

PSYCHIATRIE DE L'ENFANT

Prise en charge du trouble bipolaire de type 1 chez l'enfant et l'adolescent



Management of bipolar 1 disorder in children and adolescents

L. Lecardeur^{a,*,b,c,d}, X. Benarous^e, V. Milhiet^e,
A. Consoli^e, D. Cohen^{e,f}

^a Équipe mobile de soins intensifs, centre Esquirol, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France

^b CNRS, UMR 6301 ISTCT, ISTS group, GIP CYCERON, 14074 Caen, France

^c CEA, DSV/I2BM, UMR 6301 ISTCT, 14074 Caen, France

^d Université de Caen Basse-Normandie, UMR 6301 ISTCT, 14074 Caen, France

^e Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75651 Paris cedex 13, France

^f CNRS UMR 7222, institut des systèmes intelligents et robotiques, université Pierre-et-Marie-Curie, 75252 Paris cedex 05, France

Reçu le 20 janvier 2014 ; accepté le 17 février 2014

Disponible sur Internet le 20 mars 2014

MOTS CLÉS

Trouble bipolaire type 1 ;
Enfants ;
Adolescents ;
Comorbidités ;
Disruptive Mood Dysregulation Disorder

Résumé La prévalence du trouble bipolaire (TB) type I est estimée à 0,1% chez l'enfant et l'adolescent. Bien qu'il soit rare, un intérêt grandissant est porté à ce trouble compte tenu du pronostic sévère de la maladie, du retentissement fonctionnel et du risque suicidaire élevé. Ce diagnostic est complexe, en partie à cause des comorbidités plus fréquentes à cet âge, des spécificités développementales de l'expression clinique et du recoupement symptomatique avec d'autres troubles (comme le trouble déficitaire attention-hyperactivité, TDAH). Alors que chez les adolescents, la présentation est proche de celle de l'adulte, chez les enfants prépubères, les symptômes sont plus souvent chroniques sans retour clair à une phase d'euthymie ; l'irritabilité et la labilité émotionnelle sont souvent au premier plan. Cette présentation ne répond que rarement aux critères de trouble bipolaire type I (TB-1) ; le diagnostic de trouble bipolaire non spécifié (TB-NOS) est alors souvent posé chez ces enfants aux États-Unis, ce qui a contribué à une inflation du diagnostic ces dernières années. Les études sur de telles dysrégulations émotionnelles de l'enfant ne retrouvent pas de continuité avec le TB à l'âge adulte, mais une évolution plus fréquente vers un trouble dépressif. Pour mieux identifier ces patients et éviter l'amalgame avec le TB, le diagnostic de *Disruptive Mood Dysregulation Disorder* (DMDD) a été proposé dans le DSM-5. Au plan de la prise en charge, l'objectif des traitements pharmacologique et psychosocial est de traiter l'épisode aigu, de prévenir la rechute,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lecardeur-l@chu-caen.fr (L. Lecardeur).

KEYWORDS

Bipolar 1 disorder;
Children;
Adolescents;
Comorbidities;
Disruptive Mood
Dysregulation
Disorder

d'améliorer le fonctionnement global intercritique et de prévenir le risque suicidaire. Plusieurs traitements médicamenteux ont été évalués dans le TB-1 de l'adolescent dans des essais randomisés en double insu. Aux États-Unis, outre les sels de lithium, quatre antipsychotiques ont l'AMM pour l'épisode maniaque aigu de l'adolescent à partir de 10 à 13 ans (risperidone, olanzapine, aripiprazole et quétiapine). En France, les sels de lithium ont l'AMM à partir de 16 ans ; l'aripiprazole à partir de 13 ans. Les essais thérapeutiques sur les autres formes de TB sont peu concluants. Plusieurs stratégies psychothérapeutiques individuelles et familiales ont aussi été proposées.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

Summary Lifetime prevalence of child and adolescent bipolar 1 disorder (BD1) is nearly 0.1%. Even though it is not a frequent disorder in young people, there is an increased interest for this disorder at this age, because of the poor outcome, the severe functional impairments and the major risk of suicide. Diagnosis is complex in view of the more frequent comorbidities, the variability with an age-dependant clinical presentation, and the overlap in symptom presentation with other psychiatric disorders (e.g. disruptive disorders in prepubertal the child and schizophrenia in the adolescent). The presentation in adolescents is very similar to that in adults and in prepubertal children chronic persistent irritability and rapid mood oscillation are often at the foreground. For a while, such presentations were considered as BD-not otherwise specified (BD-NOS), which can explain the outburst of the prevalence of bipolar disorder in children in the US. Longitudinal studies that look for the outcome of such emotional dysregulations have not revealed an affiliation with bipolar disorder spectrum, but with depressive disorders in adulthood. The diagnosis of Disruptive Mood Dysregulation Disorder was proposed in the DSM-5 to identify these children and to prevent confusion with bipolar disorder. The goals of the pharmacological and psychosocial treatments are to control or ameliorate the symptoms, to avoid new episodes or recurrences, to improve psychosocial functioning and well-being, and to prevent suicide. In the US, lithium and four atypical antipsychotics have been approved by the FDA for 10 to 13-year-olds (risperidone, olanzapine, aripiprazole and quetiapine). In France, only lithium salts (after the age of 16) and aripiprazole (after the age of 13) are recommended. Psychosocial treatments, such as a familial or individual approach are developing.

© L'Encéphale, Paris, 2014.

