables studied for metabolic effects were weight, BMI; calculated as weight (kg)/height squared (m^2); standardized BMI z score, calculated using the children's BMI percentile-for-age calculator from the Children's Nutrition Research Center, Baylor College of medicine website ([http:// www.bcm.edu/cnrc-apps/bodycomp/bmiz2.html](http://www.bcm.edu/cnrc-apps/bodycomp/bmiz2.html)) and FG. The exact day of weight measurement was not always available in the charts, therefore we calculated the BMI z scores as if the patients were always weighed on the 1st day of the month to minimize the measurement bias.

Overweight was defined as BMI z score between the 85th and 95th percentile and obesity as BMI z score greater than or equal to 95th percentile (Ogden et al., 2002). The doses of each SGA were converted in chlorpromazine equivalents (Woods, 2003).

Statistical analysis

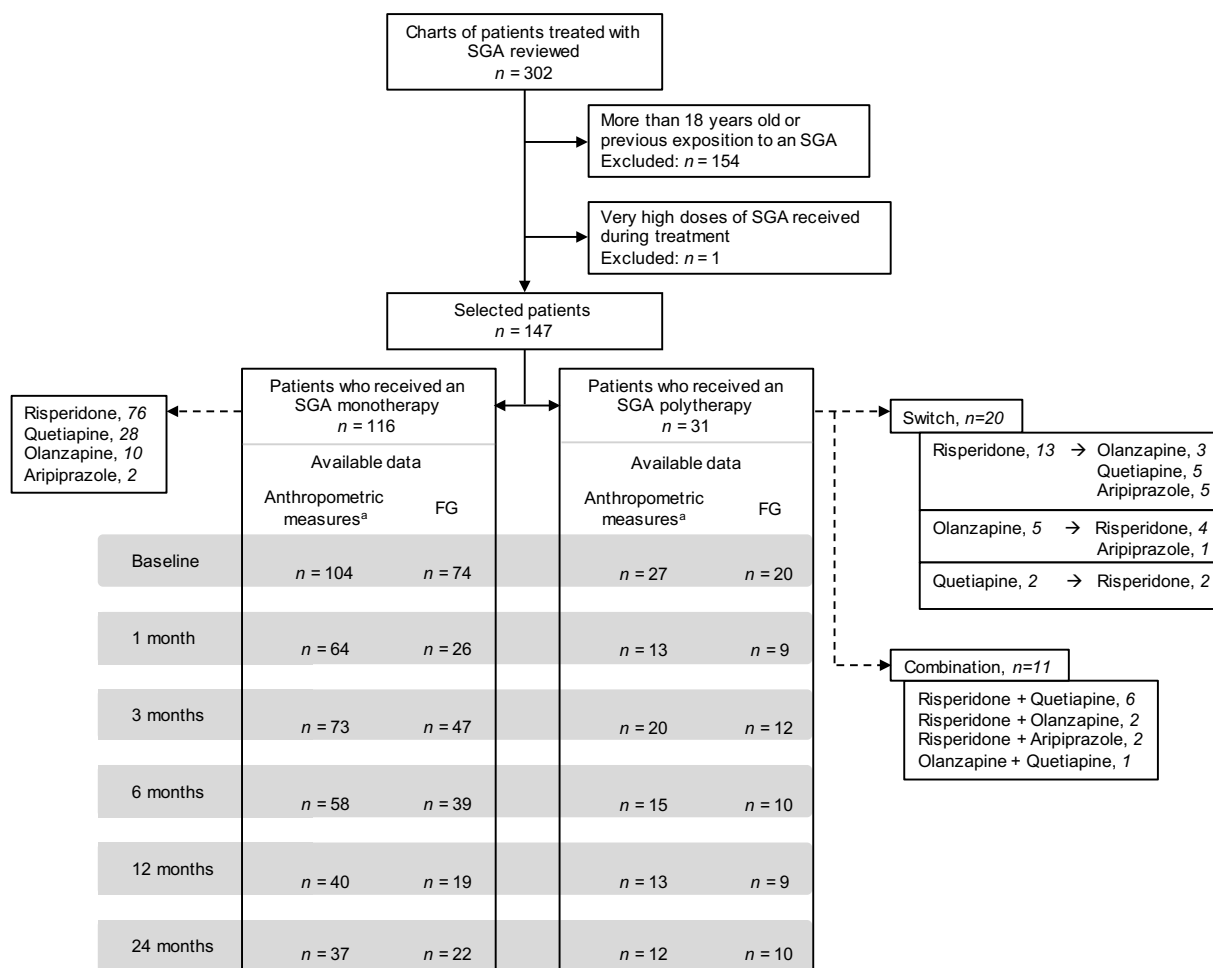
The statistical analysis included all the patients with data available at baseline and at least at one follow-up assessment time. The data for the characteristics of the sample are presented as means (95% CI) for the continuous variables and as frequencies and percentages for the categorical variables. All the characteristics of the patients were compared across the two SGA treatment groups using the chi-square test and Fisher exact test for the categorical variables and *t* test for the continuous variables. We assessed changes in continuous outcomes over time between the two SGA treatment groups using the linear mixed model with repeated measures. The repeated factor was the time relative to baseline at 1, 3, 6, 12 and 24 months. For each outcome, we adjusted for age, sex and other medications associated to SGA or main diagnosis or co-morbidities, thus yielding three different analyses.

Summary statistics are presented as the adjusted means of changes over time (95% CI). Because these data reflect ‘real-life’ clinical situations, the time frame of the measures did not respect strictly the time interval. We averaged data for plus or minus the month interval (example the 3rd month corresponds to data from the 2nd to the 4th months). Incidences were calculated as the proportion of new-onset metabolic complications at each time point divided by the number of patient with available data. All analyses were made using SAS 9.3 (SAS Institute Inc., North Carolina, USA). The threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

A total of 147 patients treated for the first time with an SGA between November 2005 and June 2013 were included in the study. One hundred and sixteen (78.9%) of them received an SGA monotherapy and thirty-one (21.1%) received an SGA polytherapy. Data were missing at different time points during the follow-up for either weight or FG measures for various clinical reasons as missed appointments or failure to respect the calendar for the blood samples. The number of patients with data available at each time point included in the analysis are presented in Figure 1.

Figure 1: Number of subjects and available data flow chart



^a Anthropometric measures: weight, BMI, BMI percentile, BMIz

The characteristics of the participants stratified by SGA therapy are presented in Table 1. All subjects were French Canadian. Most subjects were male and age was similar, in the monotherapy [12.7 years (CI 95% 9.4 to 15.9)] and polytherapy [13.0 years (95% CI 10.0 to 15.9)] groups. Among diagnoses, the only difference was the proportion of psychotic disorder which was higher in the polytherapy group than in the monotherapy group [(45.2% vs. 26.7%); $p=0.047$]. The category ‘other’ main psychiatric diagnosis includes personality disorder, mental retardation, pervasive developmental disorder and obsessive-compulsive disorder. At baseline, there was no significant difference between the two groups in anthropometric, weight status and FG.

No differences between the two groups were registered at baseline in the mean SGA doses and the percentage of other medications associated with the SGAs. The mean total SGA dose (in chlorpromazine equivalent) was greater in the polytherapy group than in the monotherapy group [47.5 (CI 95% 25.7 to 56.8) vs. 65.0 (CI 95% 25.0 to 83.3); $p=0.019$] for risperidone only. For the other medications associated with the SGAs, in the polytherapy group, more patients were treated with mood stabilisers than in the monotherapy group [(45.2% vs. 18.1%); $p=0.001$].

Table 1. Characteristics of participants stratified by SGA therapy

	Total (n=147)	Monotherapy (n=116)	Polytherapy (n=31)	P ^a
Demographics				
Age, years, mean (95% CI)	12.8 (9.8 – 15.9)	12.7 (9.4 – 15.9)	13.0 (10.0 – 15.9)	0.7034
Sex, male, n (%)	107 (72.8)	85 (73.3)	22 (71.0)	0.7976
Primary psychiatric diagnosis, n (%)				
Psychotic disorder	45 (30.6)	31 (26.7)	14 (45.2)	0.0479
Mood disorder	34 (23.1)	24 (20.7)	10 (32.3)	0.1748
Tic disorder	14 (9.5)	11 (9.5)	3 (9.7)	1.0000
Disruptive behavioral disorder with ADHD	90 (61.2)	70 (60.3)	20 (64.5)	0.6720
Other	17 (11.6)	15 (12.9)	2 (6.5)	0.5271
Co-morbid diagnosis, n (%)				
Intellectual disability and/or pervasive development disorder	34 (23.1)	29 (25.0)	5 (16.1)	0.2981
Anxiety disorder and/or obsessive-compulsive disorder	22 (15.0)	17 (14.7)	5 (16.1)	0.7833
Substance abuse or dependence	23 (15.6)	18 (15.5)	5 (16.1)	1.0000
Total other medications associated with SGAs, n (%)				
Psychostimulant	75 (51.0)	62 (53.4)	13 (41.9)	0.2547
Antidepressant	46 (31.3)	35 (30.2)	11 (35.5)	0.5710
Mood stabilizer	35 (23.8)	21 (18.1)	14 (45.2)	0.0017
Atomoxetine	29 (19.7)	24 (20.7)	5 (16.1)	0.5708
Baseline anthropometric measures^b, mean (95% CI)				
Weight (kg)	47.6 (32.4 – 61.2)	48.2 (31.9 – 62.7)	45.2 (32.4 – 56.1)	0.4724
BMI	20.1 (16.8 – 22.5)	20.2 (16.5 – 22.4)	19.6 (17.2 – 22.7)	0.5664
BMIz score	0.2 (-0.6 – 0.9)	0.2 (-0.7 – 0.9)	0.2 (-0.4 – 0.9)	0.9973
Baseline weight status^b, n (%)				
Underweight (<5 th percentile)	8 (6.1)	8 (7.7)	0 (0)	0.3942
Normal	96 (73.3)	73 (70.2)	23 (85.2)	
Overweight (≥85 th < 95 th percentile)	16 (12.2)	13 (12.5)	3 (11.1)	
Obese (≥95 th percentile)	11 (8.4)	10 (9.6)	1 (3.7)	
Baseline fasting glucose^b, mmol/L, mean (95% CI)				
	4.9 (4.6 - 5.2)	4.8 (4.6 - 5.1)	5.0 (4.8 - 5.3)	0.1869
Baseline other medications associated with SGAs, n (%)				
Psychostimulant	60 (40.8)	48 (41.4)	12 (39.7)	0.7882
Antidepressant	26 (17.7)	22 (19.0)	4 (12.9)	0.4320
Mood stabilizer	18 (12.2)	13 (11.2)	5 (16.1)	0.5370
Atomoxetine	16 (10.9)	14 (12.1)	2 (6.5)	0.5241
Baseline SGA dose chlorpromazine equivalent, mg/24h, mean (95% CI)				
Olanzapine	134.6 (50.0 - 200.0)	164.3 (100.0 - 200.0)	100.0 (50.0 - 100.0)	0.1989
Risperidone	36.8 (12.5 – 50.0)	35.9 (12.5 – 50.0)	39.3 (25.0 – 50.0)	0.6315
Quetiapine	130.0 (16.7 – 133.3)	143.2 (33.3 – 233.3)	33.3 (16.7 - 66.7)	0.3165
Aripiprazole	20.0 (13.3 – 26.7)	20.0 (13.3 – 26.7)	0 (0.0)	
Total SGA dose chlorpromazine equivalent, mg/24h, mean (95% CI)				
Olanzapine	175.3 (100.0 - 300.0)	212.9 (150.0 - 300.0)	133.6 (87.5 - 147.2)	0.1036
Risperidone	52.3 (25.3 - 67.1)	47.5 (25.7 - 56.8)	65.0 (25.0 - 83.3)	0.0197
Quetiapine	171.3 (44.4 - 266.7)	182.9 (44.4 - 286.1)	141.8 (16.7 - 169.4)	0.4800
Aripiprazole	90.6 (42.2 - 116.7)	81.6 (11.7 - 121.1)	94.0 (16.7 - 169.4)	0.8065

^a Difference between groups (chi-square and Fisher exact tests for categorical variables and t-tests for continuous variables)
^b Calculated based on the available data (see Figure 1)

The type of SGA therapy did not have a significant impact on the metabolic changes between the two groups.

