

Université de Montréal

**Étude rétrospective sur l'adhésion aux lignes directrices canadiennes (CAMESA) de  
monitoring des effets métaboliques des antipsychotiques de seconde génération  
chez les enfants et les adolescents**

Par  
Sarrah Jazi

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

Avril 2020

© Sarrah Jazi, 2020

Université de Montréal

Département de psychiatrie et d'addictologie, Faculté de médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

**Étude rétrospective sur l'adhésion aux lignes directrices canadiennes (CAMESA) de  
monitoring des effets métaboliques des antipsychotiques de seconde génération  
chez les enfants et les adolescents**

*Présenté par*

**Sarra Jazi**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Dre Lila Amirali**

Présidente-rapporteuse

**Dre Leila Ben Amor**

Directrice de recherche

**Dre Drigissa Ilies**

Codirectrice

**Dr Alain Lebel**

Membre du jury

## Résumé

Les antipsychotiques de seconde génération (ASG) peuvent induire des effets métaboliques tels qu'une prise de poids, des troubles cardio-métaboliques, des effets endocriniens et dans de très rares cas une mort soudaine d'origine cardiaque. Les effets indésirables métaboliques potentiels des ASG doivent être surveillés. L'Alliance canadienne pour la surveillance de l'efficacité et de l'innocuité des antipsychotiques (CAMESA) propose des lignes directrices à cet effet. Les objectifs de cette étude rétrospective sont d'évaluer, à long terme, les taux d'enfants et d'adolescents recevant pour la première fois un ASG bénéficiant d'un monitoring dans les cliniques de santé mentale et de documenter les facteurs qui peuvent les influencer. À cet effet, les dossiers médicaux de 180 enfants et adolescents (âge moyen  $13,3 \pm 3,1$  ans, 54,4 % garçons), traités pour la première fois par ASG entre janvier 2016 et juin 2018, ont été examinés. Les périodes de monitoring ont été divisées en baseline, de 1 à 6 et de 9 à 24 mois. La population étudiée a été stratifiée en enfants (4-12 ans) vs adolescents (13-18 ans). Les caractéristiques sociodémographiques, le diagnostic psychiatrique et les comorbidités, les types d'ASG et les comédications prescrites, les mesures anthropométriques (MA), la pression artérielle (PA), les bilans sanguins (BS), l'électrocardiogramme (ECG) et les années de pratique du psychiatre ont été collectés. Des tableaux croisés ont été utilisés pour présenter les taux de monitoring. Les catégories ont été comparées par analyse de co-variable. Les taux de patients monitorés ont été comparés à travers les catégories de monitoring, en ayant recours au test exact de Fisher. Nos résultats démontrent des taux de monitoring pour MA, BS et PA de : 55 %, 47,8 % et 46,7 % au baseline ; 50 %, 41,7 % et 45,2 % à 1-6 mois ; et 47,2 %, 41,5 % et 40,6 % à 9-24 mois, respectivement. Des taux de monitoring plus élevés étaient associés de manière significative au statut d'adolescent (MA, BS et PA au baseline ; MA et PA à 1-6 mois), à un diagnostic de trouble psychotique et / ou affectif (MA, BS et PA au baseline ; MA et PA à 1-6 mois; BS à 9-24 mois), avoir  $\leq 1$  comorbidités psychiatriques (BS à 1-6 mois), et à l'expérience du clinicien (BS et ECG à 1-6 mois). En conclusion, cinq ans après les recommandations de CAMESA, le monitoring métabolique est effectué chez moins de la moitié des patients et diminue tout au long de la durée du traitement. Dans notre échantillon, les catégories d'âge, de diagnostic, de comorbidités psychiatriques et

d'expérience du clinicien ont influencé les taux de monitoring. Toutefois, des progrès importants doivent encore être réalisés pour parvenir à un taux de monitoring satisfaisant.

**Mots-clés** : population pédiatrique, cliniques externes de psychiatrie, antipsychotiques de seconde génération, effets indésirables métaboliques, recommandations pour le monitoring métabolique

## Abstract

Second generation antipsychotics (SGA) can induce metabolic effects such as weight gain, cardio-metabolic disorders, endocrine effects and in very rare cases sudden cardiac death. The potential metabolic side effects of second generation antipsychotics need to be monitored. The Canadian Alliance for Monitoring the Efficacy and Safety of Antipsychotics (CAMESA) offers guidelines for this purpose. The objectives of this retrospective study are to evaluate, the long-term rates of youths receiving monitoring in mental health clinics and document the factors that may influence them. To this end, the charts of 180 children and adolescents (average age  $13.3 \pm 3.1$  years, 54.4 % males) receiving SGA treatment for the first time between January 2016 and June 2018 were reviewed. Monitoring was divided into baseline and 1 to 6 and 9 to 24-month periods. The population under study was stratified into children (4-12 years) vs adolescents (13-18 years). Socio-demographic characteristics, psychiatric diagnosis and comorbidities, prescribed SGAs and comedications, anthropometric measurements (AM), blood pressure (BP), blood tests (BT), electrocardiogram (ECG) and the psychiatrist's years of practice were collected. Cross tables were used to present the monitoring rates. Categories were compared by covariate analysis. Rates of patients monitored across categories were compared using Fisher's exact test. Our results show that monitoring rates for AM, BT, and BP were: 55 %, 47.8 %, and 46.7 % at baseline, 50 %, 41.7 %, and 45.2 % at 1 to 6 months, and 47.2 %, 41.5 %, and 40.6 % at 9 to 24 months, respectively. Higher monitoring rates were significantly associated with adolescent status vs child (baseline AM, BT, and BP; 1-6-month AM and BP), a diagnosis of psychotic and/or affective disorder (baseline AM, BT, and BP; 1-6-month AM and BP; 9-24-month BT), having  $\leq 1$  psychiatric comorbidities (1-6-month BT), and clinician's experience (1-6-month BT and ECG). In conclusion, five years after publication of the CAMESA guidelines, metabolic monitoring is conducted for less than half of patients and decreases over time. In our sample, age, diagnostic category, psychiatric comorbidities, and clinician's experience influenced the monitoring rates. Major progress still needs to be made before reaching a satisfactory level of monitoring.

**Keywords:** pediatric population, outpatient psychiatric clinics, second-generation antipsychotics, metabolic adverse events, metabolic monitoring guidelines

## Table des matières

Résumé .....	1
Abstract .....	3
Table des matières .....	4
Liste des tableaux .....	6
Liste des figures.....	7
Liste des sigles et abréviations .....	8
Remerciements .....	9
Chapitre 1 – INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	10
Chapitre 2 – REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES EFFETS MÉTABOLIQUES DES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS .....	12
2.1 Principales classes d’antipsychotiques.....	12
2.1.1 Les APG .....	12
2.1.2 Les ASG .....	12
2.2 État des lieux des prescriptions aux ASG .....	14
2.2.1 Les indications thérapeutiques des ASG .....	14
2.2.2 Prescription « off label » des ASG.....	15
2.3 Les effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents.....	18
2.4 Les facteurs prédictifs de l’apparition des effets métaboliques .....	21
2.4.1 Facteurs liés à la prescription d’ASG.....	21
2.4.2 Facteurs liés aux patients.....	23
2.4.3 Caractéristiques liées aux diagnostics .....	25
Chapitre 3 - LE MONITORING DES EFFETS MÉTABOLIQUES DES ASG CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS .....	26
3.1 Pertinence du monitoring des effets métaboliques.....	26

3.2 Les recommandations de monitoring canadiennes CAMESA .....	28
3.3 Les autres recommandations de monitoring des effets métaboliques des ASG pédiatriques (E-U, Europe, Australie) .....	30
3.4 L'adhésion au monitoring des effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents.....	33
3.4.1 Les taux d'adhésion au monitoring des effets métaboliques des ASG .....	33
3.4.2 Facteurs liés à l'adhésion au monitoring des effets métaboliques des ASG .....	35
3.4.3 Les obstacles et les facilitateurs à l'adhésion au monitoring .....	37
Chapitre 4 – ARTICLE SCIENTIFIQUE .....	41
Chapitre 5 – CONCLUSION GÉNÉRALE .....	71
Chapitre 6 – PERSPECTIVES.....	73
Références bibliographiques .....	75
ANNEXE 1- Feuille du calendrier du monitoring des effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents .....	87
ANNEXE 2- Preuve de soumission de l'article à la Revue Canadienne de Psychiatrie.....	92

**Liste des tableaux**

Table 1- Demographic, treatment and clinical characteristics of participants.....50

Table 2- Metabolic rates decomposed by metabolic parameters (AM and BT) .....53

Table 3- Metabolic monitoring rates for the main parameters, stratified by assessed categories,  
during follow-up.....55

# Liste des figures

Figure 1- Duration of SGA follow-up.....51  
Figure 2- Metabolic monitoring rates during follow-up.....52

## Liste des sigles et abréviations

AACAP : American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

ADA : American Diabetes Association

ALT : Alanine aminotransférase

APG : Antipsychotiques de Première Génération

ASG : Antipsychotiques de Seconde Génération

CAMESA : The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in children

CDC : Centers for Disease Control

CIUSSSNIM : Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Nord de l'Île de Montréal

ECG : Électrocardiogramme

É-U : États-Unis

FDA : Food and Drug Administration

HDL : Lipoprotéines à haute densité

HEDIS : Healthcare Effectiveness Data and Information Set

IMC : Indice de Masse Corporelle

LDL : Lipoprotéines à faible densité

NCQA : National Committee for Quality Assurance

NHMRC : National Health and Medical Research Council

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NICE CG155 : National Institute for Health and Care Excellence Clinical Guidelines 155 (

PRL : Prolactine

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

## Remerciements

Mes remerciements vont à la Dre Leila Ben Amor qui, grâce à son encadrement, son enseignement et ses conseils, m'a accompagnée tout au long de ce processus de recherche scientifique.

J'aimerais également adresser mes remerciements sincères à la Dre Drigissa Ilies pour son soutien, sa disponibilité, ses conseils et ses remarques qui ont permis de guider mes réflexions.

J'aimerais aussi remercier Dre Marie-Line Menard pour son accompagnement lors de la rédaction et la relecture de mon mémoire. Ses conseils de rédaction ont été bénéfiques.

De plus, j'aimerais témoigner ma gratitude à M. Claude Berthiaume et tous les professionnels de la santé du CIUSSS NIM pour leur aide précieuse pour ce qui est de la collecte et de l'organisation des données, sans laquelle ce projet n'aurait pu exister.

Enfin, j'aimerais souligner, avec cette occasion, la bourse que j'ai reçue de la part de La Fondation les petits trésors, santé mentale et autisme pour mon projet de maîtrise.

## Chapitre 1 – INTRODUCTION GÉNÉRALE

Chez l'enfant et l'adolescent, les antipsychotiques de seconde génération (ASG) sont largement prescrits depuis les vingt dernières années. En effet, au Canada comme dans le reste du monde, les prescriptions d'ASG en « off label » sont très courantes (Valiquette et al., 2014) pour traiter plusieurs troubles de santé mentale chez les jeunes, comme le trouble du spectre de l'autisme, le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention, l'anxiété, la dépression, les troubles du comportements et l'anorexie mentale (Alessi-Severini, Biscontri, Collins, Sareen, & Enns, 2012; Carton et al., 2015; Chen et al., 2018; Lebow, Sim, Erwin, & Murad, 2013; T. Pringsheim, Stewart, Chan, Tehrani, & Patten, 2019).

Les effets indésirables métaboliques des ASG sont bien documentés et semblent plus prononcés dans la population pédiatrique que dans la population adulte (M. De Hert, Dobbelaere, Sheridan, Cohen, & Correll, 2011; Roy et al., 2010). Ceci est d'autant plus préoccupant que les risques métaboliques indépendants de la médication sont plus importants pour les individus aux prises avec un trouble de la santé mentale que dans la population générale (Foley & Morley, 2011; Olfson, Druss, & Marcus, 2015; C. Panagiotopoulos, Ronsley, Kuzeljevic, & Davidson, 2012; Roy et al., 2010).

L'apparition d'effets métaboliques secondaires aux antipsychotiques peut être associée à des complications importantes pour la santé des patients. C'est pourquoi des recommandations de monitoring ont été publiées au Canada et dans d'autres pays comme le Royaume-Uni, l'Australie, la Belgique et les États-Unis (Cooper et al., 2016; De Nayer et al., 2005; Tamara Pringsheim et al., 2011; Waterreus & Laugharne, 2009) afin de minimiser ces risques en les détectant précocement. Au Canada, The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in children (CAMESA) a publié des lignes directrices spécifiques pour repérer et prévenir les effets secondaires physiques apparaissant sous ASG chez les enfants et les adolescents (Tamara Pringsheim et al., 2011). Ces lignes directrices impliquent un suivi rigoureux en ce qui concerne les paramètres à évaluer et le calendrier des évaluations.

Cependant, les auteurs canadiens et internationaux soulignent un écart important entre les recommandations du monitoring métabolique, certes exigeantes, et la qualité de leur surveillance

dans les pratiques cliniques actuelles au sein de la population pédiatrique (Featherston, Dihigo, & Gilder, 2018; Honey, Ramos, & Brahm, 2013; Pillay et al., 2018; Raebel et al., 2014).

De plus, les études portant sur les facteurs qui influencent le taux de monitoring des effets métaboliques induits par les ASG sont rares. Seules quelques études ont tenté d'identifier et de comprendre les barrières pouvant conduire à un monitoring insuffisant des effets secondaires métaboliques chez les enfants et les adolescents (Javaheri & McLennan, 2019; C. Lambert, Panagiotopoulos, Davidson, & Goldman, 2018; Rodday et al., 2015; Ronsley, Nguyen, Davidson, & Panagiotopoulos, 2015; Ronsley, Raghuram, Davidson, & Panagiotopoulos, 2011; Ronsley, Rayter, Smith, Davidson, & Panagiotopoulos, 2012).

Pour mieux étudier les taux d'adhésion aux recommandations de monitoring des effets métaboliques secondaires aux ASG, nous avons effectué une étude rétrospective sur l'adhésion aux lignes directrices canadiennes (CAMESA) de monitoring des effets métaboliques aux antipsychotiques de seconde génération chez les enfants et les adolescents traités avec un ASG et suivis en cliniques ambulatoires de pédopsychiatrie. Les principaux objectifs de cette étude étaient (1) de décrire l'adhésion à la surveillance des effets métaboliques (telle que requise par les directives CAMESA) sur 24 mois chez les jeunes naïfs d'ASG ; et (2) de documenter les facteurs qui peuvent influencer le taux d'adhésion au monitoring.

L'étude, qui était rétrospective, portait sur 180 dossiers médicaux de patients suivis au sein des cliniques externes de l'Hôpital en santé mentale Rivière-des-Prairies, centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord de l'Île de Montréal (CIUSSSNIM). Elle a été réalisée entre janvier 2016 et juin 2018.

Les principaux résultats de ce travail ont été soumis à la publication dans la revue *The Canadian Journal of Psychiatry* en avril 2020 sous le titre de « Long-term metabolic monitoring of youths treated with second-generation antipsychotics five years after publication of the CAMESA guidelines : are we making progress ? ».

## **Chapitre 2 – REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES EFFETS MÉTABOLIQUES DES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS**

### **2.1 Principales classes d'antipsychotiques**

Les médicaments antipsychotiques sont répartis principalement en deux classes : les Antipsychotiques de Première Génération (APG) et les Antipsychotiques de Seconde Génération (ASG) en fonction de l'affinité et de l'activité de leurs récepteurs spécifiques au neurotransmetteur.

#### **2.1.1 Les APG**

Les APG, aussi nommés antipsychotiques conventionnels ou typiques, ont vu le jour en 1952 avec la découverte de l'action tranquillisante de la chlorpromazine de la famille des phénothiazines (Giroud, Mathé, & Meyniel, 1978). Cette classe médicamenteuse que l'on appelait « neuroleptique » (du grec *neuron* « nerf » et *leipsis* « qui affaiblit ») a été associée à des effets secondaires qui se traduisent par un syndrome extrapyramidal, en particulier une rigidité parkinsonienne (Horacek, 2000). Sur le plan pharmacologique, ils sont caractérisés par la relation de proportionnalité entre leur capacité à bloquer le récepteur dopaminergique D2 et leur efficacité (Seeman, 2004).

#### **2.1.2 Les ASG**

Le concept des ASG, ou antipsychotiques atypiques, est né de la découverte d'une nouvelle molécule, la clozapine, qui pouvait induire un effet antipsychotique sans provoquer d'effet neuroleptique (Burns, 2001). Plusieurs mécanismes pharmacologiques différents semblent définir cette classe médicamenteuse qui regroupe les antipsychotiques antagonistes des récepteurs de la dopamine (D) et de la sérotonine (5-HT). Les ASG sont caractérisés par leurs propriétés chimiques permettant une dissociation rapide des récepteurs D2 et l'antagonisme des récepteurs 5-HT2 (Lalonde P, 2016).

La plupart de ces agents sont atypiques pour différentes raisons. Sur la base de leur profil pharmacologique, les agents atypiques peuvent être divisés en trois groupes fonctionnels :

- 1) Les antagonistes des récepteurs D2, D3 (par exemple, amisulpiride, remoxipride, raclopride et sulpiride)
- 2) Les antagonistes des récepteurs D2,  $\alpha$ 1, 5-HT2A (par exemple, la rispéridone, le sertindole et la ziprasidone) : ils sont également appelés antagonistes de la sérotonine-dopamine
- 3) Les antagonistes de récepteurs multiples ou à large spectre (par exemple, la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine) (Blin, 1999; Gerlach & Peacock, 1995).

Les membres de chaque groupe partagent certaines caractéristiques de liaison aux neurorécepteurs. Ces propriétés pharmacologiques leur confèrent une meilleure tolérance neuromusculaire (Burns, 2001).

## **2.2 État des lieux des prescriptions aux ASG**

### **2.2.1 Les indications thérapeutiques des ASG**

#### **a) Population adulte**

Pour la population adulte, tout comme les APG, les ASG sont principalement indiqués pour le traitement des troubles schizophréniques. Certains ASG (quétiapine, rispéridone, aripiprazole et lurasidone) ont également des indications pour d'autres troubles psychiatriques, tels que les troubles bipolaires. Ils servent aussi comme traitement adjuvant chez les adultes souffrant de dépression majeure qui ne répondent pas adéquatement aux antidépresseurs, ainsi que pour l'agressivité et les symptômes psychotiques dans la maladie d'Alzheimer (Chen et al., 2018).

Au cours des 20 dernières années, une augmentation prononcée de l'utilisation des antipsychotiques a été observée. Cette augmentation est principalement attribuable à une hausse des prescriptions des ASG depuis leur introduction au milieu des années 1990 (Donohue et al., 2014; Niedrig et al., 2016; Verdoux, Tournier, & Begaud, 2010). En effet, bien que les ASG aient une efficacité comparable à celle des APG, leur profil d'effets indésirables se distingue des APG par une meilleure tolérance neuromusculaire (moins d'effets indésirables extrapyramidaux), ce qui conduit au choix de leur usage (Niedrig et al., 2016).

#### **b) Population pédiatrique**

Au Canada, seuls deux ASG sont approuvés en population pédiatrique : l'aripiprazole pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes chez les adolescents âgés de 15 à 17 ans et la lurasidone pour le traitement à court terme des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I chez les jeunes âgés de 13 à 17 ans (Canada, 2018).

Il est à souligner que les indications canadiennes sont très réduites en comparaison avec celles des États-Unis et l'Europe.

Ainsi, aux États-Unis la « Food and Drug Administration » (FDA) a approuvé l'utilisation d'antipsychotiques en tant que traitements de première ligne pour les enfants atteints de schizophrénie, de trouble bipolaire et de graves problèmes de comportement (agressivité, crises de colère, automutilation) associés à l'autisme (Olfson et al., 2015). Elle autorise l'usage de l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone chez les adolescents atteints de

schizophrénie (13 à 17 ans) et chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans (sauf pour l'olanzapine : de 13 à 17 ans) avec des troubles bipolaires de type I, des épisodes maniaques ou mixtes. La FDA autorise aussi l'usage de la rispéridone (5 à 17 ans) et de l'aripiprazole (6 à 17 ans) pour le traitement de l'irritabilité et de l'agressivité chez les jeunes atteints de troubles autistiques (Marcus et al., 2009; McCracken et al., 2002; Nagaraj, Singhi, & Malhi, 2006; Owen et al., 2009). De plus, le groupe consultatif scientifique de la FDA a voté pour approuver l'utilisation de la ziprasidone pour le traitement des enfants et des adolescents atteints de manie dans le trouble bipolaire I (10 à 17 ans) (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011).

Dans les pays de l'Union européenne, l'aripiprazole a été validée en 2009 par l'Agence Européenne de Médecine pour le traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans et plus. De plus, dans certains pays européens, dont la Belgique, la rispéridone est approuvée dès l'âge de 5 ans pour le traitement des troubles du comportement perturbateurs sévères chez les enfants et les adolescents (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011; Di Pietro & Illes, 2015). Ces dernières années, les ASG sont de plus en plus employés pour le traitement de troubles graves du comportement chez les jeunes atteints de troubles du spectre de l'autisme (Erickson, Stigler, Posey, & McDougle, 2005; Olfson, Blanco, Liu, Moreno, & Laje, 2006; Olfson, Crystal, Huang, & Gerhard, 2010).

Pour le Canada, les prescriptions des ASG dans la population pédiatrique ont augmenté de 114 % entre 2005 et 2009, avant de diminuer de 10 % entre 2010 et 2016 (T. Pringsheim et al., 2019). Une autre étude canadienne a révélé que la distribution des ASG dans la population pédiatrique avait augmenté de 33 % (de 34 à 45 ordonnances pour 1000 habitants) entre 2010 et 2013. Celle-ci révèle que la rispéridone est la molécule la plus administrée (50 %), suivie de la quétiapine (25 %), de l'aripiprazole (14 %) et de l'olanzapine (4 %) (Arora et al., 2016).

Malgré leurs indications réglementées réduites, depuis les vingt dernières années, une augmentation considérable des prescriptions des antipsychotiques en population pédiatrique est observée partout dans le monde (Halfdanarson et al., 2017).

### **2.2.2 Prescription « off label » des ASG**

Au cours des vingt dernières années, l'utilisation des ASG a augmenté à un rythme sans précédent dans tous les groupes d'âge au Canada, principalement en raison de nouvelles indications non psychotiques comme les troubles bipolaires et de l'utilisation « off label », c'est-à-dire hors autorisation de mise sur le marché (Murphy et al., 2013).