Épidémiologie

Chez l'adolescent, la prévalence du TB-1 est de 0,1% et de 1% pour toutes les expressions clinique du TB (TB-1, TB-2, TB-NOS) [1–3]. Il existe peu de données chez les enfants prépubères, plusieurs études retrouvent une prévalence de 0% pour le TB-1 dans cette population [4,5]. L'incidence des épisodes maniaques serait de 0,7 à 2,2 pour 100 000 enfants par an [6]. Il y a une vingtaine d'années, plusieurs auteurs comme Geller ont défendu l'idée selon laquelle le TB serait sous-diagnostiqué chez les enfants prépubères, compte tenu des particularités de son expression clinique [7]. Aux États-Unis, depuis près de dix ans, la prévalence de ce trouble a été multipliée par 40 chez le sujet jeune (de 25 à 1003 pour 100 000) [8,9]. Cette inflation diagnostique serait en partie expliquée par l'extension du spectre diagnostique chez l'enfant, en particulier l'usage du diagnostic de TB-NOS. En effet, une méta-analyse récente rapporte des taux identiques en Europe et aux États-Unis, si l'on retient uniquement le diagnostic strict de TB-1 [3]. En parallèle, des études rétrospectives conduites chez l'adulte souffrant de TB-1 retrouvent des premiers symptômes apparaissant avant l'âge de 20 ans dans 60% des cas et avant l'âge de 10 ans dans 10 à 20% des cas [10]. En milieu hospitalier, la prévalence de l'épisode maniaque serait faible [11], une étude

française retrouve une prévalence de 1,9% (80 patients sur 4165 admissions) [12]. Bien que les formes précoces de TB-1 soient relativement rares (0,1%), elles sont associées à un plus mauvais pronostic, ce qui a conduit plusieurs équipes à étudier les signes précoces de la maladie dans l'enfance. Des études prospectives ont été conduites pour évaluer la valeur prédictive de ces manifestations précoces chez les enfants de parents bipolaires connus. Il s'agit le plus souvent de symptômes peu spécifiques internalisés (anxiété, trouble du sommeil) ou externalisés [13]. Reste controversée l'idée selon laquelle de tels signes devraient être considérés comme les témoins d'un état prémorbide (signant une vulnérabilité ou des manifestations prodromiques) devant être traités car faisant partie d'un TB.

Étiologie et facteurs de risque

Le TB de l'enfant et de l'adolescent est envisagé dans le cadre d'un modèle au sein duquel une vulnérabilité biopsychologique interagirait avec des facteurs de stress environnementaux pour conduire aux premiers épisodes [14]. Le principal facteur de risque est l'existence d'antécédents familiaux de TB (Tableau 1). On retrouve une héritabilité de 70% et un taux de concordance entre jumeaux homozygotes de 59 à 87% [13]. Alors que de

Tableau 1 Facteurs de risque de trouble bipolaire.*Antécédents familiaux au 1^{er} degré de trouble bipolaire**Manifestation pré-morbide*

Symptômes thymiques atténués

Troubles anxieux

Troubles du sommeil

*Traits tempéramentaux**Abus de substance*

Usage nocif ou dépendance

Prise de stimulant ou d'antidépresseur

Facteurs environnementaux

Stress psychosociaux

Atmosphère familiale conflictuelle

nombreux gènes candidats ont été envisagés, aucun n'a été identifié avec certitude. L'hypothèse retenue est celle d'une transmission polygénique avec des effets faibles mais synergiques des différents génotypes. De nombreux travaux cherchent à identifier des biomarqueurs biologiques qui traduiraient cette vulnérabilité sous-jacente. En particulier, les études d'imagerie cérébrale ont montré chez les jeunes souffrant de TB des anomalies structurales et fonctionnelles impliquant des structures cortico sous-corticales (amygdale, cortex préfrontal. . .) [15]. L'utilisation de tels marqueurs en pratique clinique n'a pas été validée.

Des facteurs de risques environnementaux ont été identifiés. Les abus dans l'enfance (sexuels, physiques, émotionnels ou des négligences graves) sont associés à une survenue des troubles plus précoce et a pronostic péjoré. Les événements de vie difficiles peuvent entraver l'établissement de relations sécurées avec l'environnement et le développement optimal des stratégies de régulation émotionnelle (*self-soothing*) et de modulation de l'attention et de l'excitabilité que l'enfant apprend habituellement à maîtriser progressivement tout au long de sa croissance [16]. Les conflits familiaux sont des facteurs de risque, notamment les attitudes critiques envers les enfants, en particulier chez les jeunes filles. Geller a montré les interactions maternelles de qualité sont corrélées à une survenue retardée du premier épisode et, en conséquence, à moins de récurrences d'épisodes thymiques [17]. Sur le plan social, un statut socioéconomique plus faible et un faible soutien de l'entourage ont été identifiés comme des facteurs de risque [18].

Le TB est le diagnostic de l'axe 1 ayant la plus forte association avec l'abus de substance chez l'adolescent. Près de 60% des adolescents souffrants de TB vont développer des abus de substance. Dans certains cas, l'addiction précède la survenue des troubles. Dans tous les cas, la prise de toxiques favorise les récurrences thymiques : l'utilisation de cannabis est associée à davantage d'épisodes maniaques ou hypomaniaques, alors que l'utilisation excessive d'alcool est associée à davantage de rechutes dépressives [19]. Les effets de l'utilisation d'antidépresseur sur la survenue plus précoce des rechutes sont bien établis [20]. L'hypothèse selon laquelle la hausse de la prévalence de TB pédiatrique serait consécutive à l'utilisation plus large de psychostimulants a aujourd'hui été abandonnée, certains travaux suggérant au contraire un effet protecteur de ces molécules [21].