Changes in anthropometric measures and FG in the two groups are presented in Table 2. For clarity, all the results are from the analysis adjusting for the age, sex and other medications associated with the SGAs. The two other analysis produced similar results.

Overall, after 24 months of SGA treatment, mean weight increased significantly by 12.8 kg (95% CI 10.4 to 15.0), BMI z score by 0.44 (0.21 to 0.68) and FG levels by 0.29 mmol/L (95% CI 0.11 to 0.47).

Table 2. Change in anthropometric and fasting glucose measurements stratified by SGA therapy

Time (month)	1 month		3 months		6 months		12 months		24 months	
	Mean (95% CI)	P	Mean (95% CI)	P	Mean (95% CI)	P	Mean (95% CI)	P	Mean (95% CI)	P
Weight (kg)										
Total	1.75 (0.92 to 2.58)	<0.0001	3.83 (2.83 to 4.82)	<0.0001	6.26 (5.03 to 7.49)	<0.0001	9.06 (7.53 to 10.58)	<0.0001	12.76 (10.42 to 15.09)	<0.0001
SGA monotherapy	1.61 (0.71 to 2.52)	0.0006	3.85 (2.76 to 4.94)	<0.0001	6.32 (4.94 to 7.69)	<0.0001	8.68 (6.95 to 10.42)	<0.0001	12.06 (9.37 to 14.75)	<0.0001
SGA polytherapy	2.05 (0.70 to 3.41)	0.0033	3.21 (1.47 to 4.95)	0.0004	5.38 (3.01 to 7.76)	<0.0001	10.27 (7.28 to 13.26)	<0.0001	14.38 (9.71 to 19.04)	<0.0001
BMI (kg/m²)										
Total	0.67 (0.33 to 1.01)	0.00001	1.26 (0.86 to 1.66)	<0.0001	1.89 (1.38 to 2.40)	<0.0001	2.45 (1.89 to 3.01)	<0.0001	2.65 (1.73 to 3.58)	<0.0001
SGA monotherapy	0.68 (0.31 to 1.05)	0.00004	1.31 (0.88 to 1.75)	<0.0001	2.01 (1.44 to 2.58)	<0.0001	2.33 (1.70 to 2.97)	<0.0001	2.56 (1.48 to 3.65)	<0.0001
SGA polytherapy	0.59 (0.06 to 1.13)	0.0302	0.95 (0.27 to 1.63)	0.0066	1.33 (0.35 to 2.30)	0.0081	2.82 (1.75 to 3.89)	<0.0001	2.89 (1.04 to 4.74)	0.0025
BMI z score										
Total	0.22 (0.09 to 0.35)	0.0010	0.34 (0.20 to 0.49)	<0.0001	0.50 (0.34 to 0.65)	<0.0001	0.56 (0.39 to 0.72)	<0.0001	0.44 (0.21 to 0.68)	0.0002
SGA monotherapy	0.22 (0.08 to 0.36)	0.0022	0.36 (0.20 to 0.52)	<0.0001	0.56 (0.39 to 0.73)	<0.0001	0.54 (0.36 to 0.72)	<0.0001	0.48 (0.21 to 0.75)	0.0005
SGA polytherapy	0.21 (0.003 to 0.41)	0.0470	0.27 (0.02 to 0.52)	0.0320	0.29 (0.01 to 0.56)	0.0405	0.58 (0.29 to 0.87)	0.00001	0.33 (-0.11 to 0.78)	0.1372
FG (mmol/L)										
Total	0.02 (-0.14 to 0.17)	0.841	-0.06 (-0.19 to 0.08)	0.4229	0.04 (-0.09 to 0.17)	0.8985	0.08 (-0.06 to 0.22)	0.2722	0.29 (0.11 to 0.47)	0.0021
SGA monotherapy	0.006 (-0.16 to 0.17)	0.9422	-0.09 (-0.23 to 0.06)	0.2501	-0.009 (-0.15 to 0.13)	0.8985	0.07 (-0.10 to 0.24)	0.4186	0.39 (0.19 to 0.60)	0.0002
SGA polytherapy	0.02 (-0.23 to 0.27)	0.8685	0.05 (-0.21 to 0.30)	0.7158	0.28 (0.04 to 0.52)	0.0222	0.09 (-0.16 to 0.34)	0.4897	0.08 (-0.22 to 0.38)	0.6035

Newly developed metabolic complications up to 24 months of SGA treatment are presented in Table 3. Overall, at 24 months, 22.6 % of subjects became overweight or obese, 42.9% had an BMI z score increase over 0.5, 9.4% developed glucose intolerance and one subject (3.1%) developed DM, with similar incidences in the two groups, except for DM.

Table 3. Incidence of metabolic complications stratified by SGA therapy

Time (month)	1 month	3 months	6 months	12 months	24 months
	<i>n (%)</i>				
Overweight or obese ($\geq 85^{\text{th}}$ percentile)					
Total	4/77 (5.2)	15/93 (16.1)	15/73 (20.5)	11/53 (20.8)	12/53 (22.6)
SGA monotherapy	2/64 (3.1)	11/73 (15.1)	10/58 (17.2)	6/40 (15.0)	9/40 (22.5)
SGA polytherapy	2/13 (15.4)	4/20 (20.0)	5/15 (33.3)	5/13 (38.5)	3/13 (23.1)
BMI z augmentation >0.5					
Total	14/77 (18.2)	30/93 (32.3)	31/73 (42.5)	28/53 (52.8)	21/49 (42.9)
SGA monotherapy	10/64 (13.0)	24/73 (32.9)	24/58 (41.4)	20/40 (50.0)	15/37 (40.5)
SGA polytherapy	4/13 (30.8)	6/20 (30.0)	7/15 (46.7)	8/13 (61.5)	6/12 (50.0)
Glucose intolerance (FG ≥ 5.6 mmol/L)					
Total	6/35 (17.1)	5/59 (8.5)	6/49 (12.2)	2/28 (7.1)	3/32 (9.4)
SGA monotherapy	5/26 (19.2)	4/47 (8.5)	4/39 (10.3)	1/19 (5.3)	2/22 (9.1)
SGA polytherapy	1/9 (11.1)	1/12 (8.3)	2/10 (20.0)	1/9 (11.1)	1/10 (10.0)
Type II Diabetes Mellitus					
Total	0/35	0/59	0/49	0/28	1/32 (3.1)
SGA monotherapy	0/26	0/47	0/39	0/19	1/22 (4.5)
SGA polytherapy	0/9	0/12	0/10	0/9	0/10

Discussion

To our knowledge, this is the first study in a clinical naturalistic setting and antipsychotic-naive children and adolescents, comparing long term metabolic changes between SGAs monotherapy and polytherapy. The results showed no significant difference in metabolic complications between the two types of SGA therapy on weight gain, BMI z scores and FG changes.

The results of our study are concordant with the recent systematic review and exploratory meta-analysis of randomized controlled studies, comparing APP versus antipsychotic monotherapy in adult patients with schizophrenia, which revealed no additional adverse effect burden with APP (Galling, Roldan, Rietschel, et al., 2016). Similarly, in adolescents and young adults treated with antipsychotics for the first episode psychosis, a retrospective naturalistic cross-sectional study examining the metabolic abnormalities, showed that APP (prescribed to 25% of the cohort study) was not a significant predictor of obesity/weight gain (Curtis et al., 2011).

However, two previous retrospective cohort studies (Jerrell & McIntyre, 2008; McIntyre & Jerrell, 2008; both with the same cohort), evaluating factors associated with metabolic adverse events of antipsychotic use in antipsychotic-naïve youth, reported a significantly higher risk for incident obesity/weight gain and DM in subjects treated with antipsychotic polytherapy. The study by McIntyre and Jerrell (2008) has several differences regarding antipsychotic treatment and population characteristics that could explain our different findings. Mainly, our study counted only SGA treatment whereas in their study, patients received second or first generation antipsychotics. Illness characteristics are also different, as indicated by less subjects in our study (53.7% vs. 91%) suffering from psychotic disorder and affective disorder/mood disorder, as increased risk of obesity was associated with untreated psychosis (2.8 to 3.5-fold) or bipolar disorder (1.2 to 1.5-fold; De Hert et al., 2011; Maina, Salvi, Vitalucci, D'Ambrosio, & Bogetto, 2008). Additionally, compared to our study, McIntyre & Jerrell's cohort had a higher percentage of subjects treated with antidepressants (79.5% versus 31.3%) and mood stabilizers (45.8% vs 23.8%). As antidepressants and mood stabilizers have also been associated with an increased

risk of obesity when associated with antipsychotics in the aforementioned study but not in ours, one cannot rule out the possibility that this particular co-medication is a confounder factor in the estimated obesity risk.

Moreover, 25.8% of the patients in our SGA polytherapy group were treated with aripiprazole (only 1.7% in monotherapy) while in the McIntyre & Jerrell (2008) cohort, SGAs with a low metabolic risk such as aripiprazole or ziprasidone, were only marginally used (less than 5% of the subjects; De Hert, Dobbelaere, Sheridan, Cohen, & Correll, 2011; Pringsheim, Lam, Ching, & Patten, 2011; Raffin et al., 2014).

Our results overall show that after 24 months of SGA therapy there is a significant increase in mean weight, BMI z score and FG level and, also, an important number of subjects who develop obesity or a clinically significant increase in their BMI z score. When compared with the results of a recent prospective study in youth treated for 12 months with risperidone or quetiapine (Ronsley, Nguyen, Davidson, & Panagiotopoulos, 2015), our results show similar weight gain but less increase in FG and less newly developed metabolic complications suggesting a more favorable 24-month evolution of the metabolic complications than at 12-month. It is possible that the combination of antipsychotics that have low and high impact on metabolic effects, other than weight gain, in our study have decreased the general effects, as compared to the study with only risperidone and quetiapine.