Ces prescriptions « off label » sont définies par la prescription des ASG pour d'autres conditions de santé mentale que celles autorisées par les Autorités de Santé. L'anxiété, les troubles du comportement perturbateur et les troubles du sommeil sont devenus des motifs de prescriptions de plus en plus courants, tant chez les spécialistes que chez les médecins généralistes (Tamara Pringsheim & Gardner, 2014).

Plusieurs évaluations au cours de la dernière décennie indiquent que le taux global de prescription « off-label » d'antipsychotiques en population pédiatrique a augmenté (Olfson, Blanco, Liu, Wang, & Correll, 2012). L'utilisation « off label » des ASG est fréquente dans la pratique courante, une enquête publiée auprès de pédopsychiatres ayant d'ailleurs révélé qu'un tiers des répondants utilisaient un ASG pour des indications non identifiées par les instances de santé (Rodday et al., 2015).

Dans une revue internationale sur l'usage des ASG chez les enfants, la prévalence des prescriptions « off label » variait de 36 % à 93 % selon les psychopathologies, avec comme principales indications le trouble du déficit de l'attention / hyperactivité, l'anxiété et les troubles de l'humeur (Carton et al., 2015). Étant donné les preuves très limitées de l'efficacité des antipsychotiques dans ce groupe d'âge et pour ces indications (Alexander, Gallagher, Mascola, Moloney, & Stafford, 2011; Loy, Merry, Hetrick, & Stasiak, 2017), cette tendance soulève des inquiétudes, en particulier compte tenu du manque d'études à long terme chez les mineurs (Ben Amor, 2012; T. Pringsheim, Lam, & Patten, 2011). Dans une revue internationale sur l'usage des ASG chez les enfants, la prévalence des prescriptions « off label » variait de 36 % à 93 % selon les psychopathologies, avec comme principales indications le trouble du déficit de l'attention / hyperactivité, l'anxiété et les troubles de l'humeur (Carton et al., 2015). Étant donné les preuves relativement limitées de l'efficacité des antipsychotiques dans ce groupe d'âge et pour ces indications (Alexander et al., 2011; Loy et al., 2017), cette tendance soulève des inquiétudes, en particulier compte tenu du manque d'études à long terme chez les mineurs (Ben Amor, 2012; T. Pringsheim et al., 2011).

En effet, selon les données pharmaco-épidémiologiques canadiennes entre 2005 et 2009, des ASG ont été prescrits chez les jeunes pour le traitement du trouble du déficit de l'attention / hyperactivité (17 %), des troubles de l'humeur et des conduites (14 % -16 %) et des psychoses (13 %) (Di Pietro & Illes, 2014; Tamara Pringsheim et al., 2011). Pour les jeunes atteints de trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité en particulier, des études rapportent qu'ils représentaient 50 % de la

consommation totale d'antipsychotiques aux États-Unis (Daviss, Barnett, Neubacher, & Drake, 2016; Matone et al., 2012). Dans cette même population, une étude canadienne retrouve 10.8 % de combinaison d'ASG avec les psychostimulants (Amor et al., 2014).

Selon une étude rétrospective canadienne effectuée entre 2000 et 2007, les médecins de famille sont ceux qui initient la majorité des ordonnances d'ASG (72 %), suivis des psychiatres (16 %) et des pédiatres (3,5 %). Les autres praticiens (médecins urgentologues, neurologues) représentent une plus petite proportion des prescriptions (environ 2 %) (Murphy et al., 2013). Il est intéressant de noter que les médecins exerçant dans un établissement hospitalier ou de traitement résidentiel étaient plus susceptibles de prescrire des ASG « off-label » (Rodday et al., 2015), un phénomène qui peut être dû à la présence de plus de comorbidités ou de troubles du comportement.

En 2014, l'antipsychotique le plus fréquemment utilisé dans la plupart des pays, quel que soit le groupe d'âge, était la quétiapine, suivie de la rispéridone et de l'olanzapine. Cette répartition est la même chez les adultes et chez les personnes âgées (Halfdanarson et al., 2017), alors que chez les enfants et les adolescents, la rispéridone est l'antipsychotique le plus utilisé (au premier rang dans 10 pays), suivie par la quétiapine et de l'aripiprazole (Arora et al., 2016).

Selon la littérature internationale, il existe des différences marquées entre l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord dans l'utilisation des différents types d'antipsychotiques. Actuellement, les données américaines et canadiennes montrent une utilisation presque exclusive des ASG chez les enfants et les adolescents (Patten, Waheed, & Bresee, 2012). En revanche, l'utilisation des APG est encore assez répandue en Europe, bien qu'un changement significatif vers une utilisation plus fréquente des ASG ait été signalé (Di Pietro & Illes, 2015). Néanmoins, dans certains pays, comme l'Australie, la prescription d'ASG chez les enfants et les adolescents est restée relativement stable dans le temps (Hollingworth, Duhig, Hall, & Scott, 2013). Ce constat peut être dû aux différences dans les schémas de prescription et pourrait s'expliquer par des facteurs socioculturels qui influencent les attitudes envers les troubles mentaux chez les enfants et les adolescents ainsi que l'utilisation de psychotropes chez les jeunes (Di Pietro & Illes, 2015).

### **2.3 Les effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents**

Comme décrit précédemment, les prescriptions de molécules antipsychotiques au sein de la population pédiatrique ont constamment augmenté au cours des 20 dernières années (Halfdanarson et al., 2017), en particulier celles des ASG (Fraguas et al., 2011) en raison de leurs effets secondaires considérés comme moins invalidants sur le plan neuromusculaire par rapport aux APG (Arango, Parellada, & Moreno, 2004; Fraguas et al., 2011; Olfson et al., 2012). En effet, outre l'effet thérapeutique, le choix de la molécule antipsychotique est souvent basé sur les profils d'effets indésirables des différents agents (Caccia, Clavenna, & Bonati, 2011). Étant donné que les ASG sont moins susceptibles de provoquer des effets indésirables aigus tels que les symptômes extrapyramidaux à des doses thérapeutiques, ils sont désormais devenus le traitement standard pour les enfants et les adolescents (Caccia et al., 2011; Correll, 2008a).

En revanche, plusieurs études ont démontré que les ASG sont associés à des effets métaboliques néfastes chez les enfants et les adolescents ainsi que dans la population adulte (Roy et al., 2010). Des preuves croissantes suggèrent un effet plus important chez les jeunes que chez les adultes (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011; Martínez-Ortega et al., 2013; Sengupta et al., 2005).

De nombreuses études ont montré une association importante entre les ASG et des effets indésirables cliniquement préoccupants, comme la prise de poids, les troubles cardio-métaboliques (Arango et al., 2004; Ben Amor, 2012; Correll, 2008a; M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011; Fraguas et al., 2011), les effets endocriniens (Caccia et al., 2011; Correll, 2008a) et dans de très rares cas une mort subite d'origine cardiaque (Coccorello & Moles, 2010; M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011). De plus, il est probable que les troubles métaboliques apparaissant au moment de l'enfance et de l'adolescence puissent constituer des facteurs de risque à la survenue de maladie cardiovasculaire à l'âge adulte avec des risques élevés de morbidité et de mortalité (Allaire, Raghavan, & Brown, 2016; M. De Hert, Cohen, et al., 2011; Sjo, Stenstrom, Bojesen, Frolich, & Bilenberg, 2017).

Les effets métaboliques dus aux ASG se définissent par l'apparition d'une surcharge pondérale, une dyslipidémie ainsi que des perturbations endocriniennes (hyperglycémie, intolérance au glucose, diabète de type 2, élévation de la prolactine, dysthyroïdie) (Citrome et al., 2013; Peuskens, Pani, Detraux, & De Hert, 2014).

### 2.3.1 Gain pondéral et obésité

Chez les enfants et les adolescents, la prise de poids ou l'augmentation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) apparaît comme l'un des effets secondaires le plus important des ASG, avec pour conséquence un risque de diabète de type II, de morbidité cardiovasculaire et de syndrome métabolique (Correll et al., 2009; Eapen & John, 2011). Le syndrome métabolique se définit par l'obésité (tour de taille au 90<sup>e</sup> percentile ou plus) ainsi que la présence de deux ou plus des facteurs de risque majeurs de maladie cardiovasculaire dont l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie et la dyslipidémie (diminution du cholestérol des lipoprotéines de haute densité ou augmentation des triglycérides) (Han & Lean, 2015).

La prévalence du surpoids chez les enfants et les adolescents hospitalisés et exposés aux ASG est trois fois plus importante que celle des normes nationales aux États-Unis (Patel et al., 2007). Le surpoids est défini en général par un IMC entre le 85<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> percentile, et l'obésité par un IMC égal ou supérieur au 95<sup>e</sup> percentile.

Le gain de poids dû à un ASG est considéré comme cliniquement significatif lorsque, durant les 3 premiers mois de traitement, la personne a présenté une augmentation de son poids égale ou supérieure à 5 % par rapport à son poids de départ ou bien si l'IMC-z présente une augmentation d'au moins 0,5 (Correll, 2008a; Correll & Carlson, 2006; Ilies et al., 2017). Il faut noter que l'IMC-z est l'un des meilleurs indicateurs de changement de poids chez les enfants et les adolescents, car il permet la comparaison de l'IMC d'un enfant à ceux des enfants du même âge et du même sexe (Correll & Carlson, 2006). Afin d'obtenir l'IMC-z, l'IMC doit être calculé avec le poids (en kg) divisé par la taille au carré (m<sup>2</sup>). Puis, l'IMC est standardisé pour le sexe et l'âge selon les courbes de croissance du Centers for Disease Control (CDC) (Ogden et al., 2002). Il est important de noter qu'un gain de poids important dans l'enfance ou l'adolescence se prolongera souvent jusqu'à l'âge adulte (Deshmukh-Taskar et al., 2006; Engeland, Bjørge, Tverdal, & Sjøgaard, 2004) et peut induire des conséquences plus graves que s'il était contracté à un âge plus tardif (Biro & Wien, 2010).

### **2.3.2 Dyslipidémie**

La dyslipidémie se définit par des résultats perturbés du bilan lipidique, ce qui a pour effet que les taux sanguins des lipides s'écartent des valeurs seuil considérées normales par rapport à l'âge et au sexe. Les valeurs de références pour le bilan lipidique à jeun sont proposées par le National Cholesterol Education Program pour les enfants et les adolescents (Cook, Weitzman, Auinger, Nguyen, & Dietz, 2003; Lauer et al., 1992). Les lipides sont généralement mesurés par le bilan sanguin lipidique qui inclut les taux du cholestérol total, des lipoprotéines à haute densité (HDL), des lipoprotéines à faible densité (LDL) et des triglycérides.

Selon l'étude de Ronsley et al. sur les perturbations des lipides chez les enfants et les adolescents, il y a une augmentation significative du ratio CT/HDL (de 0.48 mmol/L) après un traitement d'une année sous quétiapine. Après 12 mois de traitement, respectivement sous rispéridone et sous quétiapine, l'incidence d'hypercholestérolémie a augmenté de 33 % et 50 %, l'augmentation des LDL de 25 % et 50 % et l'incidence d'hypertriglycéridémie de 41.2 % et 27.3 % (Ronsley et al., 2015).

### **2.3.3 Perturbation du métabolisme des glucides**

La glycémie est considérée dans les limites de la normale quand le taux de glucose dans le sang, mesuré à jeun, comporte une valeur inférieure à 5.6 mmol/L. L'hyperglycémie ou l'intolérance au glucose se traduit par des valeurs de la glycémie à jeun élevées variant entre 5.6 mmol/L et 6.9 mmol/L, alors que le diabète de type II est défini par une glycémie à jeun de 7,0 mmol/L et plus, une résistance aux effets de l'insuline et/ou une perturbation de la sécrétion de l'insuline (Association, 2014).

La perturbation du métabolisme des glucides due aux ASG est définie par une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline, une altération de la sécrétion de l'insuline et l'apparition du diabète de type II. En effet, une prise d'ASG à long terme est associée à une augmentation de la sécrétion d'insuline (Coccurello & Moles, 2010).

L'utilisation accrue des ASG observée chez les enfants et les adolescents augmente la prévalence du risque de diabète dans cette population. Un traitement à long terme par ASG, des doses cumulées plus élevées et un jeune âge sont associés à un risque plus élevé de diabète chez les enfants et les adolescents traités par ASG (Amor et al., 2017).

## **2.4 Les facteurs prédictifs de l'apparition des effets métaboliques**

Les facteurs prédictifs de l'apparition des effets secondaires métaboliques sous ASG peuvent être associés : (1) à la prescription d'ASG (le type de molécule d'ASG, la dose d'antipsychotique, la durée du traitement antipsychotique, l'exposition préalable aux ASG et les comédications) ; (2) au patient lui-même (l'âge, le sexe, l'ethnie et la génétique) et (3) aux caractéristiques liées aux diagnostics (Correll, Lencz, & Malhotra, 2011; M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011; Maayan & Correll, 2011).

### **2.4.1 Facteurs liés à la prescription d'ASG**

#### **a) Le type de molécule d'ASG**

L'ampleur de la prise de poids induite par les antipsychotiques semble différer selon le type de l'ASG. Selon l'étude de Correll et al. impliquant 205 enfants et adolescents sous ASG, une augmentation de poids de 8,5 kg (IC à 95 % = 7,4–9,7 kg) a été constatée chez les patients sous olanzapine, une augmentation de 6,1 kg (IC à 95 % = 4,9–7,2 kg) pour ceux sous quétiapine, une augmentation de 5,3 kg (IC à 95 % = 4,8 à 5,9 kg) pour ceux sous rispéridone, et de 4,4 kg (IC à 95 % = 3,7 à 5,2 kg) pour ceux sous aripiprazole, par rapport à la variation de poids minimale de 0,2 kg (95 % IC = -1,0 à 1,4 kg) dans le groupe témoin non traité (Correll et al., 2009). Par ailleurs, dans une méta-analyse comprenant 24 essais portant sur 3048 patients d'âge pédiatrique et de diagnostics différents (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011), l'olanzapine a été associée au gain de poids le plus important (3,45 kg ; IC à 95 % = 2,9 à 3,9), suivie de la rispéridone (1,76 kg ; IC à 95 % = 1,2-2,2), la quétiapine (1,43 kg ; IC à 95 % = 1,1 à 1,6), l'aripiprazole (0,79 kg ; IC à 95 % = 0,54 à 1,04) et la ziprasidone (-0,04 kg ; IC à 95 % = -0,38 à 0,30). En effet, selon cette étude (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011), un gain de poids significatif semble être plus fréquent chez les patients atteints de troubles autistiques (entre 1,3 et 2,0 kg), qui sont également plus jeunes et ont probablement été moins exposés aux antipsychotiques auparavant. Les données de ces méta-analyses ont permis de définir des profils d'effets indésirables pour chaque molécule d'ASG (Raffin et al., 2014).

#### **b) La dose journalière d'ASG**

Pour la population adulte, une corrélation a été rapportée entre la dose plasmatique de l'olanzapine, possiblement de la rispéridone, et le gain pondéral. Néanmoins, cette relation doit être mieux

étudiée car il n'y avait pas de corrélation entre la dose journalière et les effets métaboliques (Simon & De, 2009).

Chez les jeunes, des études évoquent une relation dose dépendante entre les effets métaboliques et la concentration sérique de la clozapine, l'olanzapine et possiblement de la rispéridone (Correll et al., 2009; M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011). En outre, chez les enfants et les adolescents récemment exposés à un ASG, une corrélation positive a été rapportée pour la rispéridone, entre la dose journalière et l'importance du gain pondéral et de la dyslipidémie (Correll et al., 2009). En effet, dans cette étude, une dose de rispéridone supérieure à 1,5 mg par jour a été significativement associée à un gain pondéral plus important, à une augmentation du tour de taille, de la masse adipeuse, de l'IMC-z, du cholestérol non-HDL, des triglycérides et du ratio triglycérides/HDL. En revanche, pour l'olanzapine, une relation entre la dose d'ASG et les effets métaboliques a été démontrée seulement pour les lipides sériques et pour les taux de glucose dans le sang. Une dose d'olanzapine supérieure à 10 mg par jour été associée seulement à une augmentation du cholestérol non-HDL, des LDL et de la glycémie (Correll et al., 2009).

Toutefois, selon l'étude de Nielsen et al. réalisée dans la population pédiatrique (n = 48 299), aucune corrélation entre la dose d'ASG et le risque d'effets métaboliques n'a été observée (diabète de type II) (Nielsen et al., 2014).

### **c) Durée du traitement antipsychotique**

Plusieurs études effectuées sur un horizon à long terme montrent que l'effet des ASG sur la prise de poids diminue avec le temps. Une étude effectuée sur 3 ans chez des jeunes atteints du syndrome de la Tourette comparait notamment les effets de la pimozide ou de la rispéridone avec un groupe témoin, sur l'IMC. Elle rapportait que les différences observées au bout d'une année de traitement avaient disparu au cours de la deuxième et troisième année de suivi (Degrauw, Li, & Gilbert, 2009). Néanmoins, selon d'autres études, une augmentation cumulative du poids ou de l'IMC-z constitue une sorte d'évidence au fil du temps (Findling et al., 2010; Turgay, Binder, Snyder, & Fisman, 2002).

### **d) L'exposition préalable aux antipsychotiques**

Il est actuellement bien établi que les patients naïfs d'ASG, ou traités pour la première fois avec un antipsychotique, sont plus vulnérables au gain pondéral que les patients déjà exposés aux ASG.

Selon la revue de littérature de Correll et al., ce risque apparaît trois fois plus important dans la population naïve (Correll et al., 2011). D'autre part, selon la revue de littérature de De Hert et al., tous les types d'ASG ont été associés à une prise de poids importante chez les enfants et adolescents naïfs d'ASG (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011).

#### **e) Traitement concomitant à l'ASG**

L'exposition à deux ASG ou plus semble constituer un facteur prédictif de surpoids ou d'obésité, comme le montre l'étude de Goldstein et al. dans un large échantillon de patients d'âge pédiatrique (n=348) atteints de troubles bipolaires (Goldstein et al., 2008). En effet, l'exposition à la polymédication antipsychotique peut induire un risque plus élevé de développer des événements indésirables comparé à la monothérapie, en particulier chez les filles (Jerrell & McIntyre, 2008). Ainsi, dans une étude de cohorte de 4140 enfants et adolescents sous ASG à partir d'une base de données (McIntyre & Jerrell, 2008), les patients exposés à plusieurs antipsychotiques présentaient un risque significativement plus élevé d'obésité ou de prise de poids que ceux sous monothérapie (OR = 2,28; IC à 95 % = 1,43–3,65).

Par ailleurs, les auteurs d'une revue de littérature sur les troubles bipolaires ont observé que dans les essais d'une durée de 12 semaines ou moins, le gain de poids était plus important avec les ASG et les stabilisateurs de l'humeur en polythérapie par rapport à la monothérapie avec stabilisateur de l'humeur (Correll, 2007). Les psychostimulants pris séparément entraînent une perte de poids (Correia Filho et al., 2005; Ilies et al., 2017) et un léger retard de croissance réversible chez certains patients, très probablement en raison d'une perte de poids ou d'un ralentissement de la prise de poids attendue (Correll & Carlson, 2006). Cependant, les psychostimulants en comédication avec les ASG ne semblent pas atténuer la prise de poids induite par les antipsychotiques (Aman, Binder, & Turgay, 2004).

#### **2.4.2 Facteurs liés aux patients**

La grande variabilité de la prise de poids individuelle sous un ASG suggère qu'il existe une influence des facteurs personnels et génétiques sur l'importance de l'effet métabolique observé sous ASG.

Il a été rapporté que les jeunes, par rapport aux adultes, seraient plus sensibles aux effets secondaires métaboliques sous ASG (Correll et al., 2006; Correll et al., 2011; Correll et al., 2009;

Fleischhaker et al., 2006; Ratzoni et al., 2002). Cependant, le risque de prise de poids induit par les ASG chez les enfants pourrait être encore plus élevé chez les plus jeunes d'entre eux (Fedorowicz & Fombonne, 2005). Parmi les patients atteints de schizophrénie, les enfants et les adolescents semblent être plus à risque de prendre du poids en association avec un traitement antipsychotique (Citrome et al., 2013).

Plus précisément, les adolescents traités par olanzapine ont présenté une augmentation plus importante du poids corporel que les adultes traités par olanzapine (L. A. Kryzhanovskaya et al., 2009; Ratzoni et al., 2002). Chez les adolescents, la rispéridone et la clozapine ont été associées à une prise de poids beaucoup plus élevée que celle rapportée chez les adultes (Fleischhaker et al., 2006; Ratzoni et al., 2002).

Par ailleurs, selon certains auteurs, le sexe féminin a été associé à une possibilité plus élevée de gain de poids induit par les ASG (Jerrell & McIntyre, 2008; McIntyre & Jerrell, 2008). Cependant d'autres études ne voient pas de différence en ce qui concerne les effets métaboliques des ASG selon le sexe. Une étude, portant sur 37 enfants et adolescents hospitalisés et traités par rispéridone pendant 6 mois consécutifs, n'a pas rapporté de différence de prise de poids entre les deux sexes (Martin et al., 2000). À l'inverse, une étude rétrospective réalisée chez des adolescents a observé une plus forte augmentation du poids chez les garçons sous rispéridone, mais cette augmentation était plus importante chez les filles sous olanzapine (Saklad, Ketchie, Amrung, & Vertrees, 2002).

En revanche, les conséquences sociales et émotionnelles de la prise de poids chez les enfants et les adolescents peuvent être plus fortes chez les filles que chez les garçons. Une étude prospective a démontré que les femmes qui ont souffert de syndrome métabolique pendant l'enfance présentaient des niveaux de symptômes dépressifs plus élevés à l'âge adulte que les femmes exemptées du syndrome métabolique infantile (Pulkki-Råback et al., 2009). Par ailleurs, une étude transversale incluant 74 adolescents schizophrènes sous clozapine ou olanzapine a montré qu'un IMC élevé était associé à une altération du fonctionnement physique chez la femme et à un manque d'estime de soi et à la sensation de faim chez l'homme (Bachmann et al., 2012).

De plus, selon une étude portant sur les facteurs prédictifs ethniques, les Afro-Américains ont été associés à un risque plus faible d'obésité et de prise de poids chez les enfants et les adolescents sous ASG que les caucasiens, hispaniques, asiatiques et mixtes (McIntyre & Jerrell, 2008). Cependant, d'autres auteurs n'ont pas trouvé de différences découlant de l'origine ethnique

(Fraguas et al., 2011). De plus, selon une étude portant sur les facteurs prédictifs ethniques, l'origine ethnique afro-américaine a été associée à un risque plus faible d'obésité et de prise de poids chez les enfants et les adolescents sous ASG que les origines ethniques caucasienne, hispanique et asiatique ainsi que les origines ethniques mixtes (McIntyre & Jerrell, 2008). Cependant, d'autres auteurs n'ont pas trouvé de différences s'expliquant par l'origine ethnique (Fraguas et al., 2011).