Certaines manifestations cliniques constitueraient un état prémorbide avec un risque accru de développer un

TB à l'âge adulte. Une revue récente des études rétrospectives conduites chez les adultes et prospectives chez les enfants ayant des apparentés souffrant de TB-1 retrouve des manifestations non thymiques dans l'enfance, en particulier l'anxiété et les troubles du sommeil [14,22]. Les troubles du sommeil de l'enfant pourraient constituer un facteur de risque indépendant de TB et pas simplement une manifestation prodromale. La durée du sommeil est négativement corrélée à l'intensité des symptômes maniaques. L'association d' hypersomnie et d'insomnie est particulièrement associée au développement d'un TB [23]. Un antécédent de troubles anxieux augmente le développement d'un trouble thymique de 40 à 85% [14].

Certains traits tempéramentaux pourraient constituer un facteur de risque supplémentaire. Kochman, à partir des travaux d'Akiskal, a décrit le tempérament cyclothymique qui associe : labilité émotionnelle, grande réactivité affective, crises de colère, impulsivité et hypersensibilité émotionnelle. Dans une étude prospective menée pendant deux ans en France, il retrouve près de 70% de transition vers un TB chez les enfants présentant ces caractéristiques contre 15% chez les témoins [24].

Symptomatologie

Critères diagnostiques du trouble bipolaire pédiatrique

Dans le DMS-5, le terme de TB pédiatrique n'a pas été retenu. Le diagnostic de TB chez l'enfant et l'adolescent se pose donc à l'aide des critères de l'adulte. Un épisode maniaque se caractérise par l'association d'un critère principal (« critère A ») et de critères secondaires (« critères B »). Le critère principal comprend : une humeur élevée, expansive ou irritable, distincte de l'humeur habituelle ainsi qu'une augmentation de l'activité et de l'énergie, d'une durée d'au moins 7 jours pour l'épisode maniaque et de 4 jours pour l'épisode hypomaniaque. Ces symptômes sont accompagnés d'au moins 3 critères secondaires (au moins 4 si l'humeur est uniquement irritable) comprenant une augmentation de l'estime de soi et/ou des idées de grandeur, une diminution du besoin de sommeil, une augmentation du discours, une fuite des idées, une distractibilité, une augmentation des activités liées à un but, une agitation psychomotrice, l'implication excessive dans des activités de plaisir ou ayant des conséquences délétères. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques. Les symptômes ne doivent pas être dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus) ou à une affection médicale généralisée.

Spécificités de l'expression clinique de l'épisode maniaque par rapport à l'adulte

L'application *ad-hoc* des critères diagnostiques du TB de l'adulte en population pédiatrique peut être à l'origine

d'errances sur le plan diagnostique et donc d'un retard à l'instauration d'un traitement [25]. Par rapport à l'adulte, on peut souligner des variations dans les symptômes de l'épisode maniaque :

- l'irritabilité et l'hyperactivité sont souvent au premier plan chez l'enfant et l'adolescent, alors que l'euphorie est moins fréquemment retrouvée [25]. Une méta-analyse montre une distinction nette avec la présentation à l'âge adulte mais aussi en fonction de l'âge de survenue des troubles [26]. Chez les enfants et adolescents (de 10 à 17 ans), les manifestations d'agressivité, d'irritabilité et d'hyperactivité motrice sont plus fréquemment retrouvées qu'à l'âge adulte, et davantage chez les enfants prépubères (âge moyen 13,5 ans) par rapport aux grands adolescents (âge moyen 15,3 ans) ;
- l'euphorie et la mégalomanie sont d'interprétation plus délicate chez l'enfant, et ne revêtent pas la plupart du temps de caractère pathologique [27] ;
- la désinhibition sexuelle peut exister, même chez le pré-adolescent et l'adolescent et se manifester sous forme de scenarii, voire par l'émergence d'idées délirantes concernant les professeurs ou les proches. Chez l'adolescent, elle se manifeste typiquement par des comportements sexuels à risque [25] ;
- les symptômes psychotiques sont plus fréquemment retrouvés qu'à l'âge adulte, mais uniquement chez l'adolescent, une étude en milieu hospitalier retrouve des symptômes psychotiques dans 62,5% des cas [12]. En revanche, la plupart des auteurs ne rapportent pas d'épisode maniaque psychotique chez l'enfant ;
- on retrouve davantage de plaintes somatiques quelle que soit la nature de l'accès thymique (céphalées, plaintes digestives).

Les manifestations sont épisodiques dans 81% des cas avec des épisodes d'une durée de 10 à 14 semaines. Toutefois, par rapport aux adultes, les manifestations chez l'enfant et l'adolescent sont d'apparition plus progressive [23]. Une étude portant sur 80 enfants et adolescents hospitalisés pour épisode maniaque ($n=49$) et pour un épisode mixte ($n=31$) montre que 63% présentent des signes sur plus de 10 jours [12].

Manifestations selon l'âge de survenue

Chez l'enfant prépubère, les épisodes sont rarement bien individualisés. Les épisodes maniaques remplissant les critères diagnostiques de durée et de périodicité sont l'exception. Des symptômes affectifs sub-syndromiques sont en revanche fréquents, en particulier la labilité émotionnelle et les symptômes thymiques négatifs comme l'irritabilité, parfois associés à des épisodes de crises de rage et une intolérance à la frustration [22]. La prise en charge de ces troubles est rendue difficile par la non-spécificité des manifestations chez les enfants prépubères, en particulier quand de tels symptômes sont inhérents au développement normal. En effet, au cours de l'enfance, plus l'enfant est jeune et plus il présentera des signes d'hyperactivité motrice, une instabilité, une impulsivité et des comportements familiaux, voire désinhibés, en particulier chez les