Regarding the glucose homeostasis, after 24 months of SGA treatment the FG levels increased significantly and we registered an notable incidence of hyperglycemia (9.4%). Consistently, a recent review analyzing 506 SGA-treated subjects reported an incidence rate of impaired FG of 7.5% (Galling & Correll, 2015). The incidence of DM in our study was 3.1%, consistent with a greater cumulative antipsychotic dose and treatment duration (Galling & Correll, 2015) and the incidence of DM found in other studies (Andrade et al., 2011; Nielsen et al., 2014). Also, Jerrell & McIntyre (2008) found an DM incidence of 3.1%. Even if it is relatively rare, the occurrence of DM remain of great clinical importance as studies (D'Adamo & Caprio, 2011; Pinhas-Hamiel & Zeitler, 2007) showed increased morbidity and mortality associated with an earlier onset (Galling, Roldan, Nielsen, et al., 2016).

The results of this study should be interpreted while considering some limitations.

The main limitation is due to the naturalistic design and the retrospective data collection. The metabolic monitoring at 12 and 24 months was relatively low which limited the data available for the analyses and influenced the statistical power of our results.

The second limitation is that in the polytherapy group, the SGA combination was present for a variable, and sometimes short period, therefore possibly limiting the metabolic impact of the second SGA. Also, for half the patients who switched antipsychotics, the switch happened during the first month of SGA treatment. In this case, the first SGA taken for a short period might have less influence on the weight gain and glucose abnormalities.

The reasons for switching were not clearly described in the medical charts. Clinically, this could reflect a more severe pathology, supported as well by a significantly higher percentage of patients treated for psychotic disorder and receiving a mood stabilizer in the polytherapy group.

Finally, given the variability of SGA doses in the clinical sample, we were unable to adjust in the statistical analysis for the SGA dose. Despite the mean dose of risperidone (in chlorpromazine equivalent) being significantly higher in the SGA polytherapy than in the monotherapy group, more subjects received risperidone in monotherapy than in polytherapy group (65.5% compared to 51.6%).

Strengths

The main strength of our study is the genetic homogeneity of our sample. The entire clinical population was French Canadian therefore limiting the metabolic risk attributable to ethnic genetic diversity.

Secondly, unlike many studies of metabolic effects of SGAs, our recruitment was restricted to antipsychotic naïve population, leading to more accurate conclusion about the first exposure to SGAs.

Finally, this is one of the rare long term studies of metabolic complications in child and adolescent population, particularly informative in metabolic complications of single, sequential or combined SGA use in drug naïve population.

Conclusion

Our study confirms the increased risk of obesity and glucose dysregulation associated with long term SGA treatment in antipsychotic-naïve children and adolescents, without a significant difference between the SGA use in monotherapy or polytherapy. Long-term prospective studies with larger sample sizes and ideally a control group are needed to investigate the metabolic effects of SGAs in single as well as in sequential or combination use.

Clinical significance

Despite naturalistic studies limitations, it remains very important to conduct such studies because they reflect the clinical reality, with "real" unbiased selected patients, usually having complex diagnosis and treatments, thus providing information more easily applicable to the clinical daily practice.

Our study showing a significant weight gain, obesity risk and glucose abnormalities in the SGA

monotherapy as well as in the SGA polytherapy, provides information on metabolic complications of single, sequential or combined SGA. This can help guide clinicians through the clinical decision when patients do not respond, have only a partial response or present with side effects to the first SGA treatment.

Our 24-month retrospective naturalistic study, did not show a significant difference between the metabolic complications of SGA treatment in monotherapy or polytherapy in youths. While reassuring, the increased risk of obesity and glucose abnormalities are seen regardless of the type of SGA treatment used, and remains of great concern given that childhood obesity can adversely affect nearly every organ system. Serious consequences include hypertension, dyslipidemia, diabetes, fatty liver disease (Daniels, 2009; Han, Lawlor, & Kimm, 2010), an increased risk of cardiovascular disease from early childhood onwards (Owen et al., 2009), and psychosocial problems such as low self-esteem, development of eating disorders and depression (Erickson, Robinson, Haydel, & Killen, 2000; Field et al., 1999; Strauss, 2000) as well as increased morbidity and mortality associated with an earlier onset of DM (Galling, Roldan, Nielsen, et al., 2016). These findings emphasize the importance that clinical benefices must surmount the risks when prescribing SGAs. This highlight the need for practitioners to follow monitoring guidelines from the beginning to the end of the SGA prescription, to treat as early as identified the metabolic complications.

Acknowledgements

We would like to acknowledge the contribution of Radhia Ben Amor and Marie-Eve Brodeur, research assistants, for the assistance with the data collection and organization of the database. This study was founded by the Daoussis Bourse of the Department of Psychiatry, University of Montreal. No conflict of interest or financial were involved for the authors of the paper.

References

- Alessi-Severini, S., Biscontri, R. G., Collins, D. M., Sareen, J., & Enns, M. W. (2012). Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. *Can J Psychiatry, 57*(1), 52-58.
- Andrade, S. E., Lo, J. C., Roblin, D., Fouayzi, H., Connor, D. F., Penfold, R. B., . . . Gurwitz, J. H. (2011). Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus. *Pediatrics, 128*(6), 1135-1141. doi:10.1542/peds.2011-0855
- Correll, C. U., Frederickson, A. M., Kane, J. M., & Manu, P. (2007). Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res, 89*(1-3), 91-100. doi:10.1016/j.schres.2006.08.017
- Curtis, J., Henry, C., Watkins, A., Newall, H., Samaras, K., & Ward, P. B. (2011). Metabolic abnormalities in an early psychosis service: a retrospective, naturalistic cross-sectional study. *Early Interv Psychiatry, 5*(2), 108-114. doi:10.1111/j.1751-7893.2011.00262.x
- D'Adamo, E., & Caprio, S. (2011). Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care, 34 Suppl 2*, S161-165. doi:10.2337/dc11-s212
- Daniels, S. R. (2009). Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond), 33 Suppl 1*, S60-65. doi:10.1038/ijo.2009.20
- De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., . . . Leucht, S. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry, 10*(1), 52-77.
- De Hert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., & Correll, C. U. (2012). Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol, 8*(2), 114-126. doi:10.1038/nrendo.2011.156
- Erickson, S. J., Robinson, T. N., Haydel, K. F., & Killen, J. D. (2000). Are overweight children unhappy?: Body mass index, depressive symptoms, and overweight concerns in elementary school children. *Arch Pediatr Adolesc Med, 154*(9), 931-935.
- Field, A. E., Camargo, C. A., Jr., Taylor, C. B., Berkey, C. S., Frazier, A. L., Gillman, M. W., & Colditz, G. A. (1999). Overweight, weight concerns, and bulimic behaviors among

- girls and boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(6), 754-760. doi:10.1097/00004583-199906000-00024
- Gallego, J. A., Nielsen, J., De Hert, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2012). Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*, 11(4), 527-542. doi:10.1517/14740338.2012.683523
- Galling, B., & Correll, C. U. (2015). Do antipsychotics increase diabetes risk in children and adolescents? *Expert Opin Drug Saf*, 14(2), 219-241. doi:10.1517/14740338.2015.979150
- Galling, B., Roldan, A., Nielsen, R. E., Nielsen, J., Gerhard, T., Carbon, M., . . . Correll, C. U. (2016). Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 247-259. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2923
- Galling, B., Roldan, A., Rietschel, L., Hagi, K., Walyzada, F., Zheng, W., . . . Correll, C. U. (2016). Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Saf*, 15(5), 591-612. doi:10.1517/14740338.2016.1165668
- Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. *Lancet*, 375(9727), 1737-1748. doi:10.1016/s0140-6736(10)60171-7
- Jerrell, J. M., & McIntyre, R. S. (2008). Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol*, 23(4), 283-290. doi:10.1002/hup.932
- Jureidini, J., Tonkin, A., & Jureidini, E. (2013). Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: prevalence, efficacy, risks and research needs. *Paediatr Drugs*, 15(5), 377-391. doi:10.1007/s40272-013-0032-6
- Karanges, E. A., Stephenson, C. P., & McGregor, I. S. (2014). Longitudinal trends in the dispensing of psychotropic medications in Australia from 2009-2012: focus on children, adolescents and prescriber specialty. *Aust N Z J Psychiatry*, 48(10), 917-931. doi:10.1177/0004867414538675
- Linton, D., Barr, A. M., Honer, W. G., & Procyshyn, R. M. (2013). Antipsychotic and psychostimulant drug combination therapy in attention deficit/hyperactivity and

- disruptive behavior disorders: a systematic review of efficacy and tolerability. *Curr Psychiatry Rep*, 15(5), 355. doi:10.1007/s11920-013-0355-6
- Maina, G., Salvi, V., Vitalucci, A., D'Ambrosio, V., & Bogetto, F. (2008). Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 110(1-2), 149-155. doi:10.1016/j.jad.2007.12.233
- Martinez-Ortega, J. M., Funes-Godoy, S., Diaz-Atienza, F., Gutierrez-Rojas, L., Perez-Costillas, L., & Gurpegui, M. (2013). Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22(8), 457-479. doi:10.1007/s00787-013-0399-5
- McIntyre, R. S., & Jerrell, J. M. (2008). Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 162(10), 929-935. doi:10.1001/archpedi.162.10.929
- Nielsen, R. E., Laursen, M. F., Vernal, D. L., Bisgaard, C., Jakobsen, H., Steinhausen, H. C., & Correll, C. U. (2014). Risk of diabetes in children and adolescents exposed to antipsychotics: a nationwide 12-year case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(9), 971-979 e976. doi:10.1016/j.jaac.2014.04.023
- Nyhuis, A. W., Faries, D. E., Ascher-Svanum, H., Stauffer, V. L., & Kinon, B. J. (2010). Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 10, 75. doi:10.1186/1471-244x-10-75
- Ogden, C. L., Kuczmarski, R. J., Flegal, K. M., Mei, Z., Guo, S., Wei, R., . . . Johnson, C. L. (2002). Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*, 109(1), 45-60.
- Olfson, M., King, M., & Schoenbaum, M. (2015). Treatment of Young People With Antipsychotic Medications in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72(9), 867-874. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0500
- Owen, C. G., Whincup, P. H., Orfei, L., Chou, Q. A., Rudnicka, A. R., Wathern, A. K., . . . Cook, D. G. (2009). Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. *Int J Obes (Lond)*, 33(8), 866-877. doi:10.1038/ijo.2009.102