En revanche, la prise de poids induite par les ASG a été positivement corrélée à l'IMC parental chez les adultes (Stefan Gebhardt et al., 2009), mais également chez les enfants et les adolescents (Ratzoni et al., 2002).

En outre, d'autres études basées sur des paires de jumeaux monozygotes ont suggéré que la prise de poids par les antipsychotiques serait plus fortement associée à des facteurs génétiques qu'à des facteurs environnementaux (S Gebhardt et al., 2010; Theisen et al., 2005). Gebhardt et al. ont trouvé une plus grande similitude dans le changement d'IMC induit par les ASG chez les jumeaux monozygotes que dans les fratries de même sexe, avec respectivement des coefficients de corrélation intra-classe de 0,87 et 0,56, (S Gebhardt et al., 2010).

### **2.4.3 Caractéristiques liées aux diagnostics**

Certains troubles de la santé mentale qui nécessitent le recours au traitement par ASG ont été associés à une augmentation du risque de prise de poids indépendante du traitement antipsychotique, d'autant plus que ces personnes sont à risque de sédentarité et plus susceptibles d'avoir un moins bon régime alimentaire que la population générale (Martínez-Ortega et al., 2013). La prise de poids induite par un traitement antipsychotique peut présenter des particularités dans une catégorie diagnostique spécifique. Par exemple, une revue de la littérature a montré qu'un gain de poids significatif semble être plus fréquent chez les patients atteints de troubles autistiques par rapport à ceux atteints de troubles psychotiques ; à noter que ces patients étaient également plus jeunes et donc avec une exposition courte aux ASG (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011).

## **Chapitre 3 - LE MONITORING DES EFFETS MÉTABOLIQUES DES ASG CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS**

### **3.1 Pertinence du monitoring des effets métaboliques**

Les complications métaboliques des ASG sont une conséquence courante et préoccupante du traitement. L'usage fréquent de ces médicaments au Canada et partout dans le monde pour le traitement des troubles de santé mentale chez les enfants et les adolescents a conduit au développement de recommandations officielles sur la surveillance de leur innocuité et de leur efficacité chez cette population vulnérable (Ho, Panagiotopoulos, McCrindle, Grisaru, & Pringsheim, 2011). Par ailleurs, il existe aussi des recommandations de monitoring des effets métaboliques des ASG chez les adultes (Association, 2004a; Cooper et al., 2016).

La surveillance des effets métaboliques dus aux ASG permet, d'une part, l'identification d'une pathologie traitable dans une population à haut risque (comme le dépistage du diabète, de la dyslipidémie et de l'hypertension) et, d'autre part, l'identification de facteurs de risque à la survenue de ces perturbations pour faciliter les stratégies de prévention et le diagnostic précoce. Les résultats de la surveillance des effets métaboliques peuvent éclairer le choix des ASG avant d'amorcer le traitement afin d'établir le profil/risque des complications métaboliques et de dépister rapidement le développement de divers troubles métaboliques (Cohn & Sernyak, 2006). Cette surveillance est essentielle dans les situations à haut risque, par exemple lorsqu'un patient, déjà atteint de diabète, doit être traité par un ASG, mais elle s'avère également importante pour les jeunes aux prises avec d'autres facteurs de risque (dyslipidémie, maladie cardio-vasculaire). La surveillance peut être utilisée également pour évaluer le résultat d'interventions, comme guider le clinicien à modifier le traitement (en réduisant la dose, en changeant l'ASG pour un autre avec un meilleur profil métabolique, en évaluant l'efficacité d'un changement pharmacologique au niveau métabolique), changer son mode de vie, ou à suivre la progression des paramètres métaboliques (Cohn & Sernyak, 2006).

Un monitoring métabolique doit être réalisé avant même le début du traitement antipsychotique. En effet, les résultats d'une telle évaluation peuvent influencer le choix des antipsychotiques, en particulier lorsque les patients ont une pathologie métabolique existante ou des complications métaboliques (Cohn & Sernyak, 2006).

Aux États-Unis, en 2003, la FDA a exigé qu'un avertissement soit ajouté à l'étiquetage pour tous les ASG mettant en évidence le risque d'hyperglycémie et de diabète (Rosack, 2003). En outre, l'avertissement indiquait que les niveaux de glucose devraient être surveillés chez les patients ayant un diagnostic établi de diabète, des facteurs de risque de diabète ou des symptômes d'hyperglycémie.

Depuis, une plus grande spécificité a été ajoutée à certains étiquetages de traitement ASG concernant les effets néfastes sur la prise de poids et les profils lipidiques (Morrato et al., 2010).

### **3.2 Les recommandations de monitoring canadiennes CAMESA**

Au Canada, CAMESA a publié des recommandations fondées sur des données probantes (une méta-analyse d'études menées entre 1996 et 2010) afin de fournir aux cliniciens des lignes directrices à utiliser pour faciliter et encadrer la surveillance des effets secondaires métaboliques ASG chez les patients pédiatriques (Ho et al., 2011). En effet, ces recommandations ont été formulées pour établir un calendrier de suivi clinique et biologique des patients sous ASG et conseiller aux praticiens une ligne de conduite appropriée pour la prise en charge ou le traitement des complications métaboliques liées à l'utilisation des ASG. Les auteurs suggèrent que les praticiens devraient intégrer ces recommandations à leur jugement clinique, car la nature individuelle et unique des complications liées au patient et au médicament ne peut être ignorée (Ho et al., 2011).

Les lignes directrices CAMESA sont destinées à être appliquées aux enfants et aux jeunes de 18 ans ou moins à qui un ASG est prescrit pour le traitement d'un trouble de santé mentale. Les utilisateurs ciblés de ces lignes directrices sont les psychiatres, les pédiatres, les neurologues et les médecins de famille. Ces recommandations s'appuient sur des travaux antérieurs dans le domaine de la surveillance des ASG (Correll, 2008b; Constadina Panagiotopoulos, Ronsley, Elbe, Davidson, & Smith, 2010) en fournissant un examen systématique des preuves et en liant les recommandations de surveillance à un niveau de preuves. Il convient de noter que les évaluations des électrocardiogrammes (ECG), du nombre absolu de neutrophiles et des examens oculaires à la lampe à fente dans le cadre de la surveillance dépassent le cadre de ces directives. Les cliniciens peuvent consulter la monographie de la clozapine concernant les exigences absolues de numération des neutrophiles, et la monographie de la quétiapine concernant les examens oculaires à la lampe à fente (Tamara Pringsheim et al., 2011). Ces lignes directrices appellent à des évaluations de santé physique de routine et à la surveillance en laboratoire de paramètres, à des fréquences régulières (ligne de base et intervalles de suivi de 1, 2, 3, 6, 9 et 12 mois et ensuite annuellement) comme moyen de prévenir et de détecter les effets métaboliques apparaissant sous ASG (Tamara Pringsheim et al., 2011). En effet, ces directives recommandent la collecte des paramètres d'examen physique (la taille, le poids, l'IMC, le tour de taille, la pression artérielle et l'examen neurologique) et la réalisation de tests de laboratoire à jeun (la glycémie, l'insuline, le cholestérol, les triglycérides, les enzymes hépatiques, l'amylase et la prolactine). Ces paramètres doivent être mesurés à l'introduction du traitement par ASG et à des fréquences de suivi régulières (Tamara

Pringsheim et al., 2011) comme mentionné plus haut. La surveillance de base est effectuée pour déterminer les paramètres métaboliques du sujet avant le traitement. Effectivement, le gain de poids est souvent défini comme cliniquement significatif s'il y a une augmentation de 5 % à 7 % ou plus du poids de base (Correll, 2008a; Correll & Carlson, 2006; Ilies et al., 2017). Une surveillance de suivi dès les premières semaines du traitement est nécessaire chez les patients naïfs d'ASG, car un gain de poids très rapide pourrait survenir au cours des 6 premières semaines de traitement, mais le suivi à long terme est aussi crucial puisque le gain de poids est aussi corrélé à la durée de l'exposition (Coughlin, Goldie, Tranmer, Khalid-Khan, & Tregunno, 2018).

### **3.3 Les autres recommandations de monitoring des effets métaboliques des ASG pédiatriques (E-U, Europe, Australie)**

L'American Psychiatric Association, la North American Association for the Study of Obesity et l'American Association of Clinical Endocrinologists (Association, 2004a) ont publié une déclaration de consensus commune au début de 2004 recommandant le dépistage et la surveillance métabolique, comprenant le poids, l'IMC, le tour de taille, la pression artérielle et les profils de glucose et de lipides sériques à jeun pour tous les patients sous traitement ASG, quel que soit leur âge. Leur base de données probantes à l'appui des tests métaboliques pour les patients traités par ASG consiste en une synthèse de la littérature et des présentations de 14 experts issus des domaines de la psychiatrie, de l'endocrinologie (obésité et diabète), de la FDA et des représentants de l'industrie pharmaceutique. (Association, 2004a, 2004b; Morrato et al., 2010).

Les lignes directrices de cette association (Association, 2004a) énumèrent les paramètres métaboliques spécifiques recommandés pour la surveillance à différents intervalles : ligne de base, 4, 8, 12 semaines après l'initiation d'ASG, trimestriellement pendant une année, annuellement et ensuite tous les cinq ans. Les valeurs de la pression artérielle et de la glycémie devraient être obtenues chaque année ou plus fréquemment chez les personnes qui présentent un risque de base plus élevé de développer un diabète ou une hypertension. Chez ceux dont le profil lipidique est normal, des tests répétés doivent être effectués à des intervalles de 5 ans ou plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué. Les recommandations pour les paramètres de surveillance sont complexes et varient pour chaque intervalle spécifique. Tous les paramètres doivent être surveillés à l'introduction de l'ASG, puis la majorité d'entre eux chaque année (à l'exception des lipides tous les 5 ans). De plus, le poids / IMC doit être surveillé à des intervalles de 4 et 8 semaines, puis tous les trimestres. En outre, tous les paramètres, à l'exception des antécédents familiaux et du tour de taille, doivent être surveillés à un intervalle de 12 semaines suivant le début du traitement antipsychotique (Association, 2004a).

En 2007, le groupe de travail sur la psychopharmacologie préscolaire parrainé par l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) a publié des lignes directrices pour le traitement psychopharmacologique pour les enfants (Gleason et al., 2007), confirmant les lignes directrices de l'American Diabetes Association (ADA). En effet, entre 2006 et 2008, plusieurs méta-analyses ont été publiées fournissant des conseils sur la surveillance des événements

indésirables liés aux ASG chez les enfants (Correll, 2008b; Correll et al., 2006; Correll et al., 2009). Puis, en 2011, des recommandations de surveillance pour l'utilisation des ASG chez la population pédiatrique ont été publiées par AACAP (Child & Psychiatry, 2011).

Bien qu'il existe des différences mineures entre les articles et les directives publiés, les recommandations avant l'initiation du traitement et la surveillance périodique incluent en général une combinaison des paramètres suivants :

- Antécédents du patient et examen physique
- Mesure de la taille, du poids ou de l'IMC et de la circonférence de la taille
- Mesure de la pression artérielle
- Dosage des taux de glucose et des lipides plasmatiques à jeun
- Inclusion potentielle et préventive d'un électrocardiogramme pour identifier un allongement du QTc.

L'importance de ces recommandations pour la population pédiatrique traitée par ASG est de plus en plus reconnue par les groupes d'accréditation. Le National Committee for Quality Assurance (NCQA) a proposé qu'un nouvel ensemble de mesures « Healthcare Effectiveness Data and Information Set » (HEDIS) au sujet de la surveillance métabolique (incluant par exemple le dosage du glucose ou de la glycohéoglobine [HbA1c], du cholestérol) des ASG dans cette population soit mis en œuvre en 2015 (Rodday et al., 2015).

En Europe, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni a développé des recommandations sur la gestion du diabète et des risques cardiovasculaires liés aux ASG pour les adultes. Ces lignes directrices visent à informer les psychiatres, les médecins généralistes, les pharmaciens, les infirmières, les autres praticiens de la santé mentale et les commissaires de services des preuves scientifiques liées aux effets métaboliques induits par les ASG. L'objectif de ces recommandations est de faciliter les discussions à l'échelle locale sur la meilleure façon de fournir les soins appropriés aux personnes sous ASG. Là encore, des mesures doivent être prises avant de commencer un antipsychotique, ou dès que possible, puis aux intervalles indiqués. Le poids doit être mesuré d'une façon hebdomadaire pendant les 4 à 6 premières semaines, puis toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la 12ème semaine de traitement comme

il est indiqué dans les recommandations canadiennes CAMESA. Le poids et l'IMC doivent ensuite être évalués aux 6 mois et au moins une fois par an par la suite, sauf si la situation clinique exige une évaluation plus fréquente. De plus, il est recommandé de tenir compte de l'origine ethnique lors de l'évaluation des résultats de l'IMC. En outre, la glycémie, le profil lipidique et la tension artérielle doivent être surveillés au début du traitement par ASG, à 12 semaines, 6 mois et annuellement (Cooper et al., 2016). Une autre directive NICE Clinical Guidelines 155 (CG155) a été publiée concernant la reconnaissance et la prise en charge de la psychose chez les enfants et les jeunes (Health, 2013). Elle inclut la surveillance de la prise de poids, des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires. L'approche est similaire à celle adoptée dans la directive NICE pour les adultes. Pour les personnes qui développent un gain de poids important, les défenseurs du CG155 privilégient les interventions sur le mode de vie comme première approche. Cependant, une récente mise à jour des recommandations NICE suggère qu'en raison de l'ampleur des effets métaboliques causés par l'olanzapine, celle-ci ne doit pas être utilisée comme médicament de première intention pour les enfants et adolescents au cours de leur premier épisode psychotique (Cooper et al., 2016).

En Australie, le National Health and Medical Research Council (NHMRC) a élaboré un projet de lignes directrices sur le dépistage du diabète dans la population adulte. Ces recommandations suggèrent un dépistage plus soutenu de certains groupes avec facteurs de risque plus élevés, en s'appuyant sur la base des antécédents familiaux, de l'ethnie, de l'âge, d'un antécédent de diabète gestationnel ou d'autres facteurs de risque. Dans ces lignes directrices, les personnes atteintes de troubles psychotiques sont incluses dans le groupe à haut risque. Il est recommandé de surveiller le syndrome métabolique et le diabète. Cette surveillance est requise lors de l'initiation d'un traitement antipsychotique, de l'augmentation de la dose ou du changement d'antipsychotique et également pendant la poursuite du traitement (T. J. Lambert & Chapman, 2004). Un algorithme de surveillance du métabolisme du glucose est utilisé pour les personnes traitées par ASG. Idéalement, les taux de glycémie à jeun ou aléatoires doivent être évalués mensuellement pendant 6 mois après le début ou lors de la modification de l'antipsychotique, puis au moins deux fois par an. Dans les cas où il y a des changements répétés dans le type ou la dose de l'antipsychotique, un jugement clinique sur la surveillance appropriée du glucose est nécessaire. Dans tous les cas, les mesures de la glycémie doivent être obtenues au moins deux fois par an (T. J. Lambert & Chapman, 2004).

### **3.4 L'adhésion au monitoring des effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents**

#### **3.4.1 Les taux d'adhésion au monitoring des effets métaboliques des ASG**

Malgré la disponibilité des lignes directrices établies pour surveiller les effets métaboliques des ASG, des lacunes importantes dans le monitoring en pratique courante sont rapportées dans la littérature (Honey et al., 2013; Rodday et al., 2015). En effet, une revue systématique de 48 études chez l'adulte (290 534 adultes atteints de schizophrénie) examinant la concordance des lignes directrices menées au Canada, aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Espagne et en Australie a conclu que les pratiques de surveillance métabolique sont communément faibles chez les personnes à qui un ASG est prescrit (Connolly, Toomey, & Schneeweiss, 2015; Mitchell, Delaffon, Vancampfort, Correll, & De Hert, 2012). Ceci est en cohérence avec les faibles taux rapportés dans la littérature sur le monitoring des effets métaboliques pédiatriques (Cotes et al., 2017; Honey et al., 2013; Morrato et al., 2010; Rodday et al., 2015).

La question de la divergence entre les pratiques recommandées et les pratiques réalisées a été soulevée par plusieurs auteurs (Morrato et al., 2010; Pappadopulos et al., 2002). Dans une revue de la littérature dans la population adulte réalisée par Bauer et al., une adhésion aux lignes directrices de 27 % a été trouvée dans des études transversales et dans des études portant sur l'avant et après les mises en œuvre de ces lignes directrices (Bauer, 2002). De même, une revue systématique et une méta-analyse effectuées dans la population adulte ont dressé le même constat, concluant que le monitoring métabolique systématique dans les pratiques psychiatriques est insuffisant pour détecter les anomalies métaboliques (Mitchell et al., 2012). En effet, cette méta-analyse démontre que dans 39 études, les taux de surveillance métabolique au baseline étaient généralement bas et supérieurs à 50 % uniquement pour la pression artérielle et les triglycérides. Les taux de monitoring du cholestérol, glucose et du poids ont été de 41,5 %, 44,3 % et 47,9 % respectivement. Les lipides et l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) ont été suivis dans moins de 25 % des cas (Mitchell et al., 2012). Par ailleurs, selon une autre revue de littérature/ méta-analyse adulte récente (Melamed, Wong, LaChance, Kanji, & Taylor, 2019), les taux de monitoring ont augmenté à la suite de l'influence sociale pour changer la culture des prestataires et des organisations de santé afin d'encourager le monitoring du risque métabolique dû aux ASG. En effet, ces interventions étaient associées à une augmentation des taux médians de monitoring du

glucose (28 % à 65 %), des lipides (22 % à 61 %), du poids (19 % à 67 %) et de la pression artérielle (22 % à 80 %) (Melamed et al., 2019).

Chez les enfants, selon l'étude pédiatrique de Connolly et al., effectuée aux États-Unis entre 2003 et 2011 sur une cohorte de 52 407 de nouveaux utilisateurs d'ASG âgés entre 5 et 18 ans, une légère amélioration du monitoring métabolique a été observée immédiatement après la publication des lignes directrices de 2004 de l'ADA. En effet, sur la période étudiée, le taux de la population ayant bénéficié d'un test de glycémie dans les six mois précédant le traitement aux ASG est passé de 5,6 % à 16,1 %. Cependant, les tests de glycémie post-initiation d'ASG ont augmenté significativement pour passer de 14,7 % à 16,6 %. La proportion de tests de glycémie pré-initiation était plus élevée en 2004, avec 16,6 % et les taux de tests de suivi métabolique étaient les plus élevés en 2011, avec 17,5 %. Cette amélioration n'a toutefois pas été maintenue. Dans l'ensemble, les taux de dépistage métabolique sont restés sous-optimaux tout au long du reste de la période d'étude (Connolly et al., 2015).

L'étude canadienne de Coughlin et al., réalisée sur une période de suivi de 1 an, a rapporté qu'aucun des 294 participants n'a reçu de surveillance métabolique considérée comme respectant toutes les recommandations de CAMESA. Avant l'initiation de l'ASG, seuls 25,3 % des enfants et 22,6 % des adolescents avaient reçu une surveillance documentée. Lors du suivi, 24,2 % des enfants et 22,1 % des adolescents avaient reçu une surveillance documentée. Le paramètre le plus fréquemment documenté était le poids, pour lequel 15,3 % des participants ont reçu un suivi au départ et 18 % des participants ont reçu un suivi au cours de toute la période de suivi. Seuls 5,8 % des participants ont vu leur poids documenté à la fois au départ et lors de toutes les périodes de suivi (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018).

Selon une autre étude canadienne de Chen et al. sur l'adhésion aux lignes directrices CAMESA sur une période similaire de 12 mois dans une population pédiatrique comprenant des participants naïfs (n = 2959), et non naïfs d'ASG, seulement 17 % ont eu au moins un test de laboratoire au départ, et 35 % ont eu au moins un test de laboratoire dans la période du suivi. Les tests HDL, LDL, triglycérides et glucose ont été effectués dans moins de 5 % de la cohorte naïve au départ et dans moins de 15 % au cours du suivi. Chez les patients non naïfs (n = 3957), 42 % ont eu au moins un test de laboratoire de suivi recommandé. Les tests de laboratoire les plus fréquemment effectués

chez les patients sous ASG naïfs et non naïfs étaient les taux d'ALT et de TSH. En outre, moins de 22 % ont reçu des tests HDL, LDL, triglycérides ou de glucose (Chen et al., 2018).

Selon l'étude rétrospective de Honey et al. menée aux E-U, seuls 13 % des participants (n= 67, moyenne d'âge 13,5) avaient reçu un monitoring au niveau de base incluant le poids, la pression artérielle et le bilan lipidique à jeun. Aucun patient n'a eu de glycémie à jeun pendant le traitement antipsychotique. La surveillance de suivi a diminué au fil du temps, à l'exception du poids trimestriel (25 %) et de la pression artérielle annuelle (75 %) (Honey et al., 2013) (Honey et al., 2013).

Une étude de cohorte rétrospective pédiatrique (n = 5370), âge 6-17 ans menée aux E-U, initiant un traitement par ASG, a révélé que le monitoring du glucose était effectué chez 31,6 % (intervalle de confiance (IC) à 95 %: 30,4 % - 32,9 %) des enfants et adolescents et que les tests lipidiques étaient effectués chez seulement 13,4 % (IC à 95 %: 12,5 % à 14,4 %) des jeunes sous ASG (Morrato et al., 2010). En outre, la plupart des études de monitoring dans la population pédiatrique et les jeunes adultes (environ 70 %) ne rapportaient que des durées de suivi courtes, généralement inférieures à 6 mois (Pillay et al., 2018).

Selon une enquête effectuée aux E-U envoyée à un échantillon national, sélectionné au hasard, de 1 600 psychiatres pour enfants et adolescents de la liste de diffusion de l'American Medical Association, les pourcentages déclarés de surveillance régulière étaient de 92 % pour la taille et le poids, 81 % pour les taux de lipides et de glucose, 76 % pour la pression artérielle, 66 % pour les antécédents des patients, 23 % le tour de taille et 12 % pour l'ECG (Rodday et al., 2015).

La plupart des études de monitoring dans la population pédiatrique et les jeunes adultes (environ 70 %) ne rapportaient que des durées de suivi courtes, généralement inférieures à 6 mois (Pillay et al., 2018).