moins de 10 ans (Saint-André 2000, Consoli 2013) [28,29]. Ces difficultés ont conduit le NICE à adopter une position restrictive en 2006, en déconseillant de poser le diagnostic de TB chez les enfants prépubères [30]. Aux États-Unis, le NIMH a retenu une position plus large, en prenant soin de définir des phénotypes étroits, intermédiaires et larges. Le phénotype étroit répondant strictement aux critères DSM-IV, alors que pour les deux derniers phénotypes, l'existence de symptômes thymiques sans période d'euthymie suffit au diagnostic. Le diagnostic de TB-NOS, équivalent aux phénotypes intermédiaire et large du TB, est posé chez ces enfants présentant une symptomatologie maniaque ne répondant pas aux critères de durée. Pour certains auteurs, le diagnostic de TB-NOS devrait être réservé aux enfants présentant des cycles thymiques d'au moins 4 heures pour les différencier de l'irritabilité chronique [31]. Cette position a conduit à l'inflation du diagnostic de TB-NOS aux États-Unis. Ce terme est aussi problématique dans la mesure où il traduit implicitement une continuité avec le trouble de l'adulte qui n'est pas forcément retrouvée dans les études longitudinales [10]. D'autres termes ont été proposés comme le Child Behavior Checklist-Dysregulated profile par Kochman [24] ou celui de cytotaxie par Youngstrom [32]. La réponse de la Task-force de l'APA, inspirée par les travaux de Leibenluft sur le *Severe Mood Dysregulation*, a été l'introduction d'une nouvelle entité diagnostique dans le DSM-5, *Disruptive Mood Dysregulation Disorder* (terme non encore traduit), pour caractériser les enfants présentant des symptômes thymiques négatifs chroniques sévères et persistants non épisodiques, accompagnés de crises de colère. Le diagnostic de DMDD devrait permettre de mieux étudier le devenir de ces enfants manifestant des symptômes chroniques ; les travaux menés soulignent sa spécificité sur le plan pronostic (pas de risque majoré de TB à l'âge adulte mais davantage de troubles dépressifs) et thérapeutique [33].

Chez l'adolescent, les manifestations se rapprochent de celle de l'adulte, en particulier en ce qui concerne la périodicité des troubles. Le premier épisode est dépressif dans la grande majorité des cas [2,22], 70% selon les études du NDMDA [34]. Dans une cohorte d'adolescents hospitalisés pour TB, on retrouve dans 41% des cas des antécédents d'épisode dépressif [12]. Les caractéristiques de l'épisode dépressif prédictif d'un TB sont : les caractéristiques psychotiques, un ralentissement psychomoteur, une autodépréciation, des idées suicidaires, un virage maniaque ou hypomaniaque iatrogène, des difficultés de concentration, une distractibilité, des antécédents familiaux de TB-1, une autodépréciation, une prise de poids, des pré-occupations somatiques, une irritabilité et une exigence personnelle élevée [10]. Les études de suivi montrent qu'une prise en charge rapide est fondamentale, compte tenu du plus mauvais pronostic des formes précoces de TB-1 (Tableau 2).

Comorbidités, diagnostics différentiels et recoupement symptomatique

Les comorbidités sont très fréquentes et participent aux difficultés diagnostiques. Par ailleurs, le recoupement des symptômes du TB-1 avec d'autres troubles psychopathologiques rend le diagnostic délicat à poser [34].

Tableau 2 Études prospectives pronostiques sur le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent.

Études	Nombre de sujets (n=), [âge]	Type de TB	Durée de suivi (en année)	Hospitalisation	Stabilité diagnostique	Rechute (au moins un épisode)
<i>Phénotype étroit</i>						
Carlson et al. [35]	n=23, [15–21]	TB-I	2	Oui (maniaque)	81,8%	64,7% (épisode maniaque), 17,6% (épisode dépressif)
Strober et al. [36]	n=54, [13–17]	TB-I	5	Oui	100%	44%
Jairam et al. [37]	n=25, [9–16]	TB-I	4	Non	100%	64%
Delbello et al. [38]	n=71, [12–18]	TB-I	1	Oui (maniaque ou mixte)	100%	52%
Stringaris et al. [33]	n=93, [12–18]	TB-I, II	2	Non	100% (non précisé)	62,4% (épisode maniaque hypomaniaque ou mixte)
Consoli et al. [39]	n=80, [12–20]	TB-I	8	Oui	65%	91%
<i>Phénotype intermédiaire ou large (TB-NOS, SMD)</i>						
Birmaher et al. (2009-COBY) [10]	n=413, [7–17]	TB-I, II, NOS 4		Non	100%	62,5% (récurrence)
Geller et al. [40]	n=115, [7–16]	TB-I	8	Non	100%	73,3% (épisode maniaque)
Stringaris et al. [33]	n=84, <12	SMD	2	Non	98,8%	1,2% (épisode maniaque hypomaniaque ou mixte)

TB : trouble bipolaire ; TB-1 : trouble bipolaire de type 1 ; TB-2 : trouble bipolaire de type 2 ; TB NOS : trouble bipolaire non spécifié ; SMD : Severe Mood Disorder.

Chez l'enfant prépubère, le recoupement des critères diagnostiques de manie et du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est problématique. Pour certains auteurs, entre 50 et 80 % des enfants présentant un TB-1 souffriraient également d'un TDAH [41]. La distractibilité, le débit rapide du discours, l'agitation psychomotrice, l'accélération de la pensée et l'augmentation des activités sont retrouvés dans les deux pathologies [42]. Bien que l'irritabilité ne soit pas un critère diagnostique du TDAH, des crises de colère et un déficit du contrôle de soi sont fréquemment retrouvés en pratique clinique [41]. Sur le plan thérapeutique, une méta-analyse récente montre que la réponse aux psychostimulants serait moins bonne en cas de comorbidité entre TB-1 et TDAH [43]. Pour distinguer les deux troubles, il est recommandé de tenir compte de l'évolution épisodique des symptômes en cas de TB, de la possibilité de dater le début des troubles dans le TB et, enfin, d'identifier des symptômes plus spécifiquement retrouvés en cas de TB : idées de grandeur, exaltation de l'humeur, fuite des idées, réduction du temps de sommeil et une désinhibition sexuelle [44]. Les antécédents familiaux de TB ne doivent pas incontestablement orienter vers un diagnostic TB, puisqu'une méta-analyse retrouve une prévalence augmentée de TDAH chez les enfants dont les parents souffrent de TB [45]. Le TB-1 peut être accompagné de troubles du comportement évoquant un trouble des conduites dans 20 à 60 %, en particulier chez l'adolescent [41]. Bien que l'irritabilité soit retrouvée dans les deux