- Patten, S. B., Waheed, W., & Bresee, L. (2012). A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry*, *57*(12), 717-721.
- Pinhas-Hamiel, O., & Zeitler, P. (2007). Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*, *369*(9575), 1823-1831. doi:10.1016/s0140-6736(07)60821-6
- Ronsley, R., Nguyen, D., Davidson, J., & Panagiotopoulos, C. (2015). Increased Risk of Obesity and Metabolic Dysregulation Following 12 Months of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Children: A Prospective Cohort Study. *Can J Psychiatry*, *60*(10), 441-450.
- Ronsley, R., Scott, D., Warburton, W. P., Hamdi, R. D., Louie, D. C., Davidson, J., & Panagiotopoulos, C. (2013). A population-based study of antipsychotic prescription trends in children and adolescents in British Columbia, from 1996 to 2011. *Can J Psychiatry*, *58*(6), 361-369.
- Roy, G., Bedard, A., Desmarais, P. A., Jourdain, F., Allen, S., Michaud, D., & Ben Amor, L. (2010). Age-dependent metabolic effects of second-generation antipsychotics in second-generation antipsychotic-naïve French Canadian patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *20*(6), 479-487. doi:10.1089/cap.2010.0011
- Sengupta, S. M., Klink, R., Stip, E., Baptista, T., Malla, A., & Joober, R. (2005). Weight gain and lipid metabolic abnormalities induced by olanzapine in first-episode, drug-naïve patients with psychotic disorders. *Schizophr Res*, *80*(1), 131-133. doi:10.1016/j.schres.2005.07.024
- Strauss, R. S. (2000). Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics*, *105*(1), e15.
- Toteja, N., Gallego, J. A., Saito, E., Gerhard, T., Winterstein, A., Olfson, M., & Correll, C. U. (2014). Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy in children and adolescents receiving antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*, *17*(7), 1095-1105. doi:10.1017/s1461145712001320
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, *64*(6), 663-667.
- Zito, J. M., Safer, D. J., de Jong-van den Berg, L. T., Janhsen, K., Fegert, J. M., Gardner, J. F., . . . Valluri, S. C. (2008). A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, *2*(1), 26. doi:10.1186/1753-2000-2-26

Chapitre 3 : CONCLUSION GÉNÉRALE

Chez les enfants et les adolescents, les ASG sont fréquemment utilisés pour le traitement de plusieurs troubles mentaux psychotiques et non- psychotiques, la plupart du temps « off label », avec environ un tiers des jeunes sous ASG recevant en clinique plusieurs ASG en alternance ou en combinaison. Dans la population pédiatrique, les effets secondaires métaboliques des ASG en monothérapie sont actuellement mieux caractérisés à court qu'à long terme et semblent être plus importants que dans la population adulte. Les études analysant les changements métaboliques induits par l'usage des ASG en poly-thérapie sont encore très rares chez les enfants et les adolescents et aucune étude jusqu'à présent, n'a comparé directement les effets secondaires métaboliques des ASG prescrits en monothérapie ou en poly-thérapie dans cette population. Dans la population adulte, même si la poly-thérapie (surtout la combinaison) antipsychotique fut associée à des effets métaboliques plus importants comparativement à la monothérapie, cette association ne fut pas indépendamment associée avec la prévalence de ces anomalies métaboliques qui sont reliées à des facteurs de risque démographiques, cliniques et anthropométriques connus. D'où l'importance d'analyser et de comparer directement les effets métaboliques à long terme selon l'utilisation des ASG en monothérapie et en poly-thérapie chez les enfants et les adolescents.

Cette étude nous a permis d'évaluer et de comparer à long terme les changements métaboliques selon l'usage des ASG en monothérapie ou en poly-thérapie dans une population pédiatrique naïve d'antipsychotique et francophone.

À notre connaissance, cette étude est la première étude naturalistique à comparer directement les effets métaboliques des ASG en monothérapie versus en poly-thérapie et une des rares études pédiatriques évaluant à long terme les effets métaboliques des ASG selon leur prescription en monothérapie, séquentielle ou en combinaison.

De plus, l'utilisation dans notre étude d'une population pédiatrique naïve d'antipsychotique et homogène sur le plan génétique, a facilité des conclusions plus précises quant aux effets métaboliques reliés à la première exposition antipsychotique et de limiter l'impact du risque métabolique attribuable à la diversité ethnique sur les paramètres métaboliques.

Au niveau clinique, les études naturalistiques sont très importantes. En incluant et en analysant des patients ayant habituellement des diagnostics et des traitements complexes, elles nous fournissent de l'information reflétant les conditions « réelles » de traitement, plus facilement applicable à la pratique clinique quotidienne.

En résumé, notre étude confirme le risque augmenté d'obésité et de perturbation du métabolisme du glucose associé avec le traitement à long terme par ASG chez les enfants et les adolescents naïfs d'antipsychotiques, cependant sans différence significative entre l'utilisation des ASG en monothérapie ou en poly-thérapie.

À 24 mois, notre étude démontre une augmentation significative du poids, des anomalies du glucose et du risque d'obésité secondaires aux ASG utilisés en monothérapie et en poly-thérapie.

Cette information peut guider les cliniciens lors de la décision clinique à prendre lorsque les patients ne répondent pas, présentent des effets secondaires ou lorsqu'ils ne présentent qu'une réponse partielle au premier traitement par ASG. Toutefois, il est important de souligner que l'absence de différence significative, dans notre étude, entre les effets métaboliques étudiés dans les deux groupes de traitement par ASG pourrait être due à une faible puissance statistique, principalement due à la petite taille de notre échantillon. Même si l'absence de différence statistiquement significative entre les effets métaboliques des ASG en monothérapie ou en poly-thérapie pourrait être interprétée comme cliniquement « rassurante », elle ne constitue pas pour autant une preuve d'absence de risque métabolique de la polythérapie versus la monothérapie par ASGs. Ainsi, il est très important de rappeler que les bénéfices cliniques doivent toujours surmonter les risques lorsque des ASG sont prescrits et cela sans regard à la monothérapie ou à la poly-thérapie.

Enfin, nos résultats soulignent l'importance du monitoring des effets secondaires métaboliques par les cliniciens dès le début de la prescription d'ASG et ce jusqu'à la fin du traitement afin de traiter les effets métaboliques dès leur apparition. À cet effet, depuis 2011, il existe un guide de pratique canadien de monitoring et traitement des effets métaboliques des ASG élaboré par un

groupe d'experts du CAMESA (Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children) (Pringsheim, Panagiotopoulos et al., 2011). Le calendrier précis de monitoring est bien détaillé dans le guide de pratique canadien du CAMESA (Pringsheim, Panagiotopoulos et al., 2011).

Par ailleurs, chaque prescription d'ASG devrait être accompagnée de psychoéducation visant des habitudes alimentaires saines, la réduction de la sédentarité et la promotion de l'activité physique régulière. Les cliniciens devraient s'interroger régulièrement quant à la durée visée du traitement par ASG et à l'utilisation de la plus faible dose efficace d'ASG.

Malgré l'avancement relativement rapide des connaissances sur les effets secondaires métaboliques des ASG dans la population pédiatrique, plusieurs inconnus et controverses existent encore dans la littérature à cet effet, surtout concernant leurs facteurs prédictifs et leur évolution à long terme.

Il est donc primordial que des études prospectives, tenant compte des facteurs de risque individuels et familiaux de troubles métaboliques, avec une taille plus importante de l'échantillon clinique et idéalement un groupe contrôle soient effectuées à plus long terme afin de clarifier l'impact des ASG selon leur utilisation en monothérapie, séquentielle ou en combinaison ainsi que leurs facteurs prédictifs d'apparition.

Chapitre 4 : PERSPECTIVES

Pour répondre à ces besoins importants qui existent encore au niveau de la recherche sur les effets métaboliques des ASG à long terme chez les enfants et les adolescents lors d'une première exposition antipsychotique, un projet pilote fut approuvé en juillet 2016 par le CER du CHU Sainte-Justine intitulé « Monitoring des effets métaboliques des antipsychotiques de seconde génération dans la population pédiatrique » (MEMAS pédiatrique).

Ce projet implique le monitoring prospectif des effets métaboliques des jeunes traités avec un ASG en monothérapie, en combinaison ou de façon séquentielle jusqu'à 24 mois de traitement, sa réalisation reposant sur la collaboration des départements de pédopsychiatrie, de pédiatrie et d'endocrinologie.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les facteurs prédictifs de développement des effets secondaires métaboliques aux ASG tels le diagnostic principal pour lequel est prescrit l'ASG, les comorbidités, le type et la dose d'antipsychotique, les paramètres de base du patient (âge, taille, poids, statut pubertaire, ethnie) et les antécédents métaboliques familiaux (fratrie, parents, fratrie des parents, grands-parents).

Un des principaux facteurs limitants dans notre étude présentée précédemment (chapitre 2) fut le faible monitoring métabolique à 12 et 24 mois. De plus, d'autres études récentes démontrent que le monitoring médical des effets métaboliques des ASG dans la population pédiatrique est inconstant (Rodday et al., 2015) et plutôt faible (Raebel et al., 2014).

Cela pourrait être en lien avec le fait que les recommandations canadiennes (CAMESA) à cet effet dans cette population incluent un calendrier de monitoring exigeant (Pringsheim, Panagiotopoulos et al., 2011). Elles requièrent non seulement plusieurs mesures de paramètres physiques et sanguins répétées, mais également la coordination des visites médicales ou avec l'infirmier(e) avec les intervalles de monitoring (Pringsheim, Panagiotopoulos et al., 2011).

Le fait que nos services desservent une clientèle en provenance de Montréal, mais aussi de ses couronnes, pourrait constituer un obstacle à l'application conforme de ce calendrier. Ainsi, nous nous sommes fixé comme objectif secondaire d'étudier la faisabilité clinique du monitoring des effets secondaires des ASG selon ces guidelines canadiennes.

Bibliographie

Abbott Alison, *The drug deadlock*. Nature, 2010. vol. 468, p.158-159.

Ader, M., et al., *Ethnic heterogeneity in glucoregulatory function during treatment with atypical antipsychotics in patients with schizophrenia*. J Psychiatr Res, 2008. 42(13): p.1076-85.

Alberti, K. G., Zimmet, P. & Shaw, J. *International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention*. Diabet Med, 2007.24, p.451–463

Alessi-Severini, S., Biscontri, R. G., Collins, D. M., Sareen, J., & Enns, M. W. *Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study*. Can J Psychiatry, 2012. 57(1), p. 52-58.

Allison DB, et al. *Understanding the relationship between baseline BMI and subsequent weight change in antipsychotic trials: effect modification or regression to the mean?* Psychiatry Res 2009.170, p.172–176.

Allison, D.B., et al., *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. American Journal of Psychiatry, 1999. 156(11), p. 1686-96.

Alvarez-Jiménez, M. et al. *Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal*. CNS Drugs, 2008. 22, p. 547–562

Ananth, J., et al., *Atypical antipsychotic drugs, diabetes and ethnicity*. Expert Opin Drug Saf, 2005. 4(6), p. 1111-24.

Arango, C. et al. *A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study*. Schizophr Res, 2008. 104, p. 1–12.

Arjona, A.A., Zhang ,S.X., Adamson, B., Wurtman, R.J., *An animal model of antipsychotic-induced weight gain*. Behav Brain Res 2004. 152, p. 121–127.

Armenteros, J.L., Davies, M., *Antipsychotics in early onset Schizophrenia: systematic review and meta-analysis*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2006. 15, p. 141–148

Armenteros, J.L., J.E. Lewis, and M. Davalos, *Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled pilot study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. 46(5), p. 558-65.

Arora, N., Knowles, S., Gomes, T., Mamdani, M.M., Juurlink, D.N., Carlisle, C, Tadrour, M., *Interprovincial variation in antipsychotic and antidepressant prescriptions dispensed in the Canadian pediatric population*, Canadian Journal of Psychiatry, 2016, 61, p. 758-765

Arulmozhi, D.K., Dwyer, D.S., Bodhankar, S.L., *Antipsychotic induced metabolic abnormalities: An interaction study with various PPAR modulators in mice*. Life Sciences, 2006. 79, p.1865–1872

Association Américaine de Diabète ADA., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2007. 30 Suppl 1, S42- 47.