### **3.4.2 Facteurs liés à l'adhésion au monitoring des effets métaboliques des ASG**

**L'âge** des patients semble représenter un facteur influençant l'adhésion aux lignes directrices de monitoring des effets métaboliques des ASG. Selon l'étude rétrospective de Morrato et al., dans laquelle 5 370 sujets ont commencé la médication par ASG, les adolescents de 13 à 17 ans ont eu des taux de monitoring plus élevés que les enfants de 6 à 12 ans pour la surveillance du glucose et des lipides (respectivement 35 % et 25 %), et ce, durant les 6 mois de suivi (Morrato et al., 2010).

De plus, selon l'étude de Raebel et al., incluant 16 304 enfants et adolescents, 11 % seulement de cette grande cohorte américaine avaient reçu une évaluation des taux de glucose entre 90 jours avant et 3 jours après le début d'un ASG. Là encore, les enfants semblaient bénéficier moins souvent que les adolescents d'un monitoring du glucose ou de la glycémie avant l'introduction de l'ASG (Raebel et al., 2014). Cependant, les études de Coughlin et Javaheri n'ont pas trouvé de relation entre l'âge et l'adhésion au monitoring (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Javaheri & McLennan, 2019). Cette association peut avoir été manquée en raison de la petite taille de l'échantillon (n=47) (Javaheri & McLennan, 2019) ou des faibles taux de surveillance au cours de la période étudiée (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018).

**Le type d'ASG** prescrit pourrait influencer l'adhésion aux recommandations de monitoring des ASG. En effet, l'étude rétrospective de Coughlin et al. portant sur 294 enfants et adolescents canadiens, rapporte que la prise d'aripiprazole augmenterait les chances de recevoir une surveillance métabolique de base pour les enfants par rapport à ceux qui recevaient de la rispéridone (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018). De même, dans l'étude de Connolly et al., les patients recevant de l'aripiprazole comparés à ceux recevant d'autres ASG (rispéridone, olanzapine, quétiapine et ziprasidone) avaient des taux supérieurs pour les tests de glycémie avec 14,5 % avant l'initiation de l'aripiprazole et 14,8 % après traitement. Connolly et al. rapportent que les patients sous olanzapine avaient une plus faible proportion de tests ordonnés avant et après la période d'initiation avec des taux respectifs de 8,0 % et 7,5 % (Connolly et al., 2015). Pourtant, par rapport à l'olanzapine, l'aripiprazole s'est révélé moins associé à la prise de poids et au syndrome métabolique (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011). Une explication pourrait être qu'en raison du profil métabolique nocif de l'olanzapine (Findling et al., 2003; L. Kryzhanovskaya et al., 2009), les médecins le prescrivent de préférence aux patients considérés comme présentant le plus faible risque d'effets secondaires métaboliques, donc ils ne les surveillent pas de près (Connolly et al., 2015).

Parmi les facteurs qui pourraient influencer l'adhésion au monitoring des effets métaboliques des ASG, **le nombre d'années de pratique des médecins** a été exploré. En effet, une enquête réalisée auprès de 1 600 pédopsychiatres montre qu'un plus grand nombre d'années de pratique était associé à une plus faible surveillance des taux de lipides et de glucose (OR = 0,9, p <0,001) (Rodday et al., 2015).

Par ailleurs, comparés aux **établissements hospitaliers / ambulatoires, les cabinets privés** affichaient les taux de monitoring de la taille et du poids ( $p = 0,001$ ) et de la pression artérielle ( $p < 0,001$ ) les plus faibles (Rodday et al., 2015).

Les données de la littérature concernant le rôle de la **comorbidité** dans l'adhésion au monitoring des effets métaboliques restent controversées. L'étude de Morrato et al. suggère que le fait d'avoir de multiples comorbidités en santé mentale avec d'autres troubles de santé mentale a été associé à un taux deux fois plus élevé de glucose et de lipides (AOR, 2,42 et 2,85 respectivement) (Morrato et al., 2010). À l'inverse, Coughlin et Javaheri ont observé que le nombre de comorbidités psychiatriques n'influencerait pas les taux de monitoring (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Javaheri & McLennan, 2019).

### **3.4.3 Les obstacles et les facilitateurs à l'adhésion au monitoring**

Les obstacles au monitoring de la santé physique chez les patients atteints de troubles de santé mentale ont été décrits sous trois grandes catégories : les facteurs liés au patient, ceux liés aux professionnels de la santé (prescripteur, équipe infirmière) et ceux en rapport avec le système de santé.

#### **a) Les facteurs liés au patient**

Les personnes avec des troubles de santé mentale peuvent éprouver – selon la nature du trouble dont ils souffrent – des difficultés à reconnaître leurs symptômes, pourraient se heurter à un accès difficile aux soins physiques spécialisés, et pourraient faire l'objet de stigmatisation (M. De Hert, Cohen, et al., 2011). D'autre part, en ce qui concerne les prises de sang, il y a des contraintes parfois difficiles à gérer pour ces patients vulnérables. En effet, les patients doivent être à jeun, avoir un rendez-vous programmé et surmonter la peur d'une piqûre d'aiguille, ce qui peut représenter un frein à la réalisation du bilan sanguin (C. Lambert et al., 2018).

#### **b) Les facteurs liés aux professionnels de la santé en charge des jeunes patients**

Pour adhérer à un monitoring, il faut le comprendre. Il est difficile de savoir si les professionnels de la santé, dont les médecins prescripteurs, parviennent à éduquer efficacement les parents et les jeunes traités par ASG. Une sensibilisation accrue des parents ou tuteurs des enfants aux effets métaboliques sous ASG de la part des professionnels de la santé pourrait conduire à un taux d'adhésion au monitoring plus élevé (Wakefield et al., 2019). En effet, il est recommandé que les

décisions concernant la médication, ses effets et son monitoring devraient toujours être discutés ; et que les décisions soient prises en collaboration avec le patient et sa famille, étant donné que le poids accordé aux risques et bénéfices des ASG peut varier en fonction des besoins individuels (Cooper et al., 2016).

La littérature fournit des informations sur la façon d'améliorer le respect des lignes directrices du monitoring des effets métaboliques des ASG. Certaines études ont montré que l'éducation et la sensibilisation des pédopsychiatres (Cotes et al., 2017; Ronsley et al., 2012), mais aussi des infirmières praticiennes en santé mentale (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Featherston et al., 2018) aux effets métaboliques des ASG et aux lignes directrices du monitoring améliorent les taux de surveillance dans la population pédiatrique. Dans le même sens, Ronsley et al. montrent dans leur étude rétrospective que la mise en œuvre d'un programme de formation sur le monitoring des effets métabolique induits par les ASG, destiné aux pédopsychiatres, pédiatres, infirmières en santé mentale et psychologues, augmente la surveillance métabolique de 40 % au baseline. Cette augmentation persiste, mais diminue avec le temps puisqu'elle est de 20 % à 3 et 6 mois, et de 18 % à 12 mois (Ronsley et al., 2012). Cette sensibilisation peut être mise en place en organisant des séminaires éducatifs réguliers avec des conférences didactiques et des affiches décrivant la pratique du monitoring recommandé (Hetrick et al., 2010).

Par ailleurs, une enquête auprès des professionnels de la santé (n = 70) en Colombie-Britannique a exploré les obstacles possibles au monitoring des effets métabolique chez les jeunes traités par ASG dans les services de soins en santé mentale hospitaliers (n = 44) et communautaires (n = 26) (Ronsley et al., 2011). La majorité des répondants ont reconnu que la surveillance de la santé physique faisait partie de leur responsabilité, tout en soulignant l'absence de systèmes fiables de documentation et de communication. Les répondants estimaient qu'ils avaient suffisamment de temps pour entreprendre un monitoring métabolique. Cependant, ils ont déclaré être en difficulté en ce qui concerne l'interprétation des résultats et l'action à entreprendre en fonction des résultats du monitoring métabolique (Ronsley et al., 2011). En effet, les professionnels de la santé étaient généralement préoccupés par les problèmes de communication entre les différents niveaux de soins (primaire-secondaire-tertiaire) ; les obstacles communs identifiés comprenaient notamment des systèmes inadéquats pour déléguer la responsabilité du monitoring, du partage et de l'action sur les résultats de laboratoire. De plus, il est important de noter que dans cette enquête, un tiers du

personnel hospitalier et un quart du personnel de santé communautaire étaient préoccupés par le fait que la communication d'informations sur les effets secondaires métaboliques aux patients réduirait l'adhésion aux ASG (Ronsley et al., 2011).

C'est pourquoi Pisano et al. soulignent l'importance d'une bonne collaboration entre les pédopsychiatres et les pédiatres pour l'identification et la gestion des effets métaboliques (Pisano et al., 2016). Cooper et al. ajoutent que les psychiatres doivent utiliser leur jugement professionnel pour les décisions concernant le monitoring de la santé physique d'un patient (Cooper et al., 2016). À cet effet, les recommandations canadiennes CAMESA ont formulé des recommandations spécifiques de prise en charge des complications métaboliques des ASG (Ho et al., 2011).

Il est difficile de savoir si les professionnels de santé, dont les médecins prescripteurs, parviennent à éduquer efficacement les parents et les jeunes traités par ASG.

### **c) Les facteurs liés au système de santé**

De manière générale, les jeunes souffrant des troubles de santé mentale et présentant des plaintes physiques pourraient rencontrer des difficultés d'accès aux soins et aux consultations en médecine physique. Cela s'explique en partie par l'approche cloisonnée entre santé mentale et santé physique. En effet, les patients recevant des ASG ont souvent des suivis limités en dehors de leur équipe de soins psychiatriques (M. De Hert, Cohen, et al., 2011), ce qui entraîne des taux plus élevés de problèmes physiques non diagnostiqués et non traités (M. De Hert, Cohen, et al., 2011).

L'adoption des lignes directrices sur la surveillance métabolique et la qualité globale des soins offerts aux enfants et aux adolescents avec un traitement par ASG sont influencées par la façon dont les services psychiatriques sont organisés. Les longues listes d'attente pour accéder à une consultation psychiatrique imposent des contraintes de temps aux psychiatres et à leur capacité à effectuer une surveillance métabolique adéquate, ce qui occasionne des soins physiques fragmentés et expose les patients à des risques de complications cardio-métaboliques (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Tamara Pringsheim et al., 2011).

De plus, Hetrick et al. soulignent qu'un équipement complet et approprié est nécessaire pour assurer une surveillance métabolique adéquate, comme des balances, des brassards de tensiomètre, des rubans à mesurer, des mesures de la taille et l'ECG (Hetrick et al., 2010). Le manque

d'équipement nécessaire pour la surveillance des ASG dans les milieux de santé mentale peut contribuer à de faibles taux de monitoring métabolique (M. De Hert, Cohen, et al., 2011).

D'autres facteurs pouvant influencer négativement le monitoring métabolique ont été rapportés : les exigences d'évaluation en laboratoire, la mauvaise communication des résultats, les coûts encourus pour l'analyse de sang en laboratoire et le temps requis pour les procédures (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; M. De Hert, Cohen, et al., 2011).

## **Chapitre 4 – ARTICLE SCIENTIFIQUE**

**Soumis le 26 Avril 2020 à La revue canadienne de psychiatrie**

**(The Canadian Journal of Psychiatry)**

**Title:**

**Long-term metabolic monitoring of youths treated with second-generation antipsychotics five years after publication of the CAMESA guidelines: are we making progress?**

Sarra Jazi, BSc<sup>1</sup>, Leila Ben-Amor, MD, MSc<sup>1,2</sup>, Pascale Abadie, MD, PhD<sup>1,3,4</sup>, Marie-Line Menard MD, PhD<sup>5</sup>, Rachel Choquette, BSc<sup>6</sup>, Claude Berthiaume, MSc<sup>1,4</sup>, Laurent Mottron, MD, PhD<sup>1,3,4</sup>, Drigissa Ilies, MD, MSc<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry and Addictology, University of Montreal, Montreal, Quebec

<sup>2</sup> Department of Child and Adolescents Psychiatry, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, CHU Ste-Justine Research Center

<sup>3</sup> Child and Adolescents Psychiatry Division, Department of psychiatry, Rivière-des-Prairies Mental Health Hospital, CIUSSS-NIM, Montreal, Quebec,

<sup>4</sup> CIUSSS-NIM Research Center, Montreal, Quebec

<sup>5</sup> Children's Hospital of Nice, University Department of Child and Adolescent Psychiatry, CoBTek, EA7276, Côte d'Azur University, Nice, France

<sup>6</sup> Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec

**Corresponding Author:**

Drigissa Ilies, MD, MSc, Child and adolescent's psychiatrist, Child and Adolescents Psychiatry Division, Department of psychiatry, Rivière-des-Prairies Mental Health Hospital, CIUSSS-NIM, University of Montreal, Montreal, Quebec

E-mail: drigissa-andrada.ilies.cnmtl@ssss.gouv.qc.ca

## ABSTRACT

**Objective:** The potential metabolic adverse effects of second-generation antipsychotics (SGA) need to be monitored. The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics (CAMESA) offers guidelines for this purpose. We aimed to evaluate the long-term rates of youths receiving monitoring in mental health clinics and document the factors that may influence them.

**Method:** The charts of 180 patients ( $13.3 \pm 3.1$  years, 54.4 % males) receiving SGA treatment for the first time between January 2016 and June 2018 were reviewed. Monitoring was divided into baseline and 1 to 6 and 9 to 24-month periods. Population under study was stratified into children (4-12 years) and adolescents (13-18 years). Socio-demographic characteristics, psychiatric diagnosis and comorbidities, prescribed SGAs and comedications, anthropometric measures (AM), blood pressure (BP), blood tests (BT), electrocardiogram (ECG), and the psychiatrist's years of practice were collected. Cross tables were used to present the monitoring rates. Categories were compared by covariate analysis. Rates of patients monitored across categories were compared using Fisher's exact test.

**Results:** Monitoring rates for AM, BT, and BP were: 55 %, 47.8 %, and 46.7 % at baseline, 50 %, 41.7 %, and 45.2 % at 1 to 6 months, and 47.2 %, 41.5 %, and 40.6 % at 9 to 24 months, respectively. Higher monitoring rates were significantly associated with adolescent status (baseline AM, BT, and BP; 1-6-month AM and BP), a diagnosis of psychotic and/or affective disorder (baseline AM, BT, and BP; 1-6-month AM and BP; 9-24-month BT), having  $\leq 1$  psychiatric comorbidities (1-6-month BT), and clinician's experience (1-6-month BT and ECG).

**Conclusion:** Five years after publication of the CAMESA guidelines, metabolic monitoring is conducted for less than half of patients and decreases over time. In our sample, age, diagnostic category, psychiatric comorbidities, and clinician's experience influenced the monitoring rates. Major progress still needs to be made before reaching a satisfactory level of monitoring.

**Key words:** pediatric population, outpatient psychiatric clinics, second-generation antipsychotics, metabolic adverse events, metabolic monitoring guidelines

## BACKGROUND

Antipsychotic (AP) use has increased dramatically in the pediatric population over the past 20 years worldwide (Halfdanarson et al., 2017). In Canada, there was a 114 % increase in AP prescriptions from 2005 to 2009 and a 33 % increase from 2010 to 2013 (Arora et al., 2016), followed by a 10 % decrease between 2010 and 2016 (T. Pringsheim et al., 2019). Increased prescription has been associated with a higher frequency and longer duration of their use (Patten et al., 2012; T. Pringsheim et al., 2011). Canadian boys are far more likely than girls to receive second-generation antipsychotic (SGA) prescriptions and at a younger age (Kalverdijk et al., 2017; T. Pringsheim et al., 2011; Ronsley et al., 2013).

Only aripiprazole is approved in the Canadian pediatric population for the treatment of schizophrenia in adolescents aged 15-17 years and lurasidone for bipolar disorder in 13-17-year-olds for manic or mixed episodes and depressive episodes (Canada, 2018). However, SGAs are commonly used to treat multiple non-schizophrenic conditions in youths (Valiquette et al., 2014): disruptive behavior associated with autism spectrum disorder (ASD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), conduct disorders, tics, anxiety, depression, and anorexia nervosa (Alessi-Severini et al., 2012; Carton et al., 2015; Chen et al., 2018; Lebow et al., 2013; T. Pringsheim et al., 2019).

Consequently, there has been increased concern about the risk-benefit profile of these medications, specifically for minors (Arora et al., 2016). Olanzapine and clozapine carry a high risk, quetiapine and risperidone a moderate risk, and aripiprazole and ziprasidone a low but non-negligible risk (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011; Marc De Hert, Detraux, Van Winkel, Yu, & Correll, 2012; Fraguas et al., 2011; Martínez-Ortega et al., 2013; Pisano et al., 2016; T. Pringsheim et al., 2011; Raffin et al., 2014; Stafford et al., 2015). Metabolic adverse effects (AEs), including weight gain, dyslipidemia, hyperglycemia, type 2 diabetes, and metabolic syndrome, may be more pronounced in the pediatric than adult population (M. De Hert, Cohen, et al., 2011). Metabolic disturbances in childhood and adolescence are well established risk factors for further cardiovascular morbidity and mortality in adulthood (Allaire et al., 2016; M. De Hert, Cohen, et al., 2011; Sjo et al., 2017). The metabolic risks observed in mental illness are also greater than in the general population (Foley & Morley, 2011; Olson, Delate, & Duagn, 2006; C. Panagiotopoulos et al., 2012; Roy et al., 2010).

The United Kingdom, Canada, Australia, Belgium, and USA (Association, 2004a; Cooper et al., 2016; De Nayer et al., 2005; Tamara Pringsheim et al., 2011; Waterreus & Laugharne, 2009) have developed specific guidelines for the screening, monitoring, and management of metabolic complications. The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) has published specific guidelines to prevent, detect, and manage AEs of SGA use in the pediatric population. Monitoring recommendations include physical health and neurological examinations, assessment of anthropometric measures (AM) (height, weight, body mass index (BMI), and waist size), blood pressure (BP), and blood tests (BT) (fasting plasma glucose, insulin, cholesterol, triglyceride, liver enzyme, amylase, prolactin, and TSH levels) at baseline and at 1-, 2-, 3-, 6-, 9-, and 12-month follow-ups (Tamara Pringsheim et al., 2011). Beyond 12-months, monitoring recommendations are solely based on expert clinical opinion due to the absence of long-term studies (Tamara Pringsheim et al., 2011). Despite these recommendations, there are large gaps between what is prescribed and the quality of monitoring in clinical practice (Featherston et al., 2018; Honey et al., 2013; Pillay et al., 2018; Raebel et al., 2014), especially in outpatient settings (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Javaheri & McLennan, 2019; Nolt, Kibler, Wilkening, & Fabian, 2017; Ronsley et al., 2012).

There is limited research on long-term metabolic monitoring, although SGAs are increasingly prescribed for longer durations (Patten et al., 2012; T. Pringsheim et al., 2011), with adverse metabolic complications continuing to mount over time (Bobo et al., 2013; B. Galling et al., 2016; Britta Galling & Correll, 2015; Haddad & Sharma, 2007; Ilies et al., 2017; Ronsley et al., 2015).

The factors associated with assessing monitoring have not been robustly evaluated. Published studies have encompassed only short-term (6-12 months or less) follow-up and have reported limited and conflicting conclusions related to methodological limitations (Javaheri & McLennan, 2019; Kauffman, Delate, & Botts, 2017; Morrato et al., 2010; Rodday et al., 2015; Wakefield et al., 2019). A recent 12-month retrospective Canadian study exploring which patient, treatment, and healthcare utilisation variables were associated with adherence to CAMESA metabolic guidelines in SGA-treated children and adolescents only highlighted factors associated with baseline monitoring (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018). Additional research over a longer period of follow-up is clearly needed. We aimed to evaluate the rates of metabolic

monitoring in children and adolescents receiving SGA for the first time in mental health outpatient clinics for up to 24-months of treatment and document the factors that may influence them.

## **METHODS**

### **Study design and subjects**

Retrospective electronic records of 180 youths receiving care in outpatient psychiatric clinics at the Rivière-des-Prairies Mental Health Hospital, CIUSSS-NIM (Integrated University Health and Social Services Centers of North of Montreal Island), a child and adolescent mental health hospital in Montreal, during the study period of January 2016 to June 2018 were reviewed. To be included in the study, patients had to be 4 to 18 years old, treated with an SGA during the study period, and SGA-naïve prior to the SGA prescription. “SGA-naïve” was defined as having no SGA listed in the medical history before their baseline visit. Patients with diagnosed diabetes or dyslipidemia prior to SGA treatment were excluded. Study procedures were approved by the CHU Sainte-Justine and CIUSSS-NIM ethics and research committees (MP-21-2016-1201). This retrospective study using data recorded in the medical charts was conducted with the approval of Director of Professional Services of CIUSSS-NIM. Participants were not required to give informed consent.

### **Data collection/Assessments**

Data on demographic characteristics (age and sex), psychiatric diagnosis and comorbidities (DSM 5), prescribed SGAs (type, immediate-release or extended release formulations), AM, BP, BT, ECG, and the psychiatrist’s years of practice were collected. Monitoring was divided into baseline and 1 to 6- and 9 to 24-month periods. The main diagnoses were grouped into: “psychotic and/or affective disorders” (psychotic, bipolar, depressive, and adjustments disorders), “neurodevelopmental disorders” (ASD, ADHD, tics/Tourette syndrome, and oppositional defiant disorder), and “personality, anxiety, and other disorders” (personality disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, and intermittent explosive disorder). Comedications were classified into psychostimulants, atomoxetine, alpha-2a-agonists, antidepressants, and mood stabilizers. Based on the CAMESA guidelines (Tamara Pringsheim et al., 2011), AM (height, weight, and waist size), BT (glucose, insulin, lipids, prolactin, and TSH), BP, and ECG assessed at each time-period were documented. Monitoring was considered to be complete if at least one assessment of AM, BT, BP, or ECG was reported within the defined monitoring periods.

## **Statistical analysis**

The study population was stratified into children (4-12 years) vs. adolescents (13-18 years); the main diagnostic categories, consisting of psychotic and/or affective disorders, neurodevelopmental disorders, and personality, anxiety, and other disorders; the number of years of practice of the psychiatrist, divided between < 12 years and > 12 years; SGA type, consisting of quetiapine, risperidone, aripiprazole, and others (clozapine and olanzapine); and psychiatric comorbidities, separated between 0 to 1 and 2 to 4. Monitoring rates were calculated for AM, BT, BP, and ECG at baseline and 1 to 6- and 9 to 24-month periods. The sample characteristics are presented as the means and standard deviations (SD) for continuous variables, and frequencies and percentages for categorical variables (participant demographics, diagnosis, and treatment parameters) with their 95 % confidence intervals.