cas, le diagnostic de trouble oppositionnel avec provocation nécessite à la fois des critères d'irritabilité et d'opposition. Selon les résultats publiés dans la littérature, dans 30 à 70 % des cas, le TB-1 est accompagné d'un trouble anxieux [41]. Le caractère possiblement prodromique de l'anxiété dans la survenue du TB est à prendre en considération.

À l'adolescence, la confusion diagnostique est plus rare : l'épisode survient de manière plus nette et caractérise une rupture avec le fonctionnement antérieur du patient. Toutefois, les symptômes psychotiques plus fréquemment retrouvés par rapport au patient adulte souffrant de TB (entre 30 et 60 % des cas) peuvent orienter à tort le diagnostic vers une schizophrénie [17]. Les idées délirantes ne sont pas forcément congruentes avec l'humeur et peuvent être accompagnées de symptômes dissociatifs (différence, relâchement associatif), voire confusionnels (perplexité anxieuse, désorientation). Dans certains cas, un épisode catatonique peut être une manifestation inaugurale du trouble [25,46]. En cas de symptômes psychotiques à l'adolescence, le risque de confusion diagnostique avec la schizophrénie est d'environ 50 %. Le plus souvent, seule l'évolution permet de distinguer les deux troubles : les facteurs d'évolution vers une schizophrénie sont un faible quotient intellectuel et un fonctionnement prémorbide pauvre [47]. Dans une cohorte de patients bipolaires suivis après une première hospitalisation, on retrouve 14 % de transition vers une schizophrénie et 10 % vers un trouble schizoaffectif [46].

Tableau 3 Essais cliniques des traitements pharmacologiques dans le TB-1 pédiatrique (traitement curatif des épisodes aigus et traitement préventif des rechutes).

Auteurs (année)	Méthode Durée	Traitement	Nombre sujets (n) Âge (en années, moyenne)	Critères d'inclusion	Résultats Échelle pour mesure principale
<i>Études contrôlées randomisées de l'efficacité des thymorégulateurs en monothérapie en phase aiguë</i>					
Geller et al. [59]	Double insu 6 semaines	Li versus placebo	n = 25 12–18 (moy 16,3)	TB-1, TB-2, dépression si risque prédictif de bipolarité + addiction	Taux de réponse : Li = 46,2 % versus placebo = 8,3 % (p < 0,05) CGAS
Geller et al. [57] TEAM Study	Double insu 8 semaines	Li versus Dvp versus Risip Pas de groupe placebo	n = 279 (patients naïfs) 6–15 (moy 10,1)	TB-1 (maniaque ou mixte) Comorbidité TDAH (92,8 %) et TOP (90 %)	Taux de rechute : Li = 52,6 % vs placebo = 61,9 % (NS) CGI-BP-IM
Kowatch et al. [60]	Ouverte prospective randomisée (par minimisation) 6 semaines	Li versus Dvp versus Cbz Pas de groupe placebo	n = 42 8–18 (moy 11,4)	TB-1, TB-2 (maniaque ou mixte)	Taux de réponse : BP sans TDAH = 80,6 % BP + TDAH = 57,7 % (p = 0,0005) YMRS
Wagner (2007 – non publié)	Double insu 4 semaines	Dvp versus placebo	n = ?	TB-1	NS
DelBello et al. [61]	Double insu 4 semaines	Topiramate versus placebo	n = 56 6–17 (moy 13,8)	TB-1	NS YMRS Arrêt précoce de l'étude devant l'absence de réponse chez l'adulte
Wagner et al. [62]	Double insu 7 semaines	OxCarbazépine (max 900–2400 mg/j) versus placebo	n = 116 7–18	TB-1	NS YMRS
<i>Études contrôlées randomisées de l'efficacité des antipsychotiques atypiques en monothérapie en phase aiguë</i>					
Findling et al. [63]	Randomisée contrôlée double insu 4 semaines	Aripripazole versus placebo	n = 296 10–17 ans	TB-1	Taux de réponse : 51 % versus 26,1 %
Tramontina et al. [64]	Randomisée contrôlée double insu 6 semaines	Aripripazole versus placebo	n = 43 Enfant-ado	TB-1, TDAH	Taux de réponse : 89 % versus 52 % (p < 0,05) ; NS TDAH
Tohen et al. [65]	Randomisée contrôlée double insu 3 semaines	Olanzapine versus placebo	n = 161 12–17 ans	TB-1	Taux de réponse : 48,6 % versus 22,2 %

Tableau 3 (Suite)