Ballon, J.S., Pajvani, U., Freyberg, Z., Leibel, R.L., Lieberman, J.A., *Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications*. Trends endocrinol Metabolism: TEM. 2014. 25(11), p. 593–600.

Ben Amor, L., Sikirika, V., Cloutier, M., Lachaine, J., Guerin, A., Carter, V., Hodginks, P., van Stralen, J., *Combination and switching of stimulants in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder in Quebec*, Journal of Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2014. 23(3), p. 157-166.

Ben Amor L., Ilies D., Huet A.S., Bergeron F., Roy G., Stip. E., *Glucose abnormalities, type II diabetes risk and clinical factors associated with long term treatment with second generation antipsychotics in monotherapy or polytherapy in French Canadian children and adolescents: a 24-month comparative retrospective study*, EC Neurology, 2017, Vol 5, Issue3, 110-114

Bhargava, A. *A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study*. Popul Health Metr, 2003. 1, 3.

Birkenaes, A. B., Birkeland, K. I., Engh, J. A., Faerden, A., Jonsdottir, H., Ringen, P. A., et al., *Dyslipidemia independent of body mass in antipsychotic-treated patients under real-life conditions*. J Clin Psychopharmacol, 2008. 28, p. 132-137.

Bobo, W. V., Cooper, W. O., Stein, C. M., Olfson, M., Graham, D., Daugherty, J., . . . Ray, W. A., *Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth*. JAMA Psychiatry, 2013. 70 (10), p. 1067-1075.

Brandl, E.J., Kennedy, J.L., Muller, D.J., *Pharmacogenetics of antipsychotics*. Canadian Journal of Psychiatry, 2014;59(2), p. 76-88.

Calarge, C.A., Ginger, N., Diqiong, X., Zimmerman, B., *Correlates of weight gain during long-term risperidone treatment in children and adolescents*, Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, 2012. 6:21

Calarge, C. A., Acion, L., Kuperman, S., Tansey, M., & Schlechte, J. A., *Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2009. 19(2), p. 101-109.

Calarge, C. A., Nicol, G., Schlechte, J. A., & Burns, T. L., *Cardiometabolic outcomes in children and adolescents following discontinuation of long-term risperidone treatment*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2014. 24(3), p. 120-129.

Calarge, C. A., Xie, D., Fiedorowicz, J. G., Burns, T. L., & Haynes, W. G., *Rate of weight gain and cardiometabolic abnormalities in children and adolescents*. J Pediatr, 2012. 161(6), p. 1010-1015.

Canada Adverse Reaction Newsletter, 2012. Vol. 22. Health Canada.

Carlsson, A., Lindquist, M., *Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and noremetanephrine in mouse brain*. Psychiatr.Acta Pharmacol, 1963. 20, p. 140–144.

Casey, J.F., Bennett, I.F., Lindley, C.J., Hollister, L.E., Gordon, M.H., Springer, N.N., *Drug therapy in schizophrenia: a controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital and placebo*. Archives of General Psychiatry, 1960. 2, p. 210-220.

Casey, D.E., et al., *Divalproex ER combined with olanzapine or risperidone for treatment of acute exacerbations of schizophrenia*. Neuropsychopharmacology, 2009. 34(5), p. 1330-8.

Casey, D.E., et al., *Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia*. Neuropsychopharmacology, 2003. 28(1), p. 182-92.

Citrome, L., *Risk–benefit analysis of available treatments for schizophrenia*. Psychiatric Times, 2007. 1, p. 27–30

Coccarello, R., Moles, A., *Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: Clues for understanding obesity and novel drug design*. Pharmacology & therapeutics, 2010. 127, p. 210-251.

Cohen, D., Bonnot, O., Bodeau, N., Consoli, A., Laurent, C., *Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents: A Bayesian Meta-Analysis*. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2012.32(3), p. 309-316.

Cole, T.J., et al., *What is the best measure of adiposity change in growing children: BMI, BMI %, BMI z-score or BMIcentile?* Eur J Clin Nutr, 2005. 59(3), p. 419-425.

Cook, S., Weitzman, M., Auinger, P., Nguyen, M., & Dietz, W. H., *Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents :findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. 157(8), p. 821-827.

Correll, C.U. and Gallego, J.A., *Antipsychotic Polypharmacy: A Comprehensive Evaluation of Relevant Correlates of a Long-Standing Clinical Practice*. Psychiatr Clin North Am, 2012. September, 35(3), p. 661–681.

Correll, C.U., Carlson, C., *Endocrine and Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children and Adolescents*. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2006. 45:7, p. 771-791.

Correll, C.U., Malhotra, A.K., *Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain*. Psychopharmacology (Berl), 2004. 174, p. 477–489.

Correll, C.U., *Antipsychotic use in children and adolescents: Minimizing adverse effects to maximize outcomes*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. 47:9–20.

Correll, C.U., Rummel-Kluge, C., Caroline, C., Kane, J.M. and Stefan Leucht, *Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. Schizophrenia Bulletin, 2009. 35(2), p. 443–457.

Correll, C.U., Sheridan, E.M., DelBello, M.P., *Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials*. Bipolar Disorders, 2010. 12, p. 116–141.

Correll, C.U., *Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents*. Journal of Clinical Psychiatry, 2008. 69 (suppl 4), p. 26-36.

Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J., & De Hert, M., *Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder*. World Psychiatry, 2015. 14(2), p.119-136.

Correll, C. U., Lencz, T., & Malhotra, A. K., *Antipsychotic drugs and obesity*. Trends Mol Med, 2011. 17(2), p. 97-107.

Croonenberghs, J., Fegert, J.M., Findling, R.L., De Smedt, G., Van Dongen, S., *Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: A 1-year, open-label study of 504 patients*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. 44, p. 64–72.

D'Adamo, E., & Caprio, S., *Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology*. Diabetes Care, 2011. 34 Suppl 2, S161-165.

Davis, P.H., Dawson, J.D., Riley, W.A., Lauer, R.M., *Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study*. Circulation, 2001. 104, p. 2815–2819.

Davoodi, N., et al. *Hyperphagia and increased meal size are responsible for weight gain in rats treated sub-chronically with olanzapine*. Psychopharmacology (Berl), 2009. 203, p. 693–702.

DeHert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W. P., & Correll, C. U., *Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs*. Nature Reviews Endocrinology, 2012. 8(2), p. 114-126.

DeHert, M., Dobbelaere, M., Sheridan, E., Cohen, D., & Correll, C., *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*. European Psychiatry, 2011. 26 (3), p. 144–158.

de Kloet, A.D., Woods, S.C., *Molecular neuroendocrine targets for obesity therapy*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17, p. 441–5.

Di Pietro Nina & Illes Judy. *The Science and Ethics of Antipsychotic Use in Children*. © 2015 Elsevier Inc

Edoardo Spina and Gianluca Trifiro. *Pharmacovigilance in psychiatry*, Springer International Publishing Switzerland 2016. Chap.13: Safety of Psychotropic Drugs in Children and Adolescents, p. 270-274.

Fani, L., Bak, S., Delhanty, P., van Rossum, E.F., van den Akker, E.L., *The melanocortin-4*

receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. Int J Obes (Lond), 2014. 38(2), p.163–169.

Fleischhaker, C., Heiser, P., Hennighausen, K., Herpertz-Dahlmann, B., Holtkamp, K., Mehler-Wex, C., Rauh, R., Remschmidt, H., Schulz, E., Warnke, A., *Weight gain in children and adolescents during 45 weeks treatment with clozapine, olanzapine and risperidone.* J Neural Transm, 2008. 115, p.1599–1608

Fraguas, D., Correll, C. U., 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(8), p. 621-645.

Gallego, J.A., Bonetti, J., Zhang, J., Kane, J.M., and Correll, C.U., *Prevalence and Correlates of Antipsychotic Polypharmacy: A Systematic Review and Meta-regression of Global and Regional Trends from the 1970s to 2009.* Schizophr Res, 2012. 138(1), p.18–28.

Galling, B., & Correll, C. U., *Do antipsychotics increase diabetes risk in children and adolescents?* Expert Opin Drug Saf, 2015. 14(2), p. 219-241.

Galling, B., Roldan, A., Nielsen, R. E., Nielsen, J., Gerhard, T., Carbon, M., . . . Correll, C. U., *Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA Psychiatry, 2016. 73(3), p. 247-259.

Galling, B., Roldan, A., Rietschel, L., Hagi, K., Walyzada, F., Zheng, W., . . . Correll, C. U., *Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(5), p. 591-612.

Gatski, R. L. *Chlorpromazine in the treatment of emotionally maladjusted children: Preliminary report.* Journal of the American Medical Association, 1955. 157(15), p. 1298–1300.

Gebhardt, S., Theisen, F.M., Haberhausen, M., Heinzl-Gutenbrunner, M., Wehmeier, P.M., Krieg, J.C., Kuhnau, W., Schmidtke, J., Remschmidt, H., Hebebrand, J., *Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study.* J Clin Pharm Ther, 2010. 35(2), p. 207–211.

Goldstein, B.I., Birmaher, B., Axelson, D.A., Goldstein, T.R., Esposito-Smythers, C., Strober,

M.A., Hunt, J., Leonard, H., Gill, M.K., Iyengar, S., Grimm, C., Yang, M., Ryan, N.D., Keller, M.B., *Preliminary findings regarding overweight and obesity in pediatric bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2008. 69, p. 1953–1959

Gorman, D.A., Gardner, D.M., Murphy, A.L., Feldman, M., Bélanger, S.A., Steel, M.M., Boylan, K., Cochrane-Brink, K., Goldade, R., Soper, P.R., Ustina, J., Pringsheim, T., *Canadian Guidelines on Pharmacotherapy for Disruptive and Aggressive Behaviour in Children and Adolescents With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, or Conduct Disorder*. Canadian Journal of Psychiatry, 2015. 60(2), p. 62–76.

Grundy, S. M., *Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47, p. 1093–1100.

Haddad, P.M. and Sharma S.G., *Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications*. CNS Drugs, 2007. 21(11): p. 911-36.

Hanssens, L., van Winkel, R., Wampers, M., Van Eyck, D., Scheen, A., Reginster, J. Y., et al., *A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder*. Schizophr Res, 2008. 106, p. 308–314.

Hartemink, N., Boshuizen, H. C., Nagelkerke, N. J., Jacobs, M. A. & van Houwelingen, H. C., *Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2*. Am J Epidemiol, 2006. 163, p.1042–1052.

Hasnain, M., Vieweg, W.V., Hollett, B., *Weight gain and glucose dysregulation with second-generation antipsychotics and antidepressants: a review for primary care physicians*. Postgrad Med, 2012. 124, p. 154-67.

Henderson, D.C, et al., *Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study*. Am J Psychiatry, 2000. 157(6), p. 975-81.

Jasik, C. B., & Lustig, R. H., *Adolescent obesity and puberty: the "perfect storm"*. Ann N Y Acad Sci, 2008. 1135, p. 265-279.