Categories were compared by covariate analysis for age, main diagnosis, the number of psychiatric co-morbidities, psychiatrist's number of years in practice, and SGA-type. Monitoring rates and the link with their covariates were ordered in Cross tables. Fisher's exact test was used to compare the rate of patients monitored across categories. The significance level was set at a p-value < 0.05. All statistical analysis was performed using SPSS, version 25.

## **RESULTS**

### **Participant demographic and treatment variables**

Over two-thirds (67.8 %) of the subjects were adolescents and 54.4 % were male. The most frequent diagnostic category was “neurodevelopmental disorders” (48.9 %), followed by “psychotic and/or affective disorders” (26.1 %), and “personality, anxiety and other disorders” (25 %). Quetiapine was prescribed to 41.7 % of patients, risperidone to 35.6 %, aripiprazole to 18.9 %, and others (clozapine and olanzapine) to 3.9 % (Table 1).

Table 1: Demographic, treatment and clinical characteristics of participants

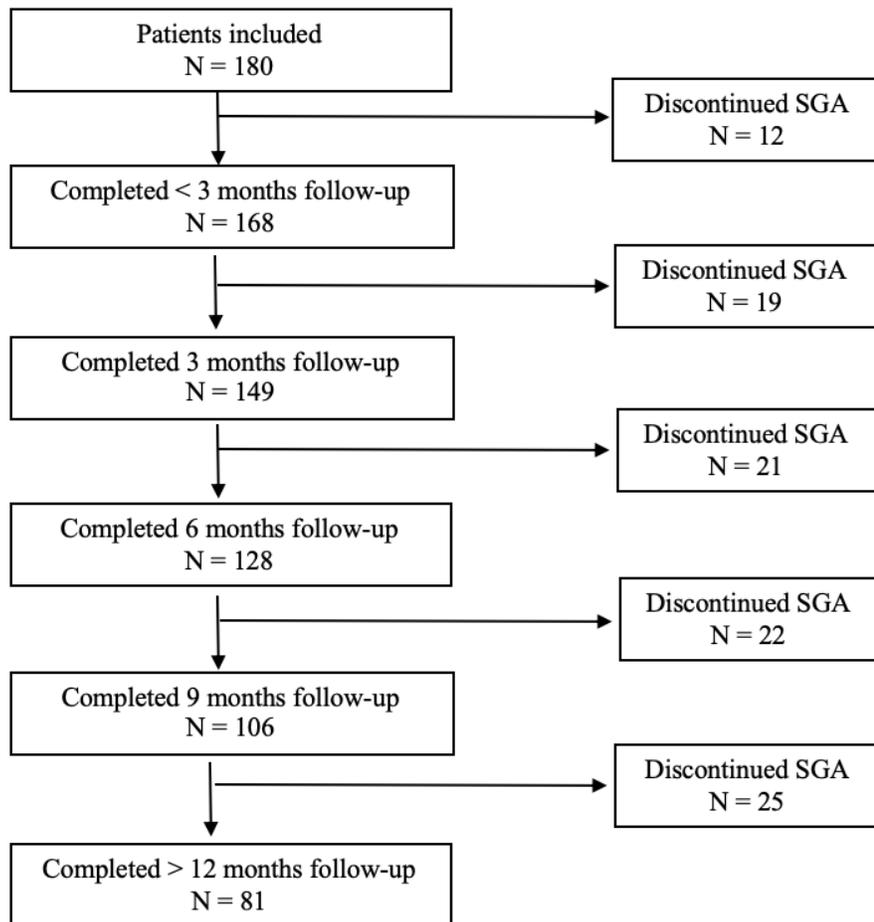
<b>Age</b> (mean years, SD)	13.3	3.1
Adolescents (13-18 years) (n, %)	122	67.8
Children (4-12 years) (n, %)	58	32.2
<b>Sex</b> (n, %)		
Male	98	54.4
Female	82	45.6
<b>Main diagnosis</b> (n, %)		
Neurodevelopmental disorders	88	48.9
Psychotic and/or affective disorders	47	26.1
Personality, anxiety and other disorders	45	25.0
<b>Psychiatric comorbidities</b> (n, %)		
0 to 1 diagnosis	92	51.1
2 to 4 diagnosis	88	48.9
<b>Psychiatrist's number of years in practice</b> (n, %)		
≤ 12 years	152	84.9
>12 years	27	15.1
<b>Type of SGA</b> (n, %)		
Quetiapine	75	41.7
Risperidone	64	35.6
Aripiprazole	34	18.9
Others (clozapine and olanzapine)	7	3.9
<b>Concomitant medication</b> (n, %)	150	79.4
Psychostimulant	42	23.3
Atomoxetine	8	4.4
Alpha-2a-agonists	42	19.4
Antidepressants	46	25.6
Mood stabilizers	12	6.7

Legend: SD: Standard Deviation; n: number; SGA: Second Generation Antipsychotic

### Follow-up of monitoring rates

In total, 128 (77.1 %) patients benefitted from a SGA follow-up for at least six months and 81 (45 %) were followed up for more than 12 months. The mean duration of SGA follow-up was  $9.44 \pm 6.94$  months, without a significant difference between children and adolescents ( $9.74 \pm 7.45$  vs  $9.30 \pm 6.71$  months) (Figure 1).

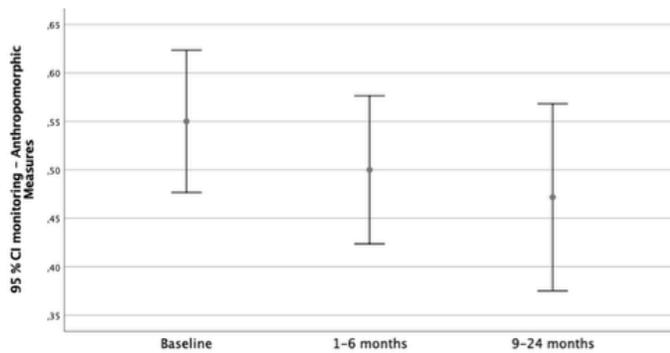
Figure 1: Duration of SGA follow-up



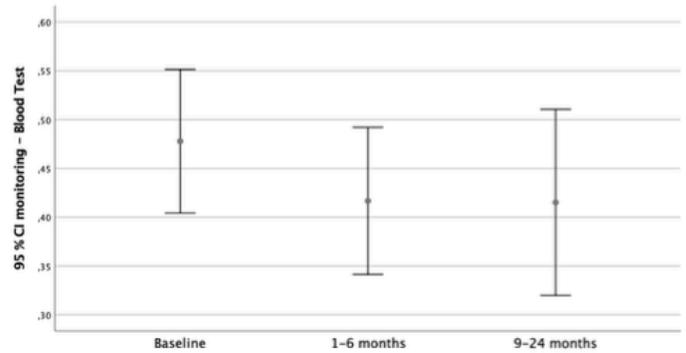
Legend: N: number of patients

Monitoring rates showed that only around half of the patients were monitored and this decreased from baseline to 1 to 6 months and 9 to 24 months for: AM (55 %, 50 %, and 47.2 % respectively), BT (47.8 %, 41.7 %, and 41.5 %, respectively), and BP (46.7 %, 45.2 %, and 40.6 %, respectively) (Figure 2a to c). ECG monitoring rates were considerably lower (6.7 %, 11.3 %, and 4.7 %, respectively) (Figure 2d).

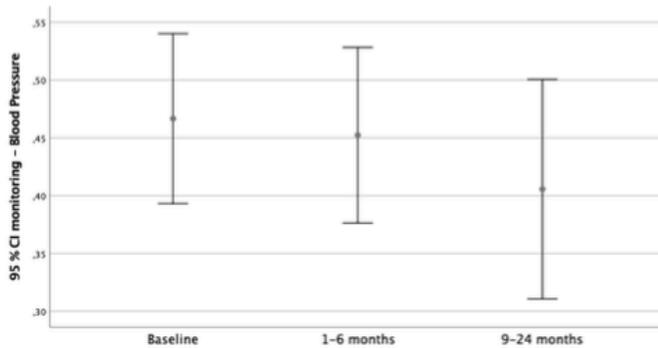
**Figure 2: Metabolic monitoring rates (anthropometric measures, blood tests, blood pressure, ECG) during follow-up**



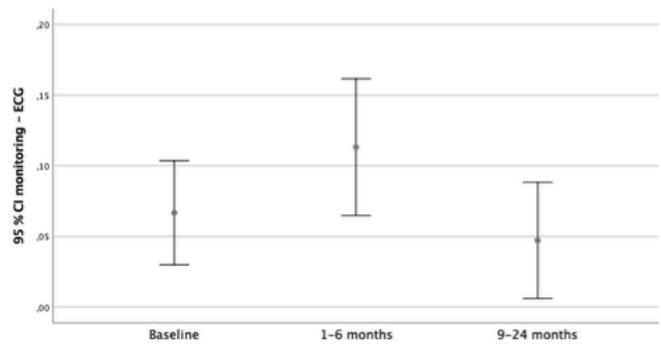
**2a: Monitoring rate for Anthropometric Measures**



**2b: Monitoring rate for Blood Tests**



**2c: Monitoring rate for Blood Pressure**



**2d: Monitoring rate for ECG**

Very low monitoring rates were observed for waist size (14.4 %, 13.1 %, and 10.4 %, respectively) and insulin (2.2 %, 3.0 %, and 0.9 %, respectively) (Table 2).

Table 2: Metabolic rates stratified by metabolic parameters (AM and BT) during follow-up

Metabolic parameters	Baseline		1-6 months		9-24 months	
	N	%	N	%	N	%
<b>Anthropometric Measures</b>						
Height	94	52.2	81	48.2	48	45.3
Weight	99	55.0	84	50.0	50	47.2
Waist size	26	14.4	22	13.1	11	10.4
<b>Blood Test</b>						
Blood Sugar	76	42.5	65	38.7	39	36.8
Insulin	4	2.2	5	3.0	1	0.9
Total Cholesterol	57	31.8	55	32.7	34	32.1
HDL-Cholesterol	55	31.1	56	33.3	33	31.4
LDL-Cholesterol	56	31.5	56	33.3	34	32.1
Non-HDL Cholesterol	47	26.1	44	26.2	25	23.6
Triglycerides	57	31.8	55	32.7	34	32.1
Prolactin	34	19.1	38	22.6	26	24.5
TSH	76	42.2	60	35.7	35	33.0

N: number of patients, AM: Anthropometric Measures, BT: Blood Test, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein

### Factors influencing monitoring rates

*Age.* Stratification of the rates by compared categories showed significant differences between monitoring rates in children (32.2 %, n = 58) and adolescents (67.5 %, n = 122) at baseline for AM (41.4 % vs 61.5 %, p = 0.016), BT (31.0 % vs 55.7 %, p = 0.02), and BP (34.5 % vs 52.5 %, p = 0.026) and 1 to 6 months for AM (34.0 % vs 57.4 %, p = 0.08) and BP (3.1 % vs 51.3 %, p = 0.03), but not BT (32.1 % vs 46.1 %, p = 0.095). There was no difference for the 9 to 24-month period.

*Diagnostic category.* Monitoring rates were significantly higher for the “psychotic and/or affective disorder” category vs “personality, anxiety, and other disorders” vs “neurodevelopmental disorders” at baseline for AM (78.7 %, 53.3 %, and 43.2 %, respectively, p = 0.000), BT (72.3 %, 48.9 %, and 34.1 %, respectively, p = 0.000), and BP (68.1 %, 44.4 %, and 36.4 %, respectively, p = 0.002), at 1 to 6-months for AM (p = 0.000) and BP (p = 0.001), and at 9 to 24-months for BT (p = 0.006). Separate analysis of the disorder categories for each age range showed the higher rate

of monitoring for "psychotic and/or affective disorders" to be maintained for both age groups (Table 3).

*Number of psychiatric comorbidities.* The BT monitoring rate at 1 to 6 months was higher for patients with 0 to 1 than those with 2 to 4 comorbidities ( $p = 0.012$ ) (Table 3).

*Clinician's experience.* Fewer years of professional experience was associated with a higher BT monitoring rate at baseline for psychiatrists with  $< 12$  years in practice (51.3 % for  $\leq 12$  years vs 25.9 % for  $> 12$  years,  $p = 0.02$ ) and more years of professional experience, with a higher ECG monitoring rate at 1 to 6 months for the category of psychiatrists with  $> 12$  years in practice (9.1 % for  $\leq 12$  years vs 25.3 % for  $> 12$  years,  $p = 0.035$ ).

*SGA-type.* The AM monitoring rate at 9 to 24-months was higher for patients treated with clozapine and olanzapine ( $p = 0.045$ ) (Table 3).

Table 3 - Metabolic monitoring rates for the main parameters, stratified by assessed categories, during follow-up

CATEGORIES	BASELINE				1-6 MONTHS				9-24 MONTHS			
	MAIN MONITORED PARAMETERS											
	AM	BT	BP	ECG	AM	BT	BP	ECG	AM	BT	BP	ECG
<b>Age</b>												
Children n (%)	24 (41.4)	18 (31)	20 (34.5)	4 (6.9)	18 (34.0)	17 (32.1)	17 (32.1)	6 (11.3)	14 (41.2)	12 (35.3)	13 (38.2)	1 (2.9)
Adolescents n (%)	75(61.5)	68 (55.7)	64 (52.5)	8 (6.6)	66 (57.4)	53 (46.1)	59 (51.3)	13 (11.3)	36 (50)	32 (44.4)	30 (41.7)	4 (5.6)
<i>p-value</i>	0.016*	0.002*	0.026*	1.000	0.008*	0.095	0.03*	1.000	0.414	0.406	0.833	1.000
<b>Main diagnosis</b>												
Psychotic and/or affective disorders n (%)	37 (78.7)	34 (72.3)	32 (68.1)	5 (10.6)	34 (77.3)	24 (54.5)	30 (68.2)	4 (9.1)	17 (54.8)	19 (61.3)	14 (45.2)	3 (9.7)
Personality, anxiety and other disorders n (%)	24 (53.3)	22 (48.9)	20 (44.4)	2 (4.4)	18 (43.9)	15 (36.6)	17 (41.5)	3 (7.3)	12 (52.2)	11 (47.8)	11 (47.8)	0 (0)
Neurodevelopmental disorders n (%)	38 (43.2)	30 (34.1)	32 (36.4)	5 (5.7)	32 (38.6)	31 (37.3)	29 (34.9)	12 (14.5)	21 (40.4)	14 (26.9)	18 (34.6)	2 (3.8)
<i>p-value</i>	0.000*	0.000*	0.002*	0.499	0.000*	0.138	0.001*	0.510	0.319	0.006*	0.468	0.296
<b>Psychiatrist's number of years in practice</b>												
≤ 12 years n (%)	82 (53.9)	78 (51.3)	70 (46.1)	9 (5.9)	70 (49)	63 (44.1)	63 (44.1)	13 (9.1)	43 (46.2)	38 (40.9)	37 (39.8)	3 (3.2)
> 12 years n (%)	16 (59.3)	7 (25.9)	14 (51.9)	2 (7.4)	14 (58.3)	7 (29.2)	13 (54.2)	6 (25)	7 (58.3)	5 (41.7)	6 (50)	2 (16.7)
<i>p-value</i>	0.678	0.02*	0.677	0.673	0.509	0.188	0.383	0.035*	0.544	1.000	0.544	0.099
<b>SGA type</b>												
Quetiapine n (%)	45 (60)	33 (44)	38 (50.7)	8 (10.7)	34 (48.6)	27 (38.6)	30 (42.9)	5 (7.1)	23 (56.1)	18 (43.9)	17 (41.5)	2 (4.9)
Risperdal n (%)	33 (51.6)	30 (46.9)	28 (43.8)	3 (4.7)	28 (46.7)	23 (38.3)	26 (43.3)	9 (15)	14 (32.6)	16 (37.2)	14 (32.6)	3 (7)
Aripiprazole n (%)	15 (44.1)	20 (58.8)	14 (41.2)	1 (2.9)	17 (53.1)	15 (46.9)	16 (50)	4 (12.5)	11 (55)	10 (50)	10 (50)	0 (0)
Others (Clozapine + Olanzapine) n (%)	6 (85.7)	3 (42.9)	4 (57.1)	0 (0)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
<i>p-value</i>	0.157	0.530	0.710	0.434	0.409	0.173	0.661	0.422	0.045*	0.576	0.190	0.854
<b>Psychiatric comorbidities</b>												
0 to 1 diagnosis n (%)	55 (59.8)	42 (45.7)	47 (51.1)	8 (8.7)	48 (57.8)	43 (51.8)	43 (51.8)	9 (10.8)	26 (51)	22 (43.1)	22 (43.1)	3 (5.9)
2 to 4 diagnosis n (%)	44 (50)	44 (50)	37 (42)	4 (4.5)	36 (42.4)	27 (31.8)	33 (38.8)	10 (11.8)	24 (43.6)	22 (40)	21 (38.2)	2 (3.6)
<i>p-value</i>	0.231	0.654	0.236	0.373	0.064	0.012*	0.121	1.000	0.559	0.844	0.693	0.670

Legend: n: number; AM: Anthropometric Measures; BT: Blood Tests; BP: Blood Pressure; ECG: Electrocardiogram; \* Statistically significant result at threshold  $p < 0.05$

## **DISCUSSION**

This retrospective study provides information on long-term metabolic monitoring of children and adolescents treated with an SGA for the first time in outpatient psychiatric clinics, as well as on factors associated with the observed monitoring rates over a longer period (up to two years of follow-up) than previous studies (6-12 months or less). It expands existing knowledge on the metabolic monitoring of SGA AEs by quantifying metabolic monitoring rates and helps to consolidate/clarify the factors that may influence them. In our sample, five years after publication of the CAMESA guidelines, metabolic monitoring was being conducted for less than half of patients, was inconsistent, and decreased over time. The age, diagnosis, psychiatric comorbidity, and clinician's experience categories influenced monitoring rates.

### **Comparison of our sample with those of other studies**

More adolescents than children and a greater proportion of males than females were treated with an SGA, as reported by other authors (Alessi-Severini et al., 2012; Baeza et al., 2014; Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Honey et al., 2013; Nolt et al., 2017; Ronsley et al., 2013). (Alessi-Severini et al., 2012; Baeza et al., 2014; Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Honey et al., 2013; Nolt et al., 2017; Ronsley et al., 2013). Additionally, 48.9 % of the SGA-treated patients in our sample fell under the “neurodevelopmental disorders” category, which is more represented by males (Baeza et al., 2014). Quetiapine was the most prescribed SGA (41.7 %), in accordance with the results of a recent population-based Canadian adult and pediatric study (Hirsch et al. 2018), whereas risperidone predominates in pediatric studies (Arora et al., 2016; Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Javaheri & McLennan, 2019). (Arora et al., 2016; Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Javaheri & McLennan, 2019). This could reflect preferential utilization of quetiapine to treat impulsivity, sleep problems, dysphoria, and anxiety associated with personality, affective, and anxiety disorders, as well as psychotic and affective disorders. In addition, the preference for quetiapine may be due to the psychiatrist's perception that this molecule presents a more favorable metabolic AE profile than risperidone, olanzapine, and clozapine, especially when prescribed at a lower dosage (M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011; Pisano et al., 2016). However, the reported metabolic risk profiles of quetiapine and risperidone are generally similar in the pediatric population (Correll et al., 2009; M. De Hert, Dobbelaere, et

al., 2011; Marc De Hert et al., 2012; Fraguas et al., 2011; Martínez-Ortega et al., 2013; T. Pringsheim et al., 2011; Raffin et al., 2014; Stafford et al., 2015).

### **Monitoring follow-up**

Previous short-term studies reported low monitoring rates for several monitored parameters (Connolly et al., 2015; Cotes et al., 2017; Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Edelson, Parthasarathy, Terhorst, Karpov, & Schuster, 2015; Honey et al., 2013; Morrato et al., 2010; Rodday et al., 2015; Ronsley et al., 2012), which decreased over 12 months (Honey et al., 2013; Ronsley et al., 2012). (Honey et al., 2013; Ronsley et al., 2012). However, although the metabolic AEs appear from the first months of AP exposure (D. Cohen, Bonnot, Bodeau, Consoli, & Laurent, 2012; Correll, 2008a), their effects persist over time (Bobo et al., 2013; B. Galling et al., 2016; Britta Galling & Correll, 2015; Ilies et al., 2017; Ronsley et al., 2015), and can result in enduring complications, justifying extended monitoring (Allaire et al., 2016; M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011). Our findings reveal better monitoring rates from baseline up to 9 to 24 months of SGA-treatment than reported in previous pediatric Canadian studies conducted before (Ronsley et al., 2012) and even after (Chen et al., 2018; Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018) the implementation of the CAMESA guidelines. This can be explained, at least in part, by an increased awareness of psychiatrists, mental health nurse practitioners, and patients of SGA AEs following publication of these guidelines (Cotes et al., 2017; T. Pringsheim et al., 2019; Ronsley et al., 2012). On the other hand, adult studies report superior monitoring rates, with only one third of patients not receiving metabolic screening (Melamed et al., 2019). Monitoring rates for waist size and insulin were also low in our sample.

### **What is less monitored**

Waist circumference monitoring was absent for almost 90 % of patients for all monitoring periods. Alternatively, monitoring of other AMs was the best documented of the recommended tests, in accordance with the results of a previous Canadian study (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018). Similar results have been reported by other studies, with waist circumference being the least-assessed parameter (Nolt et al., 2017; Ronsley et al., 2012). The discrepancy between monitoring rates of AMs could reflect inadequate medical/nursing habits or the lack of sufficient time for medical/nursing staff or clinical coordination and resources, as well as limited patient

engagement/collaboration with these procedures (Coughlin, Goldie, Tregunno, et al., 2018). Clinical interpretation of the waist circumference measurement could be problematic if the normative values for sex and age are not readily available. The very low assessment of waist circumference is concerning, given that SGA-treated youths have a significantly increased long-term risk of developing metabolic syndrome (C. Panagiotopoulos et al., 2012). Furthermore, a waist circumference measurement in the 90<sup>th</sup> percentile or higher for age and sex is a more sensitive screening tool for determining metabolic risk than a BMI in the 95<sup>th</sup> percentile or higher in these youths (C. Panagiotopoulos et al., 2012).