Auteurs (année)	Méthode Durée	Traitement	Nombre sujets (n) Âge (en années, moyenne)	Critères d'inclusion	Résultats Échelle pour mesure principale
Hass et al. [66]	Randomisée contrôlée double insu 3 semaines	Risperidone 0,5–2,5 mg versus 3–6 mg versus placebo	n = 169 10–17 ans	TB-1	Taux de réponse : 59,2 % versus 63,3 % versus 26,3 % (p < 0,005)
Findling (2013)	Randomisée contrôlée double insu 4 semaines	Ziprasidone versus placebo	n = 237 Enfant-ado	TB-1	Taux de réponse : 62 % versus 35 % (p < 0,005) YMRS
Pathak (2013)	Randomisée contrôlée double insu 3 semaines	Quétiapine 400 mg versus 600 mg versus placebo	n = 277 Enfant-ado	TB-1	Taux de réponse : 55 % versus 56 % versus 28 % (p < 0,005)
<i>Étude d'efficacité des thymorégulateurs et des antipsychotiques atypiques dans la prévention de la rechute</i>					
Findling et al. [32]	Ouverte (Li + Dvp) puis randomisée contrôlée double insu en monothérapie 18 mois	Li + Dvp (10,7 semaines) puis Li versus Dvp Pas de placebo	n = 60 5–17 (moy 10,5)	TB-1, TB-2	YMRS CDRS-R CGAS
Findling (2013) suite de l'étude	Ouverte prospective 6 mois (moy 14,9 semaines)	Li ± si réponse partielle APA ou Dvp ou psychostimulants	n = 41 7–17 (moy 11,8)	TB-1	Durée moyenne avant rechute : 114 jours Taux de rechute global : 53 % (59 % dépression, 41 % manie/mixte/hypomanie) Taux de rechute : Li = 56 % versus Dvp = 50 % (NS) YMRS
Strober (1990)	Ouverte prospective 18 mois	Li	n = 37 13–17	TB-1	Taux de réponse : 68,3 % Taux de rémission : 53,7 %
Strober et al. [36]	Ouverte prospective 5 ans	Li ± Cbz fréquent	n = 54 13–17 (moy 16)	TB-1	Taux de rechute : si arrêt du Li = 92 % si maintien = 37 % (p = 0,05)
Dailey et al. [67]	Ouverte prospective 1 an	Li ou Dvp ou Cbz	n = 31 14–18	TB-1 + comportement délinquant sévère	Taux de rechute : 44 %

APA : antipsychotique atypique ; Dvp : divalproate de sodium ; Li : lithium ; Risp : rispéridone ; Cbz : carbamazépine ; TB-1 : trouble bipolaire de type 1 ; TB-2 : trouble bipolaire de type 2 ; BP Nos : trouble bipolaire non spécifié ; TOP : trouble oppositionnel et provocation ; TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; YMRS : Young Mania Rating Scale ; BRMS : Bech–Rafaelsen Mania Scale ; CDRS-R : Children's Depression Rating Scale-Revised ; CGAS : Children's Global Assessment Scale ; CGI : Clinical Global Impressions ; CGI-BP : Clinical Global Impressions for Bipolar illness ; CGI-BP-IM : Clinical Global Impressions for Bipolar illness Improvement-Mania ; CGI-I : Clinical Global Impressions-Improvement ; DIGS : Diagnostic Interview for Genetic Studies ; NS : non significatif.

Devenir

Les TB d'apparition précoce sont une forme sévère de la maladie. Comparativement aux autres patients, les sujets dont les troubles débutent avant l'âge de 18 ans présentent davantage de symptômes thymiques chroniques avec des périodes euthymiques plus courtes, plus de résistance aux traitements médicamenteux (en particulier une moins bonne réponse au Lithium), plus de comorbidités (troubles anxieux, abus de toxiques), davantage de présentations sévère ou atypique (épisodes mixtes ou symptômes psychotiques), plus d'hospitalisations et de tentatives de suicides, mais aussi davantage de comorbidités somatiques (en particulier l'obésité, les pathologies thyroïdiennes et le diabète de type 2) [48]. Les coûts de santé et l'utilisation des services de soins sont aussi plus importants chez ces jeunes [49]. Le TB de l'enfant et de l'adolescent est associé à un plus grand retentissement fonctionnel : une perturbation des relations familiales et avec les pairs, de faibles performances scolaires et professionnelles [50]. Dans une étude prospective sur 115 jeunes (7–16 ans) ayant présenté un TB-1 plus de 70 % présentaient une rechute dans les 8 ans [40,41,51]. Il existe une évolution graduelle des TB-NOS vers les TB-1 et TB-2, ainsi que des TB-2 vers le TB-1 [52].

Le suicide est le principal risque à court et à long termes. Les études rapportent une prévalence vie entière de 20 % à 47 % chez les jeunes présentant un TB. Dans une étude prospective sur 5 ans portant sur 413 jeunes présentant un TB, 18 % ont commis au moins une tentative de suicide lors du suivi. Ce taux varie entre 3 et 20 % selon les études (Strober 1995, Srintah 1998) [36,53]. Les facteurs de risque retrouvés sont : le sexe féminin, la consommation de toxiques, l'intensité des symptômes dépressifs et maniaques lors de l'épisode inaugural [50], mais aussi l'existence de symptômes psychotiques, de caractéristiques mixtes et une durée élevée des symptômes [54].

Prise en charge

Traitement médicamenteux

La FDA aux États-Unis autorise quatre antipsychotiques dans les épisodes aigus maniaques ou mixtes du jeune : la rispéridone et la quétiapine à partir de 10 ans et l'olanzapine et l'aripiprazole à partir de 13 ans. Afin d'éviter les effets secondaires et une mauvaise adhésion au traitement, il est recommandé de commencer à faible dose puis d'augmenter progressivement en fonction de la réponse thérapeutique et des effets secondaires. Il est bien établi que les effets secondaires sont molécules-dépendants et plus fréquents chez le sujet jeune que chez l'adulte [55]. En France, le lithium a l'AMM à partir de 16 ans et l'aripiprazole à partir de 13 ans.