Jensen, P.S., Youngstrom, E.A., Steiner, H., Findling, R.L., Meyer, R.E., Malone, R.P., Carlson, G.A., Coccaro, E.F., Aman, M.G., Blair, J., Dougherty, D., Ferris, C., Flynn, L., Green, E., Hoagwood, K., Hutchinson, J., Laughren, T., Leve, L.D., Novins, D.K., Vitiello, B., *Consensus report on impulsive aggression as a symptom across diagnostic categories in child psychiatry: Implications for medication studies*. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2007. 46, p. 309–322.

- Kadra, G., Stewart, R., Shetty, H., Downs, J., MacCabe, J.H., Taylor, D. and Hayes, R.D., *Predictors of long-term (≥ 6 months) antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental healthcare*. Schizophr Res, 201, 174(1-3), p. 106–112.
- Kahn, R.S., et al., *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial*. Lancet, 2008. 371, p. 1085–97.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H., *The Clozaril Collaborative Study Group*. *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine*. Archives of General Psychiatry, 1988. 45, p. 780–796.
- Kane, J.M., et al., *Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2010.167, p.181–189.
- Kao, A.C., Muller, D.J., *Genetics of antipsychotic-induced weight gain: update and current perspectives*. Pharmacogenomics, 2013. 14(16), p. 2067–2083.
- Kapur, S., Mamo, D., *Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors*. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2003. 27, p. 1081-1090.
- Kapur, S., and Seeman, P., *Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis*. Am J Psychiatry, 2001. 58, p. 360–369.
- Karanges, E. A., Stephenson, C. P., & McGregor, I. S., *Longitudinal trends in the dispensing of psychotropic medications in Australia from 2009-2012: focus on children, adolescents and prescriber specialty*. Aust N Z J Psychiatry, 2014. 48(10), p. 917-931.
- Kim, S. F., Huang, A. S., Snowman, A. M., Teuscher, C. & Snyder, S. H., *From the cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase*. Proc Natl Acad Sci, USA, 2003. 28, p. 519-526.
- Kinon, B.J., et al., *Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia*. J Clin Psychiatry, 2001. 62(2), p. 92-100.
- Klop, B., Elte, J.W.F., and Cabezas, M.C., *Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets*. Nutrients 2013. 5, p. 1218-1240.
- Kroeze, W. K. et al., *H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs*. Neuropsychopharmacology, 2003. 28, p. 519–526.

Kryzhanovskaya, L.A., Xu, W., Millen, B.A., Acharya, N., Jen, K.Y., Osuntokun, O. *Comparison of long-term (at least 24 weeks) weight gain and metabolic changes between adolescents and adults treated with Olanzapine*. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012. 22, p. 157–65.

Kuroki, T., Meltzer, H.Y., & Ichikawa, J., *Effect of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens*. J Pharmacol Exp Ther 1999. 288, p. 774–781.

Lalonde, P., Pinard, G.F., *Psychiatrie clinique. Approche bio-psycho-sociale. Tome II : Spécialités psychiatriques et traitements*. 2016, Chap. 68 (antipsychotiques), p. 1460-1461.

Lambert, B.L., et al., *Antipsychotic exposure and type 2 diabetes among patients with schizophrenia: a matched case-control study of California Medicaid claims*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005. 14(6), p. 417-25.

Lechmann, H.E., Hanrahan, G.E., *Chlorpromazine: new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states*. Archives of Neurology and Psychiatry. 1954. 71(2), p. 227-237.

Lefebvre, P., Chinetti, G., Fruchart, J.C., Staels, B., *Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis*. The Journal of Clinical Investigation, 2006. 116, p. 571–580.

Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D., & Kissling, W., *Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials*. Schizophr Res, 1999. 35, p 51–68.

Li, S., Chen, W., Srinivasan, S.R., Bond, M.G., Tang, R., Urbina, E.M., Berenson, G.S., *Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: The Bogalusa Heart Study*. JAMA, 2003. 290., p. 2271–2276.

Lindsay, R.L., Leone, S., Aman, M.G., *Discontinuation of risperidone and reversibility of weight gain in children with disruptive behavior disorders*. Clin Pediatr (Phila), 2004. 43, p. 437–444.

Lublin, H., Eberhard, J., Levander, S., *Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics*. Int Clin Psychopharmacol, 2005. 20, p. 183–198.

Maayan, L., Hoogendoorn, C., Sweat, V., Convit, A., *Disinhibited eating in obese adolescents is associated with orbitofrontal volume reductions and executive dysfunction*. Obesity (Silver Spring), 2011. 19, p.1382–1387.

Maayan, L., and Correll, C. U., *Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2011. 21(6), p. 517-535.

Martin, A., Landau, J., Leebens, P., Ulizio, K., Cicchetti, D., Scahill, L., Leckman, J.F., *Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2000. 10, p. 259–268.

Martinez-Ortega, J. M., Funes-Godoy, S., Diaz-Atienza, F., Gutierrez-Rojas, L., Perez-Costillas, L., & Gurpegui, M., *Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics : a critical review*. European Child & Adolescent Psychiatry, 2013. 22(8), p. 457-479.

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1988. 31(7), p. 412-419.

McDougle, C.J., Stigler, K.A., Erickson, C.A., Posey, D.J., *Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders*. Journal of Clinical Psychiatry, 2008. 69 (Suppl 4), p.15–20.

McIntyre, R. S., Mancini, D. A., Basile, V. S., Srinivasan, J., & Kennedy, S. H., *Antipsychotic-induced weight gain: bipolar disorder and leptin*. J Clin Psychopharmacol, 2003.23, p. 323-327.

McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R., *Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2012. 379 (9817), p. 721-728.

Meltzer, H. Y., Matsubara, S., Lee, J.C., *The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs*. Psychopharmacol Bull, 1989a. 25, p.390–392.

Meltzer, H.Y., Matsubara, S., Lee, J.C., *Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values*. J Pharmacol Exp Ther 1989b. 251, p. 238–246.

Meltzer, H.Y., McGurk, S.R., *The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia*. Schizophr Bull, 1999. 25, p. 233–255.

Moghaddam, B., Bunney, B.S., *Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study*. J Neurochem, 1990. 54, p. 1755–1760.

Moyer, J. H., Kinross-Wright, V., & Finney, R., *Chlorpromazine as a therapeutic agent in clinical medicine*. AMA Archives of Internal Medicine, 1955. 95(2), p. 202–218.

Mukundan, A., Faulkner, G., Cohn, T., & Remington, G., *Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems*. Cochrane Database Syst Rev 2010, (12), Cd006629.

Murphy, A. L., Gardner, D. M., Cooke, C., Kisely, S., Hughes, J., & Kutcher, S. P., *Prescribing trends of antipsychotics in youth receiving income assistance: Results from a retrospective population database study*. BMC Psychiatry, 2013.13(1), p.198-

Nasrallah, H. A., *Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor binding profiles*. Molecular Psychiatry, 2008. 13, p. 27–35.

Nathan, B.M., Moran, A., *Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: More than just diabetes*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008. 15, p. 21–29.

NCEP. National Cholesterol Education Program (NCEP): *highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents*. Pediatrics, 1992. 89(3), 495-501.

Nielsen, R.E., Laursen, M.F., Vernal, D.L., Bisgaard, C., Jakobsen, H., Steinhausen, H.C., and Correll, C.U., *Risk of diabetes in children and adolescents exposed to antipsychotics: a nationwide 12-year case-control study*. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2014. 53 (9), p. 971-979.e6.

Ogden, C. L., Kuczmarski, R. J., Flegal, K. M., Mei, Z., Guo, S., Wei, R., . . . Johnson, C. L. *Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States:*

improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. Pediatrics, 2002. 109(1), p. 45-60.

Oh, K. J. et al., *Atypical antipsychotic drugs perturb AMPK-dependent regulation of hepatic lipid metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011. 300, E624–E632.*

Olfson, M., Blanco, C., Liu, S.M., Wang, S., Correll, C.U., *National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. Archives of General Psychiatry. 2012. 69(12), p.1247-1256.*

Olfson, M., King, M., & Schoenbaum, M., *Treatment of Young People With Antipsychotic Medications in the United States. JAMA Psychiatry, 2015. 72(9), p. 867-874.*

Olfson, M., Marcus, S. C., Weissman, M. M., & Jensen, P. S., *National trends in the use of psychotropic medications by children. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2002. 41(5), p. 514–521.*

Patel, J.K., Buckley, P.F., Woolson, S. et al., *Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: findings from the CAFE study. Schizophr Res 2009. 111, p. 9-16.*

Patten, S. B., Waheed, W., and Bresee, L., *A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. Can J Psychiatry, 2012. 57(12), p. 717-721.*

Perez-Iglesias, R., Martinez-Garcia, O., Pardo-Garcia, G. et al., *Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. Int J Neuropsychopharmacol, 2014. 17, p. 41-51.*

Pramyothin, P., Khaodhjar, L., *Type 2 diabetes in children and adolescents on atypical Antipsychotics. Curr Diab Rep, 2015. 15: 53*

Pringsheim, T., Doja, A., Gorman, D., McKinlay, D., Day, L., Billinghamurst, L., Carroll, A., Dion, Y., Luscombe, S., Steeves, T., Sandor, P., *Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders: Pharmacotherapy. Canadian Journal of Psychiatry 2012. 57(3), p. 133–143.*

Pringsheim, T., Lam, D., Ching, H., Patten, S., *Metabolic and neurological complications of second generation antipsychotic use in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Safety 2011. 34, p.651-68.*

Pringsheim, T., Panagiotopoulos, C., Davidson, J., Ho, J., The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) guideline group. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *Paediatric Child Health*, 2011. 16(9), p. 581-589.

Pringsheim, T., Lam, D., & Patten, S. B., *The pharmacoepidemiology of antipsychotic medications for Canadian children and adolescents: 2005-2009*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2011. 21(6), p. 537-543.

Qin, L., Knol, M. J., Corpeleijn, E., and Stolk, R. P., *Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data*. *Eur J Epidemiol*, 2010. 25, p. 5–12.

Raffin, M., Gianitelli, M., Consoli, A., Bonnot, O., Menard, M.-L., Askenazy, F., . . . Cohen, D., *Management of Adverse Effects of Second-generation Antipsychotics in Youth*. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 2014. 1(1), p. 84-105.

Remington, G., *Understanding antipsychotic “atypicality”: a clinical and pharmacological moving target*. *J Psychiatry Neurosci*, 2003. 28, p. 275–284.

Reyes, M., Croonenberghs, J., Augustyns, I., Eerdeken, M., *Longterm use of risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: Efficacy, safety, and tolerability*. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2006. 16, p. 260–272.

Reyes, M., et al., *Long-term safety and efficacy of risperidone in children with disruptive behaviour disorders. Results of a 2-year extension study*. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2006. 15(2), p. 97-104.

Richards, A. A., Hickman, I. J., Wang, A. Y. H., Jones, A. L., Newell, F., Mowry, B. J., et al. *Olanzapine treatment is associated with reduced high molecular weight adiponectin in serum: a potential mechanism for olanzapine-induced insulin resistance in patients with schizophrenia*. *J Clin Psychopharmacol*, 2006. 26, p. 232–237.