ECGs monitoring was not performed for almost 90 % of the patients during any period, in accordance with the results of other studies in mental health settings, showing equally low monitoring rates (Connolly et al., 2015; M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011). As ECGs can be performed locally at the studied center, the low monitoring ECG rates may reflect the clinical judgement of psychiatrists who did not consider it necessary to prescribe an ECG for clinically stable patients with no symptoms or personal/family history of heart disease. In addition, the CAMESA guidelines do not include recommendations for ECG monitoring, which is useful for antipsychotic-treated patients, especially in the presence of co-existing personal/family risk factors or a ziprasidone prescription (Child & Psychiatry, 2011; Shah, Aftab, & Coverdale, 2014). Nevertheless, polypharmacy should be considered in the decision to perform ECG monitoring, as certain medications may prolong the QTc interval (i.e. citalopram, venlafaxine, bupropion, mirtazapine, and lithium) (Funk et al., 2020).

Fasting insulin assessment was missing for at least 97 % of patients in our sample for all monitoring periods, showing little integration into the clinical practice of this particular CAMESA recommendation. Such monitoring is not recommended by the CAMESA guidelines for aripiprazole-treated youths and is left to the clinical judgment of the psychiatrists, who may not have considered it medically necessary to measure fasting insulin when fasting glucose is monitored or who are not familiar with this specific aspect of the guideline. A low rate for glucose monitoring has been frequently reported (Chen et al., 2018; Connolly et al., 2015; Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018), but studies assessing insulin monitoring are rare. However, a previous Canadian study demonstrated higher insulin screening rates than those seen in our sample after implementation of a monitoring training program (Ronsley et al., 2012). Assessment of fasting insulin appears to be clinically relevant in long-term SGA-treated patients, as the risk of developing

type 2 diabetes increases with the cumulative dose of SGA and duration of treatment (Bobo et al., 2013; B. Galling et al., 2016; Britta Galling & Correll, 2015).

### **Factors influencing monitoring**

Adolescents had higher monitoring rates than children at baseline (AM, BP, and BT) and 1 to 6 months (AM, BP), in accordance with some (Morrato et al., 2010) but not all (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018; Javaheri & McLennan, 2019) previous findings. This association may have been missed due to small sample size (Javaheri & McLennan, 2019) or low monitoring rates during the studied period (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018). Monitoring rates for patients diagnosed with psychotic and/or affective disorders were higher than those diagnosed with personality, anxiety, and other disorders and neurodevelopmental disorders, as previously reported for glucose and lipid monitoring (Morrato et al., 2010). This may be associated with the clinical observation that patients with psychotic or affective/bipolar disorders have an increased risk of developing obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome, independently of SGA exposure (Correll, Detraux, De Lepeleire, & De Hert, 2015; M. De Hert, Dobbelaere, et al., 2011; B. Galling et al., 2016; Britta Galling & Correll, 2015; Maina, Salvi, Vitalucci, D'Ambrosio, & Bogetto, 2008). Monitoring could have been performed more diligently in this category of patients to avoid AEs, which could in turn lead to abandonment or a change of SGA treatment. Conversely, challenging behaviors associated with youths with ADHD (Coughlin, Goldie, Tregunno, et al., 2018) or an autism diagnosis (Muskat et al., 2015) could explain the low monitoring rates in this population. Finally, a higher BT monitoring rate in the 1 to 6-month period was found for patients with no or one comorbidity. This is surprising, as a higher number of comorbidities translates into more complex cases, which should be more vigilantly monitored. Having multiple mental health comorbidities increases the odds of glucose and lipid monitoring by more than two-fold (Morrato et al., 2010). Nonetheless, with the exception of this significant association, other monitoring rates were similar concerning the number of associated comorbidities (0 to 1 vs 2 to 4), extending the results reported by Coughlin (Coughlin, Goldie, Tranmer, et al., 2018) and Javaheri (Javaheri & McLennan, 2019) to a longer period. (Javaheri & McLennan, 2019) to a longer period. Finally, the baseline BT monitoring rate was higher for patients treated by psychiatrists with < 12 years of experience ( $p = 0.02$ ), in accordance with the results of a large national survey, showing that more

years in practice as a child and adolescent psychiatrist was associated with lower odds of lipid and glucose monitoring (Rodday et al., 2015). The ECG monitoring rate at 1 to 6 months was higher for the category of psychiatrists with > 12 years in practice, a finding which has not been previously reported in the pediatric population. This may reflect their professional proficiency concerning the potential impact of polypharmacy on the QTc interval.

### **Limitations**

Our sample size provided adequate statistical power to observe medium and large effects, but small differences between monitoring rates across categories of covariates could have been statistically undetected (J. Cohen, 2013). The retrospective aspect of this study was a limitation in itself, as we had no control over the quality and availability of the data. Thus, electronic records often did not reveal the cause of discontinuing SGA treatment and information on some factors which could influence monitoring rates was often missing. For example, we were unable to determine the reasons behind certain missing monitoring parameters, such as no appointments given to the patient, missed appointments, and monitoring not medically prescribed or prescribed but not completed by the nursing staff or the patients. Neither could we establish a clear relationship between the monitoring rates and the number or frequency of clinical appointments. Furthermore, all participants were included from the outpatient clinics of a single child and adolescent psychiatric center, which can affect the generalizability of the results.

## **CONCLUSION**

In our sample, covering two years of follow-up, up to one-half of patients remained unmonitored. Several factors positively influenced the monitoring rates (being in the adolescent age group, a diagnosis of psychotic and/or affective disorders, having 0 to 1 psychiatric comorbidities, and the clinician's experience). These findings consolidate previous knowledge and provide new information on the variables that influence the rates of metabolic screening.

Although larger samples are required to validate these results, such low monitoring rates are a source of concern in youths because of the risk of metabolic morbidity and the long-term consequences (Allaire et al., 2016; M. De Hert, Cohen, et al., 2011; Sjo et al., 2017). Prioritizing metabolic monitoring could prevent unnecessary metabolic complications in SGA-treated patients through early detection and better management. This could be achieved by educating the clinical team members and families about monitoring guidelines, as well as by multidisciplinary collaboration with increasing involvement of nurses in clinical practice (Coughlin, Goldie, Tregunno, et al., 2018; Melamed et al., 2019).

## **DATA ACCESS**

Data will be available from a third party platform or data will be provided as a supplementary file.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank all our colleagues, psychiatrists, and mental health professionals, from the CIUSSS-NIM for their assistance with this study and the support they offer to patients and their families, with special thanks to Marc Labonté and Laurence Cuillerier. We also thank, together with Marie-Line Menard, CHU Sainte-Justine Foundation and Lenval Foundation for their support.

## **FUNDING**

The study was funded by CHU Sainte-Justine Foundation. Marie-Line Menard was supported by Lenval Foundation. The CHU Sainte-Justine Foundation and Lenval Foundation had no involvement or restrictions regarding this publication.

## **DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS**

The Authors declares that there is no conflict of interest.

## REFERENCES

- Alessi-Severini, S., R. G. Biscontri, D. M. Collins, J. Sareen and M. W. Enns (2012). "Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study." Can J Psychiatry **57**(1): 52-58.
- Allaire, B. T., R. Raghavan and D. S. Brown (2016). "Morbid Obesity and Use of Second Generation Antipsychotics among Adolescents in Foster Care: Evidence from Medicaid." Child Youth Serv Rev **67**: 27-31.
- Arora, N., S. Knowles, T. Gomes, M. M. Mamdani, D. N. Juurlink, C. Carlisle and M. Tadrous (2016). "Interprovincial Variation in Antipsychotic and Antidepressant Prescriptions Dispensed in the Canadian Pediatric Population." Can J Psychiatry **61**(12): 758-765.
- Association, A. D. (2004). "American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes." Diabetes Care **27**: 596-601.
- Baeza, I., E. de la Serna, R. Calvo-Escalona, A. Morer, J. Merchan-Naranjo, C. Tapia, M. C. Martinez-Cantarero, P. Andres, J. A. Alda, B. Sanchez, C. Arango and J. Castro-Fornieles (2014). "Antipsychotic use in children and adolescents: a 1-year follow-up study." J Clin Psychopharmacol **34**(5): 613-619.
- Bobo, W. V., W. O. Cooper, C. M. Stein, M. Olfson, D. Graham, J. Daugherty, D. C. Fuchs and W. A. Ray (2013). "Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth." JAMA psychiatry **70**(10): 1067-1075.
- Canada, G. o. (2018). Prescription drug list. Ottawa, ON: Government of Canada.
- Carton, L., O. Cottencin, M. Lapeyre-Mestre, P. A Geoffroy, J. Favre, N. Simon, R. Bordet and B. Rolland (2015). "Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends." Current pharmaceutical design **21**(23): 3280-3297.
- Chen, W., M. Cepoiu-Martin, A. Stang, D. Duncan, C. Symonds, L. Cooke and T. Pringsheim (2018). "Antipsychotic Prescribing and Safety Monitoring Practices in Children and Youth: A Population-Based Study in Alberta, Canada." Clin Drug Investig **38**(5): 449-455.
- Child, A. A. o. and A. Psychiatry (2011). Practice parameter for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents.

Cohen, D., O. Bonnot, N. Bodeau, A. Consoli and C. Laurent (2012). "Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis." J Clin Psychopharmacol **32**(3): 309-316.

Cohen, J. (2013). Statistical power analysis for the behavioral sciences, Academic press.

Connolly, J. G., T. J. Toomey and M. C. Schneeweiss (2015). "Metabolic monitoring for youths initiating use of second-generation antipsychotics, 2003-2011." Psychiatr Serv **66**(6): 604-609.

Cooper, S. J., G. P. Reynolds, T. Barnes, E. England, P. M. Haddad, A. Heald, R. Holt, A. Lingford-Hughes, D. Osborn, O. McGowan, M. X. Patel, C. Paton, P. Reid, D. Shiers and J. Smith (2016). "BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment." J Psychopharmacol **30**(8): 717-748.

Correll, C. U. (2008). "Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **47**(1): 9-20.

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

Correll, C. U., P. Manu, V. Olshanskiy, B. Napolitano, J. M. Kane and A. K. Malhotra (2009). "Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents." Jama **302**(16): 1765-1773.

Cotes, R. O., N. K. Fernandes, J. L. McLaren, G. J. McHugo, S. J. Bartels and M. F. Brunette (2017). "Improving Cardiometabolic Monitoring of Children on Antipsychotics." J Child Adolesc Psychopharmacol **27**(10): 916-919.

Coughlin, M., C. L. Goldie, J. Tranmer, S. Khalid-Khan and D. Tregunno (2018). "Patient, Treatment, and Health Care Utilization Variables Associated with Adherence to Metabolic Monitoring Practices in Children and Adolescents Taking Second-Generation Antipsychotics." Can J Psychiatry **63**(4): 240-249.

Coughlin, M., C. L. Goldie, D. Tregunno, J. Tranmer, M. Kanellos-Sutton and S. Khalid-Khan (2018). "Enhancing metabolic monitoring for children and adolescents using second-generation antipsychotics." Int J Ment Health Nurs **27**(3): 1188-1198.

De Hert, M., D. Cohen, J. Bobes, M. Cetkovich-Bakmas, S. Leucht, D. M. Ndeti, J. W. Newcomer, R. Uwakwe, I. Asai, H. J. Moller, S. Gautam, J. Detraux and C. U. Correll (2011). "Physical illness

in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level." World Psychiatry **10**(2): 138-151.

De Hert, M., J. Detraux, R. Van Winkel, W. Yu and C. U. Correll (2012). "Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs." Nature Reviews Endocrinology **8**(2): 114.

De Hert, M., M. Dobbelaere, E. M. Sheridan, D. Cohen and C. U. Correll (2011). "Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice." Eur Psychiatry **26**(3): 144-158.

De Nayer, A., M. De Hert, A. Scheen, L. Van Gaal, J. Peuskens, o. b. o. t. C. Group, A. De Nayer, M. De Hert, A. Scheen and L. Van Gaal (2005). "Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics." International Journal of Psychiatry in Clinical Practice **9**(2): 130-137.

Edelsohn, G. A., M. Parthasarathy, L. Terhorst, I. O. Karpov and J. Schuster (2015). "Measurement of Metabolic Monitoring in Youth and Adult Medicaid Recipients Prescribed Antipsychotics." J Manag Care Spec Pharm **21**(9): 769-777, 777a-777cc.

Featherston, E. L., S. Dihigo and R. E. Gilder (2018). "Improving Adherence to Atypical Antipsychotic Agent Screening Guidelines in Pediatric Patients: A Quality Improvement Project Within an Integrated Community Mental Health Setting." J Am Psychiatr Nurses Assoc **24**(4): 352-359.

Foley, D. L. and K. I. Morley (2011). "Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis." Arch Gen Psychiatry **68**(6): 609-616.

Fraguas, D., C. U. Correll, J. Merchán-Naranjo, M. Rapado-Castro, M. Parellada, C. Moreno and C. Arango (2011). "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." European Neuropsychopharmacology **21**(8): 621-645.

Funk, M. C., S. R. Beach, J. R. Bostwick, C. Celano, M. Hasnain, A. Pandurangi, A. C. Khandai, A. Taylor, J. L. Levenson and M. Riba (2020). "QTc Prolongation and Psychotropic Medications." American Journal of Psychiatry **177**(3): 273-274.

Galling, B. and C. U. Correll (2015). "Do antipsychotics increase diabetes risk in children and adolescents?" Expert opinion on drug safety **14**(2): 219-241.

Galling, B., A. Roldan, R. E. Nielsen, J. Nielsen, T. Gerhard, M. Carbon, B. Stubbs, D. Vancampfort, M. De Hert, M. Olfson, K. G. Kahl, A. Martin, J. J. Guo, H. Y. Lane, F. C. Sung, C. H. Liao, C. Arango and C. U. Correll (2016). "Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Psychiatry **73**(3): 247-259.

Haddad, P. M. and S. G. Sharma (2007). "Adverse effects of atypical antipsychotics." CNS drugs **21**(11): 911-936.

Halfdanarson, O., H. Zoega, L. Aagaard, M. Bernardo, L. Brandt, A. C. Fuste, K. Furu, K. Garuoliene, F. Hoffmann, K. F. Huybrechts, L. J. Kalverdijk, K. Kawakami, H. Kieler, T. Kinoshita, M. Litchfield, S. C. Lopez, J. E. Machado-Alba, M. E. Machado-Duque, M. Mahesri, P. S. Nishtala, S. A. Pearson, J. Reutfors, L. K. Saastamoinen, I. Sato, C. C. M. Schuiling-Veninga, Y. C. Shyu, S. Skurtveit, H. Verdoux, L. J. Wang, C. Z. Yahni and C. J. Bachmann (2017). "International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005-2014." Eur Neuropsychopharmacol **27**(10): 1064-1076.

Honey, B. L., L. Ramos and N. C. Brahm (2013). "Evaluation of monitoring for metabolic effects in children treated with second generation antipsychotics in a pediatric clinic." J Pediatr Pharmacol Ther **18**(4): 292-297.

Ilies, D., A. S. Huet, E. Lacourse, G. Roy, E. Stip and L. B. Amor (2017). "Long-Term Metabolic Effects in French-Canadian Children and Adolescents Treated with Second-Generation Antipsychotics in Monotherapy or Polytherapy: A 24-Month Descriptive Retrospective Study." Can J Psychiatry **62**(12): 827-836.

Javaheri, K. R. and J. D. McLennan (2019). "Adherence to Antipsychotic Adverse Effect Monitoring Among a Referred Sample of Children with Intellectual Disabilities." Journal of child and adolescent psychopharmacology **29**(3): 235-240.

Kalverdijk, L. J., C. J. Bachmann, L. Aagaard, M. Burcu, G. Glaeske, F. Hoffmann, I. Petersen, C. C. M. Schuiling-Veninga, L. P. Wijlaars and J. M. Zito (2017). "A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012." Child Adolesc Psychiatry Ment Health **11**: 55.

- Kauffman, Y. S., T. Delate and S. Botts (2017). "Metabolic monitoring in children 5 years of age and younger prescribed second-generation antipsychotic medications." Ment Health Clin **7**(1): 1-6.
- Lebow, J., L. A. Sim, P. J. Erwin and M. H. Murad (2013). "The effect of atypical antipsychotic medications in individuals with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis." Int J Eat Disord **46**(4): 332-339.
- Maina, G., V. Salvi, A. Vitalucci, V. D'Ambrosio and F. Bogetto (2008). "Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder." Journal of Affective Disorders **110**(1-2): 149-155.
- Martínez-Ortega, J. M., S. Funes-Godoy, F. Díaz-Atienza, L. Gutiérrez-Rojas, L. Pérez-Costillas and M. Gurpegui (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.
- Melamed, O. C., E. N. Wong, L. R. LaChance, S. Kanji and V. H. Taylor (2019). "Interventions to Improve Metabolic Risk Screening Among Adult Patients Taking Antipsychotic Medication: A Systematic Review." Psychiatr Serv **70**(12): 1138-1156.
- Morrato, E. H., G. E. Nicol, D. Maahs, B. G. Druss, D. M. Hartung, R. J. Valuck, E. Campagna and J. W. Newcomer (2010). "Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment." Arch Pediatr Adolesc Med **164**(4): 344-351.
- Muskat, B., P. Burnham Riosa, D. B. Nicholas, W. Roberts, K. P. Stoddart and L. Zwaigenbaum (2015). "Autism comes to the hospital: The experiences of patients with autism spectrum disorder, their parents and health-care providers at two Canadian paediatric hospitals." Autism **19**(4): 482-490.
- Nolt, V. D., A. V. Kibler, G. L. Wilkening and T. J. Fabian (2017). "Second-Generation Antipsychotic Utilization and Metabolic Parameter Monitoring in an Inpatient Pediatric Population: A Retrospective Analysis." Paediatr Drugs **19**(2): 139-146.
- Olson, K. L., T. Delate and D. J. Duagn (2006). "Monitoring of patients given second-generation antipsychotic agents." Psychiatr Serv **57**(7): 1045-1046.
- Panagiotopoulos, C., R. Ronsley, B. Kuzeljevic and J. Davidson (2012). "Waist circumference is a sensitive screening tool for assessment of metabolic syndrome risk in children treated with second-generation antipsychotics." Can J Psychiatry **57**(1): 34-44.

- Patten, S. B., W. Waheed and L. Bresee (2012). "A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents." The Canadian Journal of Psychiatry **57**(12): 717-721.
- Pillay, J., K. Boylan, A. Newton, L. Hartling, B. Vandermeer, M. Nuspl, T. MacGregor, R. Featherstone and N. Carrey (2018). "Harms of Antipsychotics in Children and Young Adults: A Systematic Review Update." Can J Psychiatry **63**(10): 661-678.
- Pisano, S., G. Catone, S. Veltri, V. Lanzara, M. Pozzi, E. Clementi, R. Iuliano, M. P. Riccio, S. Radice, M. Molteni, A. Capuano, A. Gritti, G. Coppola, A. Milone, C. Bravaccio and G. Masi (2016). "Update on the safety of second generation antipsychotics in youths: a call for collaboration among paediatricians and child psychiatrists." Ital J Pediatr **42**(1): 51.
- Pringsheim, T., D. Lam and S. B. Patten (2011). "The pharmacoepidemiology of antipsychotic medications for Canadian children and adolescents: 2005-2009." J Child Adolesc Psychopharmacol **21**(6): 537-543.
- Pringsheim, T., C. Panagiotopoulos, J. Davidson, J. Ho, C. A. f. M. Effectiveness and S. o. A. i. C. g. group (2011). "Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth." Paediatrics & child health **16**(9): 581-589.
- Pringsheim, T., D. G. Stewart, P. Chan, A. Tehrani and S. B. Patten (2019). "The Pharmacoepidemiology of Psychotropic Medication Use in Canadian Children from 2012 to 2016." J Child Adolesc Psychopharmacol **29**(10): 740-745.
- Raebel, M. A., R. Penfold, A. W. McMahon, M. Reichman, S. Shetterly, G. Goodrich, S. Andrade, C. U. Correll and T. Gerhard (2014). "Adherence to guidelines for glucose assessment in starting second-generation antipsychotics." Pediatrics **134**(5): e1308-1314.
- Raffin, M., M. Gianitelli, A. Consoli, O. Bonnot, M.-L. Menard, F. Askenazy, C. Laurent and D. Cohen (2014). "Management of Adverse Effects of Second-generation Antipsychotics in Youth." Current Treatment Options in Psychiatry **1**(1): 84-105.
- Rodday, A. M., S. K. Parsons, C. Mankiw, C. U. Correll, A. S. Robb, B. T. Zima, T. S. Saunders and L. K. Leslie (2015). "Child and adolescent psychiatrists' reported monitoring behaviors for second-generation antipsychotics." J Child Adolesc Psychopharmacol **25**(4): 351-361.
- Ronsley, R., D. Nguyen, J. Davidson and C. Panagiotopoulos (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., M. Rayter, D. Smith, J. Davidson and C. Panagiotopoulos (2012). "Metabolic monitoring training program implementation in the community setting was associated with improved monitoring in second-generation antipsychotic-treated children." Can J Psychiatry **57**(5): 292-299.

Ronsley, R., D. Scott, W. P. Warburton, R. D. Hamdi, D. C. Louie, J. Davidson and C. Panagiotopoulos (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., A. Bedard, P. A. Desmarais, F. Jourdain, S. Allen, D. Michaud and L. Ben Amor (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.

Shah, A. A., A. Aftab and J. Coverdale (2014). "QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended?" Journal of Psychiatric Practice® **20**(3): 196-206.

Sjo, C. P., A. D. Stenstrom, A. B. Bojesen, J. S. Frolich and N. Bilenberg (2017). "Development of Metabolic Syndrome in Drug-Naïve Adolescents After 12 Months of Second-Generation Antipsychotic Treatment." J Child Adolesc Psychopharmacol **27**(10): 884-891.

Stafford, M. R., E. Mayo-Wilson, C. E. Loucas, A. James, C. Hollis, M. Birchwood and T. Kendall (2015). "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 **10**(2).

Valiquette, J. R., G. Lemay, D. Nguon, E. Paquette, K. J. Wen and L. Rousseau (2014). "L'usage hors indication des médicaments en pédopsychiatrie : un phénomène d'une ampleur insoupçonnée." Pharmactuel **47**(3): 196-203.

Wakefield, S., M. Aligeti, V. Rachamalla, R. Baronia, R. Aynampudi, A. Parmar, P. Peterson and K. Masodkar (2019). "Metabolic Monitoring of Child and Adolescent Patients on Atypical Antipsychotics by Psychiatrists and Primary Care Providers." Am J Ther.

Waterreus, A. J. and J. D. Laugharne (2009). "Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm." Medical Journal of Australia **190**(4): 185-189.



## Chapitre 5 – CONCLUSION GÉNÉRALE

Au Canada comme dans le reste du monde, l'utilisation des ASG est très fréquente chez les enfants et les adolescents. Cette tendance de prescription présente des risques métaboliques importants qui peuvent avoir de graves conséquences dans la vie des jeunes patients.