Les études pharmacologiques disponibles doivent être interprétées en tenant compte du type de patients inclus, en particulier de l'âge et du type de TB (spectre large ou étroit). Les résultats des études rapportent des effets comparables d'une monothérapie par sel de lithium, valproate ou carbamazépine dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes [56]. Les antipsychotiques de seconde génération, en particulier la rispéridone, semblent être plus efficaces et agir plus rapidement que les thymorégulateurs

sur les symptômes maniaques [57]. L'efficacité du lithium est modérée avec des taux de réponse en monothérapie en phase aiguë de 50 à 60 % en moyenne, son efficacité serait supérieure au valproate et à la carbamazépine en cas de symptômes psychotiques [58]. Le Tableau 3 résume les principaux essais cliniques portant sur les traitements pharmacologiques dans le TB-1 de l'enfant et de l'adolescent (traitement curatif des épisodes aigus et traitement préventif des rechutes).

D'autres traitements médicamenteux sont utilisés hors AMM (Bonnot 2012, Gramond 2012) [68,69]. Le divalproate est l'antiépileptique préférentiellement prescrit hors AMM dans les épisodes maniaques et la prévention des rechutes du TB dans une étude d'évaluation des pratiques hospitalières [70]. Une étude a évalué les psychotropes prescrits en pratique courante hospitalière entre 1993 et 2003 chez une cohorte de 80 adolescents suivis pour un épisode maniaque ou un épisode mixte [39]. Les deux tiers des patients sont traités par une association de thymorégulateurs et d'antipsychotiques de première génération (66,6 %) et, dans 20 % des cas, une association de thymorégulateurs et antipsychotiques atypiques, dans 24 % une autre médication était instaurée (antidépresseur ou anxiolytique). Un traitement de seconde intention a été nécessaire dans 19 % des cas, compte tenu de la faible réponse thérapeutique (87 %) et/ou des effets secondaires sévères (33 %). En cas de non-réponse au traitement médicamenteux, l'électroconvulsivothérapie a montré son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement des épisodes maniaques et dépressifs des adolescents même si les sujets jeunes et leur famille ont plus d'appréhension que les adultes [71]. Le traitement d'un premier épisode thymique à l'adolescence a fait l'objet de recommandations, alors que, chez l'enfant prépubères, il n'existe pas de recommandations claires [10].

Traitement non médicamenteux

En complément des traitements médicamenteux, d'autres interventions ont été évaluées : d'une part, les approches de guidances parentales comme les stratégies psychoéducatives des patients et de leurs familles [72] et les thérapies psychosociales [73]; d'autre part, les thérapies individuelles comme les thérapies cognitivo-comportementales [74] ou basées sur les rythmes sociaux [75]. Cette dernière méthode souligne l'importance du maintien d'une stabilité des rythmes veille/sommeil comme facteur protecteur contre les épisodes thymiques [23]. Les approches familiales ont montré une efficacité sur la réduction des symptômes, la prévention des récurrences et le fonctionnement global. Le travail de psychoéducation vise outre la connaissance de la maladie et des facteurs précipitants et protecteurs, à favoriser l'adhésion au traitement. Les approches psychodynamiques, largement répandues dans les services de pédopsychiatrie, ont encore été peu évaluées dans cette indication comparativement aux autres méthodes. L'adaptation du milieu éducatif est importante : par exemple à travers une adaptation de la scolarité ou la mise en place en place d'une auxiliaire de vie. En France, les dispositifs soins-études, bien que peu étudiés, sont une solution souvent appréciée par les patients et les familles,

permettant une stabilisation et une reprise scolaire progressive.

Conclusion

Le trouble bipolaire est un trouble de l'adulte qui débute généralement chez l'adulte jeune ou à l'adolescence. Compte tenu de la morbi-mortalité de ce trouble, en particulier des formes de survenue précoce et de l'efficacité des traitements existants, l'identification de ce trouble dès les premières manifestations cliniques serait souhaitable. Pour les enfants plus jeunes, il existe toujours de grandes difficultés sur le plan diagnostique, en particulier liées à l'homotypie des manifestations de différents troubles à cet âge et au développement des mécanismes de régulation émotionnelle conjoints. Les travaux sur les biomarqueurs n'ont pas mis en évidence d'indicateurs permettant d'envisager un dépistage précoce du TB-1. Par ailleurs, il est important de retenir que les traitements médicamenteux de l'épisode aigu et de prévention des rechutes n'ont été évalués que chez les patients présentant un TB-1, de spectre étroit et donc chez les adolescents. Les données disponibles ne permettent pas actuellement de conclure à l'efficacité d'une molécule sur les formes TB-NOS, qui représentent la grande majorité des enfants prépubères souffrant de ce trouble. Dans les années qui viennent, l'étude de cette population devrait être facilitée par la redéfinition du cadre nosologique et l'introduction du diagnostic pédiatrique de DMDD. Par ailleurs les enfants présentant des facteurs de risque, en particulier les apparentés aux 1^{er} degrés souffrant d'un TB, pourraient bénéficier de stratégies préventives. Plusieurs équipes travaillent sur des modèles d'identification et d'intervention thérapeutiques chez ces enfants à risque présentant des symptômes prodromiques non spécifiques.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:709–17.
- [2] Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:454–63.
- [3] Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1250–6.
- [4] Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1203–11.
- [5] Heiverang E, Stormark KM, Lundervold AJ, et al. Psychiatric disorders in Norwegian 8- to 10-years old: an epidemiological survey of prevalence, risk factors, and service use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:438–47.
- [6] Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:7–20.
- [7] Geller B, Fox LW, Clark KA. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:461–8.
- [8] DelBello MP, Correll CU. Primum non nocere: balancing the risks and benefits of prescribing psychotropic medications for youth with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010;12:113–5.
- [9] Moreno C, Laje G, Blanco C, et al. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1032–9.
- [10] Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: The Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009;166:795–804.
- [11] Harrington R, Myatt T. Is preadolescent mania the same condition as adult mania? A British perspective. *Biol Psychiatry* 2003;53:961–9.
- [12] Brunelle J, Consoli A, Tanguy ML, et al. Phenomenology, socio-demographic factors and outcome upon discharge of manic and mixed episodes in hospitalized adolescents: a chart review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:185–93.
- [13] Diler RS, Birmaher B. Bipolar disorder in children and adolescents. In: *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Edited by Rey JM, Geneva, International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2012. p. 2012.
- [14] Duffy A, Alda M, Hajek T, et al. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Aff Disord* 2010;121:127–35.
- [15] Pfeifer JC, Welge J, Strakowski SM, et al. Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:1289–98.
- [16] Cicchetti D, Toth SL. The development of depression in children and adolescents. *Am Psychol* 1998;53:221–41.
- [17] Carlson GA, Fennig S, Bromet EJ. The confusion between bipolar disorder and schizophrenia in youth: where does it stand in the 1990s? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:453–60.
- [18] Carlson GA, Findling RL, Post RM, et al. AACAP 2006 Research Forum – advancing research in early-onset bipolar disorder: barriers and suggestions. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:3–12.
- [19] Baethge C, Hennen J, Khalsa HMK, et al. Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2008;10:738–41.
- [20] Safer DJ, Magno ZJ, Safer AM. Age-grouped differences in bipolar mania. *Compr Psychiatry* 2012;53:1110–7.
- [21] Tillman R, Geller B. Controlled study of switching from attention-deficit/hyperactivity disorder to a prepubertal and early adolescent bipolar I disorder phenotype during 6-year prospective follow-up: rate, risk, and predictors. *Dev Psychopathol* 2006;18:1037–53.
- [22] Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder. A systematic review. *J Aff Disord* 2010;126:1–13.
- [23] Lunsford-Avery JR, Judd CM, Axelson DA, et al. Sleep impairment, mood symptoms, and psychosocial functioning in adolescent bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2012;200:265–71.
- [24] Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P, et al. Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *J Aff Disord* 2005;85:181–9.
- [25] Nicolas JD, Consoli A, Périssé D, et al. Manie et désinhibition sexuelle chez l'adolescente : intrications médico-légales et thérapeutiques. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2005;53:142–8.
- [26] Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, et al. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:851–9.