Raebel, M. A., Penfold, R., McMahon, A. W., Reichman, M., Shetterly, S., Goodrich, G., . . . Gerhard, T., *Adherence to guidelines for glucose assessment in starting secondgeneration antipsychotics*. *Pediatrics*, 2014, 134(5), e1308-1314.

Rodday, A. M., Parsons, S. K., Mankiw, C., Correll, C. U., Robb, A. S., Zima, B. T., . . .

Leslie, L. K., *Child and adolescent psychiatrists' reported monitoring behaviors for second-*

- generation antipsychotics*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2015, 25(4), 351-361.
- Rojo, L.E., Gaspar, P.A., Risco, S.H.L., Arena, P., Cubillos-Robles, K., Jara, B., *Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology*. Pharmacological Research, 2015. 101, p. 74-85.
- Ronsley, R., Scott, D., Warburton, W. P., Hamdi, R. D., Louie, D. C., Davidson, J., and Panagiotopoulos, C., *A population-based study of antipsychotic prescription trends in children and adolescents in British Columbia, from 1996 to 2011*. Can J Psychiatry, 2013. 58(6), p. 361-369.
- Saklad, S.R., Ketchi, C.M., Amrunga, S.A., *Gender differences in weight gain among adolescents started on atypical antipsychotics*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2002. 12, p. 288–289.
- Saucier, R., Fischmeister, L.V., *L'emploi du Largactil en psychiatrie*. Saguenay Médical. 1954. 3(2) p. 226-231.
- Scotto Rosato, N., Correll, C.U., Pappadopulos, E., et al., *Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines II: treatments and ongoing management*. Pediatrics, 2012. 129(6), e1577-e1586.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., & Wong, K., *Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors*. Nature 1976. 261, p. 717–719.
- Seeman, P., Chau-Wong, M., Tedesco, J., and Wong, K., *Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays*. Proc Natl Acad Sci USA, 1975. 72, p. 4376–4380.
- Sentissi O, et al., *Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review*. Schizophr Bul, 2008. 34, p.1189–1199.
- Shams, T.A., Muller, D.J., *Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed*. Current Psychiatry Reports, 2014. 16(10), p.473-
- Shen W. Winston., *A history of antipsychotic drug development*. Comprehensive Psychiatry, 1999. 40 (6), p. 407-414.
- Sicard, M.N., Zai, C.C., Tiwari, A.K., Souza, R.P., Meltzer H.Y., Lieberman, J.A., Kennedy, J.L., Muller, D.J., *Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis*. Pharmacogenomics, 2010. 11(11), p. 1561–1571.

- Silvestre, J. S., and Prous, J., Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*, 2005. 27, p. 289–304.
- Simon, V., van Winkel, R. & De Hert, M., *Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review*. *J. Clin. Psychiatry*, 2009. 70, p. 1041–1050.
- Stafford, M., Mayo-Wilson, E., Loucas, C.E., James, A., Hollis, C., Birchwood, M., Kendall, T., *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*, fev 2015, p. 1-17.
- Starrenburg, F.C., Bogers, J.P., *How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins*. *Eur Psychiatry: J Assoc Eur Psychiatrists*, 2009. 24(3), p. 164–70.
- Stip, Eé, Lungu, O.V., Anselmo, K., Letourneau, G., Mendrek, A., Stip, B., ... and Bentaleb, L. A., *Neural changes associated with appetite information processing in schizophrenic patients after 16 weeks of olanzapine treatment*. *Translational psychiatry*. 2012. 2(6), e128.
- Stip, E., *Who pioneered the use of antipsychotics in North America?*, *Canadian Journal of Psychiatry*, 2015. 60 (3 Suppl 2), S5-S13.
- Stip, Emmanuel. *Happy birthday neuroleptics! 50 years later: la folie du doute*. *Eur Psychiatry*, 2002.17, p. 115-119.
- Strassnig, M., Miewald, J., Keshavan, M. & Ganguli, R., *Weight gain in newly diagnosed first episode psychosis patients and healthy comparisons: one-year analysis*. *Schizophr Res*, 2007. 93, p. 90–98
- Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Ring, K. D., Hamer, R. H., LaVange, L. M., Swartz, M. S., . . . Lieberman, J. A., *A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP)*. *Am J Psychiatry*, 2011. 168(9), 947-956.
- Tarricone, I., Ferrari Gozzi, B., Serretti, A., Grieco, D., Berardi., *Weight gain in antipsychotic-naïve patients: a review and meta-analysis*. *Psychol Med*, 2010. 40, p. 187–200.
- Teff, K.L., Rickels, M.R., Grudziak, J., Fuller, C., Nguyen, H.L., Rickels, K., *Antipsychotic-*

induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. Diabetes, 2013. 62(9), p. 3232–3240.

Tresaco, B., Bueno, G., Pineda, I., Moreno, L. A., Garagorri, J. M., & Bueno, M., *Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children.* J Physiol Biochem, 2005. 61(2), p. 381-388.

Van Rossum, J.M., *The significance of dopamine receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs.* Asch Int Pharmacodyn Ther, 1966. 160, p.492-494.

Vieweg, W.V., Kuhnley, L.J., Kuhnley, E.J., Anum, E.A., Sood, B., Pandurangi, A., Silverman, J.J., *Body mass index (BMI) in newly admitted child and adolescent psychiatric inpatients.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005. 29:511–515.

Wetterling, T., *Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review.* Drug Saf, 2001. 24, p. 59–73.

Yau, P.L., Javier, D.C., Ryan, C.M., Tsui, W.H., Ardekani, B.A., Ten, S., Convit, A., *Preliminary evidence for brain complications in obese adolescents with type 2 diabetes mellitus.* Diabetologia, 2010. 53, p. 2298–2306.

Zito, J. M., Safer, D. J., de Jong-van den Berg, L. T., Janhsen, K., Fegert, J. M., Gardner, J. F., . . . Valluri, S. C., *A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth.* Child Adolesc Psychiatry Ment Health, 2008., 2(1), 26.

ANNEXE 1

Feuille du protocole de monitoring des effets secondaires métaboliques des ASG chez les patients pédiatriques



HÔTEL-DIEU DE LÉVIS
CENTRE HOSPITALIER AFFILIÉ À L'UNIVERSITÉ LAVAL

MONITORING ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES

Zyprexa Risperdal Séroquel _____

ATCD : Familial Pt

HTA Diabète Obésité Hypercholest.

Enseignement fait le : _____

Date								
	Pré-traitement	14 jrs	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois		Valeurs de Référence < 18 ans
Taille								M
Poids								Kg
TA								TA syst : 2x âge +80 TA diast : 2/3 de syst.
Pouls								2-6 ans : 80-120/min. 6-14 ans : 75-115/min. 14 et + : < 100/min.
FS .Hb								120-160 g/L
.GB								4-10,8x10 ⁹ /L
.Neutros								0,48-0,72
.Plaq.								150-400x 10 ⁹
CPK								F : 0-150 U/L H : 0-195 U/L
AST								Ast : >2ans H : <40 F : <35
ALT								Alt : H : <45 F : <40
Glycémie								3,6 – 5,7 mmol/L
Chol.tot.								< 4,40 mmol/L
HDL								> 1,0 mmol/L
LDL								< 2,8 mmol/L
Tri-Glycér.								< 1,10 mmol/L
Ind.Athéro								< 5,0
Na								Na : 135-147 mmol/L
K								K : 3,5–5,3 mmol/L
Cl								Cl : 98-109 mmol/L
TSH								1-5 ans 0,38-7,0 mU/L 5-18 ans 0,32-6,0
Prolactine								H : 4,1 -18,4 Ug/L F : 3,4 – 24,1
Créatinine								4-7 ans : 25-55 8-9 ans : 35-65 10-14 ans : 40-80 > 14 ans H : 57-108 F : 41-84
Signature								

PÉDOPSYCHIATRIE

* 6404 *

6404

ANNEXE 2 Principales méta-analyses et revues systématiques de la littérature analysant comme objectif principal les effets métaboliques des antipsychotiques (APGs et ASGs) chez les enfants et les adolescents

Étude	Populations étudiées	Nombre d'études	Nombre de sujets	Durée	Antipsychotique	Principaux résultats ↑ (moyenne, SD, IC 95%)
Cohen et al., 2012	Méta-analyse enfants et adolescents	64	4015 enfants et ados	3-12 sem	rispéridone olanzapine quétiapine aripiprazole ziprazidone clozapine	Poids 2.02±0.32 (1.30-2.66) kg FG 3.7±1.36 (1.08-6.42) mg/dl Poids 3.99±0.42 (3.17-4.84) kg FG 2.09±1.08 (0.13-4.32) mg/dl CT 4,46±1.65 (1.24-7.73) mg/dl TG 20.18±5.26 (9.85-30.53) mg/dl Poids 1.74±0.38 (0.99-2.5) kg CT 10.77±2.14 (6.6-14.95) mg/dl TG 19.5±3.92 (11.84-27-17) mg/dl Poids 0.89±0.32 (0.26-1.51) kg Pas d'effets significatifs Poids 2.38±1.13 (0.19-4.62) kg
Correll, Sheridan, DelBello, 2010	Revue littérature adultes, enfants et adolescents	14 adultes 5 enfants et ados	3297 adultes 1140 enfants et ados	≤ 12 sem	ASGs, SHs	Prise de poids enfants et ados > adultes Les ASGs ont induit une prise de poids plus importantes que les SHs chez les enfants et les ados (d 0.53) que chez les adultes (d 0.13)
Correll, Lencz, Malhotra, 2011	Revue littérature	63		≤ 12 sem	APGs, ASGs	Prise de poids enfants et ados > adultes

	adultes, enfants et adolescents					
Correll, Detraux et al., 2015	Revue littérature adultes, enfants et adolescents			≤12 mois	ASGs, ATDs, SHs	ATDs, SHs (lithium, valproate) associés à une ↑ du risque d'obésité, dyslipidémie, DM et maladies cardiovasculaires Prise de poids ASGs >> ATDs ou SHs
Dehert, Dobbelaere et al., 2011	Revue systématique enfants et adolescents	24	3048		rispéridone olanzapine quétiapine aripiprazole ziprazidone	Poids 1.76 (1.27-2.25) kg Poids 3.45 (2.93-3.97) kg Poids 1.43 (1.17-1.69) kg Poids 0.79 (0.54-1.04) kg Poids - 0.04 (-0.30-0.30) kg
DeHert et al., 2012	Revue littérature adultes, enfants et adolescents	120			APGs, ASGs	Effets métaboliques : Enfants et adolescents > adultes ASGs > APGs Clozapine = olanzapine > quétiapine ≥ rispéridone = palipéridone > amisulpiride ≥ aripiprazole ≥ ziprazidone
Kryzhanovskaya et al., 2012	Revue littérature enfants et adolescents	86	4280 adultes 179 adolescents	6 mois	olanzapine	Prise de poids adolescents (11.2 kg) > adultes (4.8 kg)
Galling et Correll, 2015	Revue littérature jeunes adultes enfants et adolescents	29	60584	moyenne 28.4 sem 1.6 ans	ASGs	Prévalence DM (OR 8.17, 7.13 -9.36), incidence DM (OR 1.45, 1.10 -1.91) par rapport aux contrôles sains Prévalence DM (OR 3.47, 3.01-4.00), incidence DM (OR 5.37, 4.00 -7.23) par rapport aux contrôles psychiatriques