Il est donc très important d'évaluer la faisabilité et la fidélité du respect des recommandations canadiennes de monitoring des effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents afin de détecter les obstacles à leur mise en application et de développer des stratégies d'amélioration du monitoring.

Malgré l'existence de lignes directrices spécifiques proposées par CAMESA afin de surveiller l'apparition et l'évolution des effets indésirables métaboliques sous ASG, des lacunes importantes persistent dans la pratique courante concernant le monitoring des effets métaboliques dans la population pédiatrique traitée par ASG.

Avec l'apport de notre étude rétrospective, une amélioration est constatée par rapport aux études canadiennes précédentes. Par ailleurs, les taux de monitoring des effets métaboliques demeurent faibles sur une période de 24 mois et ils semblent être influencés par certains facteurs (âge, diagnostic principal, type d'ASG, nombre d'années d'expérience des médecins, comorbidités). En effet, nos résultats montrent qu'être adolescent, avoir un diagnostic dans la catégorie « Trouble psychotique et/ou affectif », avoir  $\leq 1$  comorbidités psychiatriques et à l'expérience du clinicien constituent des facteurs qui seraient associés à un taux plus élevé de monitoring des effets métaboliques. Ces résultats consolident les études antérieures et fournissent de nouvelles informations sur les facteurs qui influencent les taux de monitoring métabolique.

Par ailleurs, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer d'autres facteurs qui n'ont pas été abordés dans cette étude et qui peuvent également influencer les taux d'adhésion au monitoring en rapport avec les lignes directrices de CAMESA. Dans ce sens, il serait intéressant d'étudier l'influence des facteurs liés à l'accès des patients aux services médicaux (par exemple, la proximité des services de tests sanguins et la fréquence des rendez-vous), ainsi que des facteurs liés à l'organisation du travail d'équipe en cliniques externes de pédopsychiatrie et l'accès aux équipements médicaux. Ces éléments pourraient nous permettre de mieux comprendre les défis

associés au monitoring des effets métaboliques dans la population pédiatrique vulnérable. Ces recherches nous permettront de mieux comprendre les barrières et les facilitateurs à la mise en place des recommandations du monitoring des effets métaboliques chez les enfants et les adolescents traités par des ASG en pratique courante.

Donner la priorité au monitoring métabolique pourrait prévenir les complications métaboliques inutiles chez les patients traités par ASG. Cela pourrait être réalisé en éduquant les membres de l'équipe clinique et les familles sur les recommandations de monitoring, ainsi que par une collaboration multidisciplinaire avec l'implication des infirmières dans la pratique clinique (Coughlin, Goldie, Tregunno, et al., 2018; Melamed et al., 2019).

## Chapitre 6 – PERSPECTIVES

À la lumière des difficultés relevées quant au suivi des effets secondaires métaboliques des ASG rencontrées dans la pratique quotidienne et relevées dans la littérature chez les enfants et les adolescents naïfs, il nous apparaît intéressant d’approfondir cet aspect de la recherche. Dans ce sens, une étude prospective multicentrique observationnelle sur 24 mois visant l’évaluation des facteurs susceptibles d’être associés à l’apparition des effets secondaires métaboliques sous ASG chez les jeunes traités en pédopsychiatrie, en unités d’hospitalisation ou en cliniques ambulatoires est en cours depuis 2016 au CHU Ste-Justine et a été élargie en mai 2018 au CIUSSSNIM également.

En effet, le principal facteur limitant de notre étude présentée au chapitre 3 fut son caractère rétrospectif, car nous n’avons eu aucun regard sur la qualité et la disponibilité des données. Les limitations inhérentes à des études rétrospectives telles que celles présentes dans notre étude pourraient être surmontées à travers le design de l’étude prospective MEMAS.

Il s’agit d’une étude intitulée : « Monitoring des effets métaboliques des antipsychotiques de seconde génération dans la population pédiatrique » (MEMAS) approuvée par le Comité d’Éthique du CHU Sainte-Justine. L’objectif principal de cette recherche est d’étudier les facteurs prédictifs de développement des effets secondaires métaboliques aux ASG tels que le diagnostic principal pour lequel sont prescrits l’ASG, les comorbidités, le type et la dose de l’antipsychotique, les paramètres de base du patient (l’âge, la taille, le poids, le statut pubertaire, l’ethnie) et les antécédents métaboliques familiaux (de la fratrie, des parents, de la fratrie des parents et des grands-parents).

Ainsi, le suivi prospectif des effets secondaires métaboliques et de leur évolution jusqu’à 24 mois de traitement par ASG nous permettra de mieux comprendre les facteurs qui prédisposeraient à leur apparition.

Toutes ces informations serviront à une meilleure prise en charge globale des jeunes patients recevant un traitement par ASG. Cela est primordial, d’une part pour limiter les risques cardiovasculaires et cardio-métaboliques liés à la prescription d’antipsychotique ; et d’autre part,

pour réduire les dépenses de santé qui y sont associées. En effet, le surpoids et l'obésité chez les jeunes sont liés à de nombreuses conséquences à court terme (la dyslipidémie, l'intolérance au glucose) et à long terme (Diabète mellitus de type 2, syndrome métabolique, maladies cardiovasculaires) à l'origine de coûts de santé très importants (Ho et al., 2011).

## Références bibliographiques

- 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. doi:10.1177/070674371205700109
- Alexander, G Caleb, Gallagher, Sarah A, Mascola, Anthony, Moloney, Rachael M, & Stafford, Randall S. (2011). Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995–2008. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 20(2), 177-184.
- Allaire, B. T., Raghavan, R., & Brown, D. S. (2016). Morbid Obesity and Use of Second Generation Antipsychotics among Adolescents in Foster Care: Evidence from Medicaid. *Child Youth Serv Rev*, 67, 27-31. doi:10.1016/j.chilyouth.2016.05.019
- Aman, Michael G, Binder, Carin, & Turgay, Atilla. (2004). Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 14(2), 243-254.
- Arango, Celso, Parellada, Mara, & Moreno, Dolores Maria. (2004). Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients. *European Neuropsychopharmacology*, 14, S471-S479.
- Arora, N., Knowles, S., Gomes, T., Mamdani, M. M., Juurlink, D. N., Carlisle, C., & Tadrous, M. (2016). Interprovincial Variation in Antipsychotic and Antidepressant Prescriptions Dispensed in the Canadian Pediatric Population. *Can J Psychiatry*, 61(12), 758-765. doi:10.1177/0706743716649190
- Association, American Diabetes. (2004a). *American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes*. (27),
- Association, American Diabetes. (2004b). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27(2), 596-601.
- Association, American Diabetes. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(Supplement 1), S81-S90.
- Bachmann, Christian J, Gebhardt, Stefan, Lehr, Dirk, Haberhausen, Michael, Kaiser, Christoph, Otto, Bärbel, & Theisen, Frank M. (2012). Subjective and Biological Weight-Related Parameters. *Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*.
- Baeza, I., de la Serna, E., Calvo-Escalona, R., Morer, A., Merchan-Naranjo, J., Tapia, C., . . . Castro-Fornieles, J. (2014). Antipsychotic use in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*, 34(5), 613-619. doi:10.1097/jcp.0000000000000190
- Bauer, Mark S. (2002). A review of quantitative studies of adherence to mental health clinical practice guidelines. *Harvard review of psychiatry*, 10(3), 138-153.
- Ben Amor, Leila. (2012). Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data. *J Affect Disord*, 138 Suppl, S22-30. doi:10.1016/j.jad.2012.02.030
- Ben Amor, Leila, Ilies, Drigissa, Huet, Anne-Sophie, Bergeron, Francis, Roy, Geneviève, Stip, Emmanuel, & (2017). 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*, 5.3 101-114.

- Ben Amor, Leila, Sikirica, Vanja, Cloutier, Martin, Lachaine, Jean, Guerin, Annie, Carter, Valerie, . . . van Stralen, Judy. (2014). Combination and switching of stimulants in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder in Quebec. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 23(3), 157.
- Biro, Frank M, & Wien, Michelle. (2010). Childhood obesity and adult morbidities. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1499S-1505S.
- Blin, Olivier. (1999). A comparative review of new antipsychotics. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 44(3), 235-244.
- Bobo, William V, Cooper, William O, Stein, C Michael, Olfson, Mark, Graham, David, Daugherty, James, . . . Ray, Wayne A. (2013). Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1067-1075.
- Burns, Michael J. (2001). The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 39(1), 1-14.
- Caccia, Silvio, Clavenna, Antonio, & Bonati, Maurizio. (2011). Antipsychotic drug toxicology in children. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 7(5), 591-608.
- Canada, Government of. (2018). *Prescription drug list*. Ottawa, ON: Government of Canada. Retrieved from [www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/prescription-drug-list/list.html](http://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/prescription-drug-list/list.html).
- Carton, Louise, Cottencin, Olivier, Lapeyre-Mestre, Maryse, A Geoffroy, Pierre, Favre, Jonathan, Simon, Nicolas, . . . Rolland, Benjamin. (2015). Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. *Current pharmaceutical design*, 21(23), 3280-3297.
- Chen, W., Cepoiu-Martin, M., Stang, A., Duncan, D., Symonds, C., Cooke, L., & Pringsheim, T. (2018). Antipsychotic Prescribing and Safety Monitoring Practices in Children and Youth: A Population-Based Study in Alberta, Canada. *Clin Drug Investig*, 38(5), 449-455. doi:10.1007/s40261-018-0626-4
- Child, American Academy of, & Psychiatry, Adolescent. (2011). Practice parameter for the use of atypical antipsychotic medications in children and adolescents. In.
- Citrome, Leslie, Collins, Jenna M, Nordstrom, Beth L, Rosen, Edward J, Baker, Ross, Nadkarni, Anagha, & Kalsekar, Iftekhar. (2013). Incidence of cardiovascular outcomes and diabetes mellitus among users of second-generation antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(12), 1199-1206.
- Coccurello, R., & Moles, A. (2010). Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther*, 127(3), 210-251. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.04.008
- Cohen, D., Bonnot, O., Bodeau, N., Consoli, A., & Laurent, C. (2012). Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 32(3), 309-316. doi:10.1097/JCP.0b013e3182549259
- Cohen, Jacob. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Academic press.
- Cohn, Tony A, & Sernyak, Michael J. (2006). Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 51(8), 492-501.
- Connolly, J. G., Toomey, T. J., & Schneeweiss, M. C. (2015). Metabolic monitoring for youths initiating use of second-generation antipsychotics, 2003-2011. *Psychiatr Serv*, 66(6), 604-609. doi:10.1176/appi.ps.201400222
- Cook, Stephen, Weitzman, Michael, Auinger, Peggy, Nguyen, Michael, & Dietz, William H. (2003). Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the

- third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157(8), 821-827.
- Cooper, S. J., Reynolds, G. P., Barnes, T., England, E., Haddad, P. M., Heald, A., . . . Smith, J. (2016). BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol*, 30(8), 717-748. doi:10.1177/0269881116645254
- Correia Filho, Alceu Gomes, Bodanese, Rafael, Silva, Tatiana Laufer, Alvares, Júlia Paglioza, Aman, Michael, & Rohde, Luis Augusto. (2005). Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(8), 748-755.
- Correll, C. U. (2008a). Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47(1), 9-20. doi:10.1097/chi.0b013e31815b5cb1
- Correll, C. U. (2008b). Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry*, 20(2), 195-201. doi:10.1080/09540260801889179
- Correll, C. U., Penzner, J. B., Parikh, U. H., Mughal, T., Javed, T., Carbon, M., & Malhotra, A. K. (2006). Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 15(1), 177-206. doi:10.1016/j.chc.2005.08.007
- Correll, Christoph U. (2007). Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(6), 687-700.
- Correll, Christoph U, & Carlson, Harold E. (2006). Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(7), 771-791.
- Correll, Christoph U, Detraux, Johan, De Lepeleire, Jan, & De Hert, Marc. (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*, 14(2), 119-136.
- Correll, Christoph U, Lencz, Todd, & Malhotra, Anil K. (2011). Antipsychotic drugs and obesity. *Trends in molecular medicine*, 17(2), 97-107.
- Correll, Christoph U, Manu, Peter, Olshanskiy, Vladimir, Napolitano, Barbara, Kane, John M, & Malhotra, Anil K. (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama*, 302(16), 1765-1773.
- Cotes, R. O., Fernandes, N. K., McLaren, J. L., McHugo, G. J., Bartels, S. J., & Brunette, M. F. (2017). Improving Cardiometabolic Monitoring of Children on Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(10), 916-919. doi:10.1089/cap.2017.0034
- Coughlin, M., Goldie, C. L., Tranmer, J., Khalid-Khan, S., & Tregunno, D. (2018). Patient, Treatment, and Health Care Utilization Variables Associated with Adherence to Metabolic Monitoring Practices in Children and Adolescents Taking Second-Generation Antipsychotics. *Can J Psychiatry*, 63(4), 240-249. doi:10.1177/0706743717751693
- Coughlin, M., Goldie, C. L., Tregunno, D., Tranmer, J., Kanellos-Sutton, M., & Khalid-Khan, S. (2018). Enhancing metabolic monitoring for children and adolescents using second-generation antipsychotics. *Int J Ment Health Nurs*, 27(3), 1188-1198. doi:10.1111/inm.12417

- Daviss, W. B., Barnett, E., Neubacher, K., & Drake, R. E. (2016). Use of Antipsychotic Medications for Nonpsychotic Children: Risks and Implications for Mental Health Services. *Psychiatr Serv, 67*(3), 339-341. doi:10.1176/appi.ps.201500272
- De Hert, M., Cohen, D., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Leucht, S., Ndeti, D. M., . . . Correll, C. U. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry, 10*(2), 138-151. doi:10.1002/j.2051-5545.2011.tb00036.x
- De Hert, M., Dobbelaere, M., Sheridan, E. M., Cohen, D., & Correll, C. U. (2011). Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry, 26*(3), 144-158. doi:10.1016/j.eurpsy.2010.09.011
- De Hert, Marc, Detraux, Johan, Van Winkel, Ruud, Yu, Weiping, & Correll, Christoph U. (2012). Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology, 8*(2), 114.
- De Nayer, A, De Hert, Marc, Scheen, André, Van Gaal, L, Peuskens, Joseph, Group, on behalf of the Consensus, . . . Van Gaal, L. (2005). Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 9*(2), 130-137.
- Degrauw, Roosje S, Li, Jason Z, & Gilbert, Donald L. (2009). Body mass index changes and chronic neuroleptic drug treatment for Tourette syndrome. *Pediatric neurology, 41*(3), 183-186.
- Deshmukh-Taskar, Priya, Nicklas, TA, Morales, Miriam, Yang, SJ, Zakeri, Issa, & Berenson, GS. (2006). Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *European journal of clinical nutrition, 60*(1), 48-57.
- Di Pietro, Nina, & Illes, Judy. (2014). Rising antipsychotic prescriptions for children and youth: cross-sectoral solutions for a multimodal problem. *CMAJ, 186*(9), 653-654.
- Di Pietro, Nina, & Illes, Judy. (2015). *The Science and Ethics of Antipsychotic Use in Children*: Academic Press.
- Donohue, Julie, O'Malley, A James, Horvitz-Lennon, Marcela, Taub, Anna Levine, Berndt, Ernst R, & Huskamp, Haiden A. (2014). Changes in physician antipsychotic prescribing preferences, 2002–2007. *Psychiatric services, 65*(3), 315-322.
- Eapen, Valsamma, & John, George. (2011). Weight gain and metabolic syndrome among young patients on antipsychotic medication: what do we know and where do we go? *Australasian Psychiatry, 19*(3), 232-235.
- Edelsohn, G. A., Parthasarathy, M., Terhorst, L., Karpov, I. O., & Schuster, J. (2015). Measurement of Metabolic Monitoring in Youth and Adult Medicaid Recipients Prescribed Antipsychotics. *J Manag Care Spec Pharm, 21*(9), 769-777, 777a-777cc. doi:10.18553/jmcp.2015.21.9.769
- Engeland, Anders, Bjørge, Tone, Tverdal, Aage, & Sjøgaard, Anne Johanne. (2004). Obesity in adolescence and adulthood and the risk of adult mortality. *Epidemiology, 79*-85.
- Erickson, Craig A, Stigler, Kimberly A, Posey, David J, & McDougle, Christopher J. (2005). Risperidone in pervasive developmental disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics, 5*(6), 713-719.
- Featherston, E. L., Dihigo, S., & Gilder, R. E. (2018). Improving Adherence to Atypical Antipsychotic Agent Screening Guidelines in Pediatric Patients: A Quality Improvement Project Within an Integrated Community Mental Health Setting. *J Am Psychiatr Nurses Assoc, 24*(4), 352-359. doi:10.1177/1078390317752444

- Fedorowicz, Valérie J, & Fombonne, Eric. (2005). Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *Journal of Psychopharmacology*, 19(5), 533-550.
- Findling, Robert L, Johnson, Jacqueline L, McClellan, Jon, Frazier, Jean A, Vitiello, Benedetto, Hamer, Robert M, . . . Lingler, Jacqui. (2010). Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(6), 583-594.
- Findling, Robert L, McNamara, Nora K, Youngstrom, Eric A, Branicky, Lisa A, Demeter, Christine A, & Schulz, S Charles. (2003). A prospective, open-label trial of olanzapine in adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 42(2), 170-175.
- Fleischhaker, C., Heiser, P., Hennighausen, K., Herpertz-Dahlmann, B., Holtkamp, K., Mehler-Wex, C., . . . Warnke, A. (2006). Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 16(3), 308-316. doi:10.1089/cap.2006.16.308
- Foley, D. L., & Morley, K. I. (2011). Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 68(6), 609-616. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2
- Fraguas, David, Correll, Christoph U, Merchán-Naranjo, Jessica, Rapado-Castro, Marta, Parellada, Mara, Moreno, Carmen, & Arango, Celso. (2011). 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. *European Neuropsychopharmacology*, 21(8), 621-645.
- Funk, Margo C, Beach, Scott R, Bostwick, Jolene R, Celano, Chris, Hasnain, Mehrul, Pandurangi, Ananda, . . . Riba, Michelle. (2020). QTc Prolongation and Psychotropic Medications. *American Journal of Psychiatry*, 177(3), 273-274.
- 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, Britta, & Correll, Christoph U. (2015). Do antipsychotics increase diabetes risk in children and adolescents? *Expert opinion on drug safety*, 14(2), 219-241.
- Gebhardt, S, Theisen, FM, Haberhausen, M, Heinzl-Gutenbrunner, M, Wehmeier, PM, Krieg, J-C, . . . Hebebrand, J. (2010). Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 35(2), 207-211.
- Gebhardt, Stefan, Haberhausen, Michael, Heinzl-Gutenbrunner, Monika, Gebhardt, Nadine, Remschmidt, Helmut, Krieg, Jürgen-Christian, . . . Theisen, Frank M. (2009). Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *Journal of psychiatric research*, 43(6), 620-626.
- Gerlach, J, & Peacock, L. (1995). New antipsychotics: the present status. *Int Clin Psychopharmacol*, 10, 39-48.
- Giroud, Jean-Paul, Mathé, Georges, & Meyniel, G. (1978). Pharmacologie clinique: bases de la thérapeutique.
- Gleason, Mary Margaret, Egger, Helen Link, Emslie, Graham J, Greenhill, Laurence L, Kowatch, Robert A, Lieberman, Alicia F, . . . Scheeringa, Michael S. (2007). Psychopharmacological

- treatment for very young children: contexts and guidelines. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(12), 1532-1572.
- Goldstein, Benjamin I, Birmaher, Boris, Axelson, David A, Goldstein, Tina R, Esposito-Smythers, Christianne, Strober, Michael A, . . . Iyengar, Satish. (2008). Preliminary findings regarding overweight and obesity in pediatric bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 69(12), 1953.
- Haddad, Peter M, & Sharma, Sonu G. (2007). Adverse effects of atypical antipsychotics. *CNS drugs*, 21(11), 911-936.
- Halfdanarson, O., Zoega, H., Aagaard, L., Bernardo, M., Brandt, L., Fuste, A. C., . . . Bachmann, C. J. (2017). International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol*, 27(10), 1064-1076. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.07.001
- Han, Thang S, & Lean, Michael EJ. (2015). Metabolic syndrome. *Medicine*, 43(2), 80-87.
- Health, National Collaborating Centre for Mental. (2013). *Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management*: Rcpysch Publications.
- Hetrick, S., Alvarez-Jimenez, M., Parker, A., Hughes, F., Willet, M., Morley, K., . . . Thompson, A. (2010). Promoting physical health in youth mental health services: ensuring routine monitoring of weight and metabolic indices in a first episode psychosis clinic. *Australas Psychiatry*, 18(5), 451-455. doi:10.3109/10398561003731189
- Ho, J., Panagiotopoulos, C., McCrindle, B., Grisaru, S., & Pringsheim, T. (2011). Management recommendations for metabolic complications associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. *Paediatr Child Health*, 16(9), 575-580.
- Hollingworth, Samantha, Duhig, Michael, Hall, Wayne, & Scott, James. (2013). National trends in the community prescribing of second-generation antipsychotic medications in Australian children and youth: the incomplete story. *Australasian Psychiatry*, 21(5), 442-445.
- Honey, B. L., Ramos, L., & Brahm, N. C. (2013). Evaluation of monitoring for metabolic effects in children treated with second generation antipsychotics in a pediatric clinic. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 18(4), 292-297. doi:10.5863/1551-6776-18.4.292
- Horacek, J. (2000). Novel antipsychotics and extrapyramidal side effects. Theory and reality. *Pharmacopsychiatry*, 33(Sup. 1), 34-42.
- Ilies, D., Huet, A. S., Lacourse, E., Roy, G., Stip, E., & Amor, L. B. (2017). Long-Term Metabolic Effects in French-Canadian Children and Adolescents Treated with Second-Generation Antipsychotics in Monotherapy or Polytherapy: A 24-Month Descriptive Retrospective Study. *Can J Psychiatry*, 62(12), 827-836. doi:10.1177/0706743717718166
- Javaheri, Khodadad R, & McLennan, John D. (2019). Adherence to Antipsychotic Adverse Effect Monitoring Among a Referred Sample of Children with Intellectual Disabilities. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 29(3), 235-240.
- Jerrell, Jeanette M, & McIntyre, Roger S. (2008). Adverse events in children and adolescents treated with antipsychotic medications. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 23(4), 283-290.
- Kalverdijk, L. J., Bachmann, C. J., Aagaard, L., Burcu, M., Glaeske, G., Hoffmann, F., . . . Zito, J. M. (2017). A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 11, 55. doi:10.1186/s13034-017-0192-1
- Kauffman, Y. S., Delate, T., & Botts, S. (2017). Metabolic monitoring in children 5 years of age and younger prescribed second-generation antipsychotic medications. *Ment Health Clin*, 7(1), 1-6. doi:10.9740/mhc.2017.01.001

- Kryzhanovskaya, Ludmila A, Robertson-Plouch, Carol K, Xu, Wen, Carlson, Janice L, Merida, Karen M, & Dittmann, Ralf W. (2009). The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(2), 247-258.
- Kryzhanovskaya, Ludmila, Schulz, S Charles, McDougle, Christopher, Frazier, Jean, Dittmann, Ralf, Robertson-Plouch, Carol, . . . Carlson, Janice. (2009). Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(1), 60-70.
- Lalonde P, Pinard G-F. (2016). *Psychiatrie clinique. Approche bio-psycho-sociale. Tome II : Spécialités psychiatriques et traitements.*
- Lambert, C., Panagiotopoulos, C., Davidson, J., & Goldman, R. D. (2018). *Can Fam Physician*, 64(9), 663-666.
- Lambert, Tim JR, & Chapman, Leon H. (2004). Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *The Medical Journal of Australia*, 181(10), 544-548.
- Lauer, RM, Barness, LA, Clark, R, Deckelbaum, RJ, Finberg, L, Kwiterovich, PO, . . . Strong, JP. (1992). National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*, 89(3 SUPPL.), 495-501.
- Lebow, J., Sim, L. A., Erwin, P. J., & Murad, M. H. (2013). The effect of atypical antipsychotic medications in individuals with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*, 46(4), 332-339. doi:10.1002/eat.22059
- Loy, Jik H, Merry, Sally N, Hetrick, Sarah E, & Stasiak, Karolina. (2017). Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8).
- Maayan, Lawrence, & Correll, Christoph U. (2011). Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 21(6), 517-535.
- Maina, Giuseppe, Salvi, Virginio, Vitalucci, Alberto, D'Ambrosio, Virginia, & Bogetto, Filippo. (2008). Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 110(1-2), 149-155.
- Marcus, Ronald N, Owen, Randall, Kamen, Lisa, Manos, George, McQuade, Robert D, Carson, William H, & Aman, Michael G. (2009). A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(11), 1110-1119.
- Martin, Andrés, Landau, Jeffrey, Leebens, Patricia, Ulizio, Kara, Cicchetti, Domenic, Scahill, Lawrence, & Leckman, James F. (2000). Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 10(4), 259-268.
- Martínez-Ortega, José María, Funes-Godoy, Silvia, Díaz-Atienza, Francisco, Gutiérrez-Rojas, Luis, Pérez-Costillas, Lucía, & Gurpegui, Manuel. (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.
- Matone, Meredith, Localio, Russell, Huang, Yuan-Shung, Dosreis, Susan, Feudtner, Chris, & Rubin, David. (2012). The relationship between mental health diagnosis and treatment with second-generation antipsychotics over time: a national study of US Medicaid-enrolled children. *Health services research*, 47(5), 1836-1860.

- McCracken, James T, McGough, James, Shah, Bhavik, Cronin, Pegeen, Hong, Daniel, Aman, Michael G, . . . Hollway, Jill. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *New England Journal of Medicine*, 347(5), 314-321.
- McIntyre, Roger S, & Jerrell, Jeanette M. (2008). Metabolic and cardiovascular adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 162(10), 929-935.
- Melamed, O. C., Wong, E. N., LaChance, L. R., Kanji, S., & Taylor, V. H. (2019). Interventions to Improve Metabolic Risk Screening Among Adult Patients Taking Antipsychotic Medication: A Systematic Review. *Psychiatr Serv*, 70(12), 1138-1156. doi:10.1176/appi.ps.201900108
- Mitchell, AJ, Delaffon, V, Vancampfort, Davy, Correll, CU, & De Hert, Marc. (2012). Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychological medicine*, 42(1), 125-147.
- Morrato, E. H., Nicol, G. E., Maahs, D., Druss, B. G., Hartung, D. M., Valuck, R. J., . . . Newcomer, J. W. (2010). Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164(4), 344-351. doi:10.1001/archpediatrics.2010.48
- Murphy, Andrea L, Gardner, David M, Cooke, Charmaine, Kisely, Steve, Hughes, Jean, & Kutcher, Stan P. (2013). Prescribing trends of antipsychotics in youth receiving income assistance: results from a retrospective population database study. *BMC psychiatry*, 13(1), 198.
- Muskat, Barbara, Burnham Riosa, Priscilla, Nicholas, David B, Roberts, Wendy, Stoddart, Kevin P, & Zwaigenbaum, Lonnie. (2015). Autism comes to the hospital: The experiences of patients with autism spectrum disorder, their parents and health-care providers at two Canadian paediatric hospitals. *Autism*, 19(4), 482-490.
- Nagaraj, Ravishankar, Singhi, Pratibha, & Malhi, Prahbjot. (2006). Risperidone in children with autism: randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of Child Neurology*, 21(6), 450-455.
- Niedrig, D. F., Gott, C., Fischer, A., Muller, S. T., Greil, W., Bucklar, G., & Rusmann, S. (2016). Second-generation antipsychotics in a tertiary care hospital: prescribing patterns, metabolic profiles, and drug interactions. *Int Clin Psychopharmacol*, 31(1), 42-50. doi:10.1097/yic.0000000000000103
- Nielsen, René Ernst, Laursen, Mathilde Frahm, Vernal, Ditte Lammers, Bisgaard, Charlotte, Jakobsen, Helle, Steinhausen, Hans-Christoph, & Correll, Christoph U. (2014). Risk of diabetes in children and adolescents exposed to antipsychotics: a nationwide 12-year case-control study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(9), 971-979. e976.
- Nolt, V. D., Kibler, A. V., Wilkening, G. L., & Fabian, T. J. (2017). Second-Generation Antipsychotic Utilization and Metabolic Parameter Monitoring in an Inpatient Pediatric Population: A Retrospective Analysis. *Paediatr Drugs*, 19(2), 139-146. doi:10.1007/s40272-016-0209-x
- 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. doi:10.1542/peds.109.1.45

- Olfson, Mark, Blanco, Carlos, Liu, Linxu, Moreno, Carmen, & Laje, Gonzalo. (2006). National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 63(6), 679-685.
- Olfson, Mark, Blanco, Carlos, Liu, Shang-Min, Wang, Shuai, & Correll, Christoph U. (2012). National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 69(12), 1247-1256.
- Olfson, Mark, Crystal, Stephen, Huang, Cecilia, & Gerhard, Tobias. (2010). Trends in antipsychotic drug use by very young, privately insured children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(1), 13-23.
- Olfson, Mark, Druss, Benjamin G, & Marcus, Steven C. (2015). Trends in mental health care among children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 372(21), 2029-2038.
- Olson, K. L., Delate, T., & Duagn, D. J. (2006). Monitoring of patients given second-generation antipsychotic agents. *Psychiatr Serv*, 57(7), 1045-1046. doi:10.1176/ps.2006.57.7.1045a
- Owen, Randall, Sikich, Linmarie, Marcus, Ronald N, Corey-Lisle, Patricia, Manos, George, McQuade, Robert D, . . . Findling, Robert L. (2009). Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, 124(6), 1533-1540.
- Panagiotopoulos, C., Ronsley, R., Kuzeljevic, B., & Davidson, J. (2012). Waist circumference is a sensitive screening tool for assessment of metabolic syndrome risk in children treated with second-generation antipsychotics. *Can J Psychiatry*, 57(1), 34-44. doi:10.1177/070674371205700107
- Panagiotopoulos, Constadina, Ronsley, Rebecca, Elbe, Dean, Davidson, Jana, & Smith, Derryck H. (2010). First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry/Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*.
- Pappadopulos, Elizabeth, Jensen, Peter S, Schur, Sarah B, MacIntyre, James C, Ketner, Scott, Van Orden, Kimberly, . . . Schweitzer, Robert. (2002). "Real world" atypical antipsychotic prescribing practices in public child and adolescent inpatient settings. *Schizophrenia Bulletin*, 28(1), 111-121.
- Patel, Nick C, Hariparsad, Monica, Matias-Akthar, Mary, Sorter, Michael T, Barzman, Drew H, Morrison, John A, . . . DelBello, Melissa P. (2007). Body mass indexes and lipid profiles in hospitalized children and adolescents exposed to atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 17(3), 303-311.
- Patten, Scott B, Waheed, Waqar, & Bresee, Lauren. (2012). A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 57(12), 717-721.
- Peuskens, Jozef, Pani, L, Detraux, Johan, & De Hert, Marc. (2014). The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS drugs*, 28(5), 421-453.
- Pillay, J., Boylan, K., Newton, A., Hartling, L., Vandermeer, B., Nuspl, M., . . . Carrey, N. (2018). Harms of Antipsychotics in Children and Young Adults: A Systematic Review Update. *Can J Psychiatry*, 63(10), 661-678. doi:10.1177/0706743718779950
- Pisano, S., Catone, G., Veltri, S., Lanzara, V., Pozzi, M., Clementi, E., . . . Masi, G. (2016). Update on the safety of second generation antipsychotics in youths: a call for collaboration among paediatricians and child psychiatrists. *Ital J Pediatr*, 42(1), 51. doi:10.1186/s13052-016-0259-2

- Pringsheim, T., Lam, D., & Patten, S. B. (2011). The pharmacoepidemiology of antipsychotic medications for Canadian children and adolescents: 2005-2009. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *21*(6), 537-543. doi:10.1089/cap.2010.0145
- Pringsheim, T., Stewart, D. G., Chan, P., Tehrani, A., & Patten, S. B. (2019). The Pharmacoepidemiology of Psychotropic Medication Use in Canadian Children from 2012 to 2016. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *29*(10), 740-745. doi:10.1089/cap.2019.0018
- Pringsheim, Tamara, & Gardner, David M. (2014). Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ open*, *2*(4), E225.
- Pringsheim, Tamara, Panagiotopoulos, Constadina, Davidson, Jana, Ho, Josephine, Effectiveness, Canadian Alliance for Monitoring, & group, Safety of Antipsychotics in Children guideline. (2011). Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *Paediatr Child Health*, *16*(9), 581-589.
- Pulkki-Råback, Laura, Elovainio, Marko, Kivimäki, Mika, Mattsson, Noora, Raitakari, Olli T, Puttonen, Sampsa, . . . Keltikangas-Järvinen, Liisa. (2009). Depressive symptoms and the metabolic syndrome in childhood and adulthood: a prospective cohort study. *Health Psychology*, *28*(1), 108.
- Raebel, M. A., Penfold, R., McMahon, A. W., Reichman, M., Shetterly, S., Goodrich, G., . . . Gerhard, T. (2014). Adherence to guidelines for glucose assessment in starting second-generation antipsychotics. *Pediatrics*, *134*(5), e1308-1314. doi:10.1542/peds.2014-0828
- Raffin, Marie, Gianitelli, Marianna, Consoli, Angèle, Bonnot, Olivier, Menard, Marie-Line, Askenazy, Florence, . . . Cohen, David. (2014). Management of Adverse Effects of Second-generation Antipsychotics in Youth. *Current Treatment Options in Psychiatry*, *1*(1), 84-105. doi:10.1007/s40501-013-0007-9
- Ratzoni, Gidi, Gothelf, Doron, Brand-Gothelf, Ayelet, Reidman, Judith, Kikinon, Leonid, Gal, Gilad, . . . Weizman, Ronit. (2002). Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *41*(3), 337-343.
- Rodday, A. M., Parsons, S. K., Mankiw, C., Correll, C. U., Robb, A. S., Zima, B. T., . . . Leslie, L. K. (2015). Child and adolescent psychiatrists' reported monitoring behaviors for second-generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *25*(4), 351-361. doi:10.1089/cap.2014.0156
- 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. doi:10.1177/070674371506001005
- Ronsley, R., Raghuram, K., Davidson, J., & Panagiotopoulos, C. (2011). Barriers and facilitators to implementation of a metabolic monitoring protocol in hospital and community settings for second-generation antipsychotic-treated youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, *20*(2), 134-141.
- Ronsley, R., Rayter, M., Smith, D., Davidson, J., & Panagiotopoulos, C. (2012). Metabolic monitoring training program implementation in the community setting was associated with improved monitoring in second-generation antipsychotic-treated children. *Can J Psychiatry*, *57*(5), 292-299. doi:10.1177/070674371205700504
- 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. doi:10.1177/070674371305800608
- Rosack, Jim. (2003). FDA to require diabetes warning on antipsychotics. *Psychiatric News*, 38(20), 1-27.
- 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
- Saklad, SR, Ketchie, CM, Amrung, S, & Vertrees, JE. (2002). *Gender differences in weight gain among adolescents started on atypical antipsychotics*. Paper presented at the J Child Adolesc Psychopharmacol.
- Seeman, Philip. (2004). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Focus*, 47(1), 27-58.
- Sengupta, Sarojini M, Klink, Ruby, Stip, Emmanuel, Baptista, Trino, Malla, Ashok, & Joobar, Ridha. (2005). Weight gain and lipid metabolic abnormalities induced by olanzapine in first-episode, drug-naïve patients with psychotic disorders. *Schizophrenia research*, 1(80), 131-133.
- Shah, Asim A, Aftab, Awais, & Coverdale, John. (2014). QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? *Journal of Psychiatric Practice®*, 20(3), 196-206.
- Simon, Viktoria, & De, M Hert. (2009). Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(7), 1041-1050.
- Sjo, C. P., Stenstrom, A. D., Bojesen, A. B., Frolich, J. S., & Bilenberg, N. (2017). Development of Metabolic Syndrome in Drug-Naïve Adolescents After 12 Months of Second-Generation Antipsychotic Treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(10), 884-891. doi:10.1089/cap.2016.0171
- Stafford, Megan R, Mayo-Wilson, Evan, Loucas, Christina E, James, Anthony, Hollis, Chris, Birchwood, Max, & Kendall, Tim. (2015). 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*, 10(2).
- Theisen, Frank M, Gebhardt, Stefan, Haberhausen, Michael, Heinzl-Gutenbrunner, Monika, Wehmeier, Peter M, Krieg, Jürgen-Christian, . . . Hebebrand, Johannes. (2005). Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatric genetics*, 15(4), 285-289.
- Turgay, Atilla, Binder, Carin, Snyder, Richard, & Fisman, Sandra. (2002). Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics*, 110(3), e34-e34.
- Valiquette, Jean Rémi, Lemay, Guillaume, Nguon, Donavan, Paquette, Estelle, Wen, Ke Jie, & Rousseau, Louise. (2014). L'usage hors indication des médicaments en pédopsychiatrie : un phénomène d'une ampleur insoupçonnée. *Pharmactuel*, 47(3), 196-203.
- Verdoux, H, Tournier, M, & Begaud, B. (2010). Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(1), 4-10.
- Wakefield, S., Aligeti, M., Rachamalla, V., Baronia, R., Aynampudi, R., Parmar, A., . . . Masodkar, K. (2019). Metabolic Monitoring of Child and Adolescent Patients on Atypical Antipsychotics by Psychiatrists and Primary Care Providers. *Am J Ther*. doi:10.1097/MJT.0000000000000853

Waterreus, Anna J, & Laugharne, Jonathan DE. (2009). Screening for the metabolic syndrome in patients receiving antipsychotic treatment: a proposed algorithm. *Medical Journal of Australia*, 190(4), 185-189.

# ANNEXE 1- Feuille du calendrier du monitoring des effets métaboliques des ASG chez les enfants et les adolescents

Centre intégré universitaire  
de santé et de services sociaux  
du Nord-de-l'île-de-Montréal

\*CNMXXXXX\*

FICHE DE SUIVI DES EFFETS MÉTABOLIQUES DES  
ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION (ASG)  
EN PÉDOPSYCHIATRIE

Sexe :  Féminin  Masculin

Clinique/unité d'hospitalisation: \_\_\_\_\_

Diagnostic principal /motif pour lequel l'ASG est prescrit: \_\_\_\_\_

Comorbidité(s): \_\_\_\_\_

Antécédents familiaux: À questionner au début de l'ASG et annuellement

	Obésité	Diabète	Dyslipidémie	HTA	Maladie cardio-vasculaire	Autre (Db gestationnel)
Mère (poids=____, taille=____)	<input type="checkbox"/>					
Fratrie	<input type="checkbox"/>					
Parents	<input type="checkbox"/>					
Père (poids=____, taille=____)	<input type="checkbox"/>					
Fratrie	<input type="checkbox"/>					
Parents	<input type="checkbox"/>					

No dossier		
Nom		
Prénom		
DDN	NAM	Exp.
Classification :		

Ne rien inscrire dans la marge

DATE (a/m/j)	ASG (nom)	Autre ASG (si changé ou ajouté et raison du changement / de l'ajout) (nom)	Adhésion (nombre de jours manqués par sem)	Autres médicaments associés à l'ASG			
	Dose (mg/j)	Dose (mg/j)		Psychostimulants (nom)	Atomoxetine (nom)	Antidépresseurs (nom)	Stabilisateurs de l'humeur (nom)
				Dose (mg/j)			
Début							
1 mois							
2 mois							
3 mois							
6 mois							
9 mois							
12 mois							
24 mois							

Ne rien inscrire dans la marge

marge

Date de création 2018-03-05  
# GRM

Visite

Page 2 de 5

Ne rien

**Mesures anthropométriques / Tension artérielle**

	Début	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	24 mois
<b>DATE (a/m/j)</b>								
Taille (m)								
Poids (kg)								
Tour de taille (cm)								
Tension artérielle	/	/	/	/	/	/	/	/

**Bilan sanguin**

	Début	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois	24 mois
Date du prélèvement								
Glycémie à jeun		NR	NR			NR		
Insuline à jeun		NR	NR			NR		
Cholestérol total		NR	NR			NR		
HDL		NR	NR			NR		
LDL		NR	NR			NR		
Cholestérol non-HDL		NR	NR			NR		
Triglycérides		NR	NR			NR		
Prolactine		NR	NR		NR	NR		
TSH		NR	NR	NR		NR		
ALT		NR	NR	NR		NR		

Ne rien inscrire dans la marge

Ne rien inscrire dans la marge

NR : non recommandé

Date	Commentaires
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relatifs au transfert du patient d'une unité d'hospitalisation à la clinique externe</li> <li>- Relatifs aux mesures non prises ou au monitoring non effectué</li> <li>- Relatifs aux raisons de changement/d'ajout/d'arrêt de l'ASG (si espace insuffisant dans tableau)</li> </ul>

Ne rien inscrire dans la marge

Ne rien inscrire dans la marge

Nom et prénom de l'intervenant	Permis	Signature de l'intervenant
AAAA/MM/JJ		

Ne rien inscrire dans la marge

\*CNMXXXXX\*

o dossier		
Nom		
Prénom		
DDN	NAM	Exp.
Classification :		

**FICHE DE SUIVI DES EFFETS MÉTABOLIQUES DES  
ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION (ASG)  
EN PÉDOPSYCHIATRIE**

Ne rien inscrire dans la marge

Origine ethnique	Revenu familial avant impôt
<input type="checkbox"/> Caucasien <input type="checkbox"/> Amérindien <input type="checkbox"/> Afro-américain <input type="checkbox"/> Asiatique <input type="checkbox"/> Arabe <input type="checkbox"/> Latino-américain Autre :	<input type="checkbox"/> Bas: < 55 000 \$ / année <input type="checkbox"/> Moyen: entre 55 000 et 110 000 \$ / année <input type="checkbox"/> Élevé: > 110 000 \$ / année

Ne rien inscrire dans la marge

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
1 <sup>er</sup> traitement avec un antipsychotique de seconde génération (ASG) : Risperidone (Risperdal), Olanzapine (Zyprexa), Clozapine (Clozaril), Aripiprazole (Abilify), Ziprasidone (Zeldox), Quetiapine (Seroquel), Paliperidone (Invega), et autres	Patients atteints de dyslipidémie, de diabète, d'hypertension artérielle, d'une maladie causant une hyperprolactinémie, de dysthyroïdie, d'une maladie hépatique ou d'un autre trouble pouvant altérer le suivi du développement des effets secondaires ciblés dans cette recherche (ou prenant un médicament pour ces conditions)
Usagers de moins de 18 ans	Usagères enceintes

Ne rien inscrire dans la marge

**Valeurs de référence :**

Paramètre	Unités	Normales	
Tension artérielle	mmHg	< 90 <sup>e</sup> percentile	Si valeurs anormales, se référer à la prise en charge appropriée sur <a href="http://www.camesaguideline.org">www.camesaguideline.org</a>
Glycémie à jeun	mmol/L	< 5,6 : normal	
		> 6,1 : intolérance au glucose	
		≥ 7 : diabète	
Insuline à jeun	pmol/L	≤ 100	
Cholestérol total	mmol/L	< 4,4	
Cholestérol HDL	mmol/L	> 1,17	
Cholestérol LDL	mmol/L	< 2,85	
Cholestérol non-HDL	% mmol/L	< 3,11	
Triglycérides	mmol/L	0-9 ans : <0,85	
		10-19 ans : <1,02	
Prolactine	ug/L	< 25 chez filles	
		< 15 chez garçons	
TSH	mUI/L	0.7 – 6.4	
ALT	U/L	< 36	

Ne rien inscrire dans la marge

## **ANNEXE 2- Preuve de soumission de l'article à la Revue Canadienne de Psychiatrie**

26-Apr-2020

Dear Dr. Ilies:

Your manuscript entitled "Long-term metabolic monitoring of youths treated with second-generation antipsychotics five years after publication of the CAMESA guidelines: are we making progress?" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie.

Your manuscript ID is CJP-2020-134-OR.

You have listed the following individuals as authors of this manuscript:

Jazi, Sarra; Leila, Ben Amor; Abadie, Pascale; Ménard, Marie-Line; Choquette, Rachel; Berthiaume, Claude; Mottron, Laurent; Ilies, Drigissa

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/cjp> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/cjp>.

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of ORCID, the Open Researcher and Contributor ID (<https://orcid.org/>). We encourage all authors and co-authors to use ORCID iDs during the peer review process. If you have not already logged in to your account on this journal's ScholarOne Manuscripts submission site in order to update your account information and provide your ORCID identifier, we recommend that you do so at this time by logging in and editing your account information. In the event that your manuscript is accepted, only ORCID iDs validated within your account prior to acceptance will be considered for publication alongside your name in the published paper as we cannot add ORCID iDs during the Production steps. If you do not already have an ORCID iD you may login to your ScholarOne account to create your unique identifier and automatically add it to your profile.

Thank you for submitting your manuscript to The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie.

Sincerely,

Seema Kandari

The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie  
[cjp@sagepub.com](mailto:cjp@sagepub.com)