						Dysrégulation du métabolisme des glucides : olanzapine > quetiapine, aripiprazole, risperidone
Galling, Roldan, Nielsen et al., 2016	Méta-analyse jeunes adultes enfants et adolescents	13	185 105 ASG+ 310 438 patients-années	≥ 3 mois (moyenne 1.7 ans)	APGs, ASGs	Risque cumulatif de DM (OR 2.58, 1.56-4.24) et incidence de DM (IRR 3.02, 1.71-5.35) par rapport aux sujets contrôles sains
		7	1 342 121 contrôles psychiatriques 2 071 135 patients-années			Risque cumulatif de DM (OR 2.09, 1.50-52.90) et incidence de DM (IRR 1.79, 1.31-2.44) par rapport aux sujets contrôles psychiatriques
		8	298 803 contrôles sains 463 084 patients-années			Risque cumulatif de DM associée à : plus longue durée de traitement, olanzapine, sexe masculin
Fraguas et al, 2011	Revue littérature enfants et adolescents	34	2719	3 sem-12 mois	ASGs	Poids : olanzapine (3.8-16.2 kg) > clozapine (0.9-9.5 kg) > rispéridone (1.9-7.2 kg) > quetiapine (2.3-6.1 kg) > aripiprazole (0-4.4 kg)
Maayan et Correll, 2011	Revue littérature adultes, enfants et adolescents	34	1508	3 à 52 sem	rispéridone	Poids 1.9-7.2 kg TG Variation relative du poids (%) 3 x plus grande chez les enfants que chez les adultes
					olanzapine	Poids 3.8-16.2 kg

					<p>quétiapine</p> <p>aripiprazole</p> <p>ziprazidone</p> <p>clozapine</p>	<p>HDL 20 mg/dl , LDL : 15 mg/dl TG Insuline : 15 ml/l Prise de poids enfants et ados > adultes</p> <p>Poids 2.3-6.1 kg TG</p> <p>Poids 0-4.4 kg</p> <p>Pas de prise de poids significative</p> <p>Poids 0.9-9.05 kg</p>
Martinez-Ortega et al., 2013	Revue littérature adultes, enfants et adolescents	127		3 sem-2.5 ans	APGs, ASGs	Enfants et les adolescents seraient plus vulnérables à la prise de poids que les adultes Poids : ASGs (4.5 kg) > APGs (1.5 kg)
Pramyothin et al., 2015	Revue littérature enfants, adolescents et jeunes adultes	67			ASGs	Risque de DM est 2 à 3 x par rapport à la population générale
Pringsheim et al., 2011	Revue littérature enfants et adolescents	122		≤12 sem 12 +	rispéridone olanzapine quétiapine aripiprazole ziprazidone clozapine	Gain pondéral et ↑lipides : olanzapine > clozapine > quétiapine

Raffin et al., 2014	Revue littérature enfants et adolescents	55 41 courte durée 14 longue durée	4206 933	3-12 sem 16-64 sem	rispéridone olanzapine quétiapine aripiprazole ziprazidone	Prise de poids olanzapine, clozapine > rispéridone, quétiapine > aripiprazole, ziprazidone Lipides : olanzapine, quétiapine
Stafford et al., 2015	Revue systématique et méta-analyse jeunes adultes, enfants et adolescents	19	2338	4-52 sem	APGs, ASGs	Balance risques-bénéfices des antipsychotiques moins favorable chez les enfants, ados et les jeunes adultes que chez les adultes

Légende :

ATDs : antidépresseurs

SHs : stabilisateurs de l'humeur

OR : 'odds ratio'

IRR : 'incidence rate ratio'

ANNEXE 3

Principales études prospectives analysant comme objectif primaire les effets métaboliques des ASGs chez les enfants et les adolescents préalablement naïfs d'antipsychotiques

Étude	N	Âge	Durée	ASGs	Principaux résultats ↑ paramètre (moyenne, DS, IC 95%)
Correll et al. 2009	272	4 - 19 ans	10.8 sem	olanzapine	Poids 19.0 (16.4-21.5) lbs (8.5 kg) IMC-z 0.93 FG 3.14 (0.69-5.59) mg/dl Résistance à l'insuline de novo 17.8% CT 15.58 (6.88-24.28) mg/dl LDL 11.54 (3.97-19.11) mg/dl TG 24.34 (9.8-38.88) mg/dl Dyslipidémie de novo 28.9% Dose > 10 mg/jour associée à dyslipidémie et ↑ glycémie
				rispéridone	Poids 11.9 (10.7-13.1) lbs (5.3 kg) IMC-z 0.60 TG 9.74 (0.45-19.03) mg/dl Dyslipidémie de novo 19.4% Résistance à l'insuline de novo 8.3% Dose > 1.5 mg/jour associée ↑ poids, IMC-z, lipides
				quétiapine	Poids 13.5 (10.9-16.0) lbs (6.1 kg) IMC-z 0.44 CT 9.05 (0.41-17.69) mg/dl TG 36.96 (10.13-63.79) mg/dl Dyslipidémie de novo 8.8%

				aripiprazole	Résistance à l'insuline de novo 2.9% Poids 9.9 lbs = 4.4 kg (8.2-11.5) IMC-z 0.37 Dyslipidémie de novo 28.9% Résistance à l'insuline de novo 7.3%
Arango et al. 2014	279	4 - 17 ans	6 mois	olanzapine	Poids 11.5 (8.83-14.20) kg IMC-z 1.08 FG 5.0 (0.3-9.7) mg/dl CT 21.2 (7.9-34.4) mg/dl LDL 44.6 (21.2-67.8) mg/dl
				rispéridone	Poids 7.1 (5.62-8.53) kg IMC-z 0.66 FG 3.8 (1.12-6.45) mg/dl Hyperglycémie de novo 9.6 (%) TG 15.6 (1.1-30.1) mg/dl
				quétiapine	Poids 6.3 (3.46-9.06) kg IMC-z 0.54
Ronsley et al. 2015	37	4 - 18 ans	12 mois	rispéridone	Poids 10.8 (7.9-13.7) kg IMC-z 0.78 (0.45-1.11) FG 0.23 (0.03-0.42) mmol/l
				quétiapine	Poids 9.7 (6.5-12.8) kg IMC-z 0.59 (0.23-0.95) CT/HDL 0.48 (0.15-0.80) mmol/l Hyperglycémie de novo 5.9%
				rispéridone + quétiapine	Poids 10.3 (8.1-12.4) kg IMC-z 0.69 (0.45-0.93)

				rispéridone + quétiapine	FG 0.20 (0.06-0.35) mmol/l Hyperglycémie de novo 14.7% TG/HDL 0.26 (0.02-0.50) mmol/l CT/HDL 0.36 (0.14-0.58) mmol/l
Fleischhaker et al. 2008	33	9 - 21 ans	45 sem	olanzapine clozapine rispéridone	Poids 16.2±8.8 kg IMC-z 1.5±1.1 Poids 9.5±10.4 kg IMC-z 0.7±0.8 Poids 7.2±5.3 kg IMC-z 0.3±0.3

ANNEXE 4 Principales études rétrospectives analysant comme objectif primaire les effets métaboliques des ASGs chez les enfants et les adolescents préalablement naïfs d'antipsychotiques

Étude	Type	N	Âge	Durée	Antipsychotiques	Principaux résultats ↑ paramètre (moyenne, DS, IC 95%)
McIntyre et al., 2008	cohorte	4140	≤ 17 ans	6-90+ mois	Principalement ASGs (42.3% ≥ 1 ASGs)	Risque d'obésité (OR 2.13) ↑ Risque DM (OR 3.23) Polythérapie par ASG fut associée avec ↑ risque d'obésité (OR 2.28), de DM (OR 2.36) et de dyslipidémie (OR 5.26)
Jerrell et McIntyre, 2008	cohorte	4140 (1756 ≥ 1 ASG)	≤ 17 ans	6-90+ mois	Principalement ASGs	Risque d'obésité, de DM, de dyslipidémie, d'effets secondaires neurologiques et digestifs/urogénitaux chez filles et ceux traités par ASG en polythérapie
Roy et al., 2010	comparative	85	58 ≤ 18 ans 27 ≥ 18 ans	6 - 24 mois	ASGs	Prise pondérale chez les jeunes et les adultes indépendante de l'âge
Bobo et al., 2013	cohorte	28 858 antipsychotique 14 429 contrôles appariés	6-24 ans	> 4 ans	87% ASGs	Risque DM 3x (HR 3.03, 1.73-5.32), Risque DM ↑ avec la dose cumulative d'antipsychotique
Nielsen et al., 2014	cas-contrôle	7 253 ASG 41 046 non ASG	< 18 ans	12 ans	Principalement ASGs	Risque de DM augmenté associé au traitement antipsychotique, sexe féminin et âge plus vieux
Rubin et al., 2015	cohorte	107 551 ASG 1 221 434 non ASG	10 - 18 ans	17.2 mois	ASGs	Risque de DM (OR 1.51, 1.35-1.69) Risque de DM avec ASG + antidépresseur (OR 1.54, 1.17-2.03) Pas d'↑ significative du risque de DM avec ASG + stimulants
Ben Amor, Ilies et al., 2017	comparative	147 116 monothérapie 31 polythérapie	4 -18 ans	≤ 24 mois	ASGs	Risque d'anomalies du métabolisme du glucose Pas de différence entre monothérapie vs. polythérapie Âge plus vieux, sexe masculin, glycémie de base, diagnostic de trouble du comportement associé avec TDAH et psychostimulants associés avec l'augmentation des anomalies du glucose

Légende : OR : odds ratio, HR : hasard ratio

ANNEXE 5

Preuve de soumission de l'article à la Revue Canadienne de Psychiatrie

22-Jan-2017

Cher/Chère Dr. Ilies,

Votre manuscrit, CJP-2017-014-OR, intitulé « Long-term metabolic effects in French-Canadian children and adolescents treated with second-generation antipsychotics in monotherapy or polytherapy: a 24-month comparative retrospective study », a bien été soumis en ligne et fait présentement l'objet d'un examen en vue de publication dans The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie.

Le n° de votre manuscrit est CJP-2017-014-OR.

Veillez mentionner le n° de manuscrit ci-dessus dans toute correspondance future ou quand vous téléphonez au bureau pour des renseignements. Si votre adresse postale ou électronique change, veuillez aller à Manuscript Central, à l'adresse <https://mc.manuscriptcentral.com/cjp>, et modifier vos données d'utilisateur conformément.

Vous pouvez également vérifier le statut de votre manuscrit en tout temps en vérifiant votre Centre d'auteur après vous être rendu à <https://mc.manuscriptcentral.com/cjp>.

Nous vous remercions d'avoir soumis votre manuscrit à La Revue canadienne de psychiatrie.

Salutations,

Scott B. Patten, MD, PhD
Editor-in-Chief