- [27] Carlson GA. Where are the bipolar offspring? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1111–5 [author reply 5–7].
- [28] Consoli A, Cohen D. Symptomatology d'allure maniaque chez l'enfant: problèmes diagnostiques et controverse actuelle. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2013;61:154–9.
- [29] Saint-Andre S, Gut AS, Gimenez MA, et al. Bipolar disorders in children and adolescents. *Soins Psychiatrie* 2010;20–4.
- [30] National Collaborating Centre for Mental Health: Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care; 2006.
- [31] Jairam R, Prabhuswamy M, Dullur P. Do we really know how to treat a child with bipolar disorder or one with severe mood dysregulation? Is there a magic bullet? *Depress Res Treat* 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/967302>.
- [32] Findling RL, Youngstrom EA, McNamara, et al. Early symptoms of mania and the role of parental risk. *Bipol Disord* 2005;7:623–34.
- [33] Stringaris A, Baroni A, Haimm C, et al. Pediatric bipolar disorder versus severe mood dysregulation: risk for manic episodes on follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:397–405.
- [34] Akiskal HS. Developmental pathways to bipolarity: are juvenile onset depressions pre-bipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:754–63.
- [35] Carlson GA, Loney J, Salisbury H, et al. Stimulant treatment in young boys with symptoms suggesting childhood mania: a report from a longitudinal study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:175–84.
- [36] Strober M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, et al. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:724–31.
- [37] Jairam R, Srinath S, Girimaji SC, et al. A prospective 4–5 year follow-up of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6(5):386–94.
- [38] DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM, et al. A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68(5):789–95.
- [39] Consoli A, Brunelle J, Bodeau N, et al. Medication use in adolescents treated in a French psychiatric setting for acute manic or mixed episode. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:231–8.
- [40] Geller B, Tillman R, Bolhofner K, et al. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1125–33.
- [41] Fakra E, Kaladjian A, Da FD, et al. Prodromal phase in bipolar disorder. *Encéphale* 2010;36:8–12.
- [42] Galanter CA, Leibenluft E. Frontiers between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17:325–46.
- [43] Consoli A, Bouzamondo A, Guile JM, et al. Comorbidity with ADHD decreases response to pharmacotherapy in children and adolescents with acute mania: evidence from a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2007;52:323–8.
- [44] Geller B, Zimmerman B, Williams M, et al. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child. Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:3–9.
- [45] Henin A, Biederman J, Mick E, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;58:554–61.
- [46] Cohen D, Guile JM, Brunelle J, et al. Bipolar episodes in adolescents: diagnostic issues and follow-up in adulthood. *Encéphale* 2009;35:224–30.
- [47] Werry JS, McClellan JM. Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:147–50.
- [48] Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association (NDMDA) survey of bipolar members. *J Aff Disord* 1994;31:281–94.
- [49] Holtmann M, Bolte S, Poustka F. Rapid increase in rates of bipolar diagnosis in youth: "true" bipolarity or misdiagnosed severe disruptive behavior disorders? *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:477.
- [50] Goldstein TR, Ha W, Axelson DA, et al. Predictors of prospectively examined suicide attempts among youth with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1113–22.
- [51] Carlson GA. Child bipolar I disorder is associated with manic episodes in adulthood. *Evid Based Ment Health* 2009;12:74.
- [52] Birmaher B. Bipolar disorder in children and adolescents. *Child and Adolescent Mental Health* 2013;18:140–8.
- [53] Srinath S, Janardhan Reddy YC, et al. A prospective study of bipolar disorder in children and adolescents from India. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:437–42.
- [54] Halfon N, Labelle R, Cohen D, et al. Juvenile bipolar disorder and suicidality: a review of the last 10 years of literature. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22:139–51.
- [55] Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, et al. Adverse effects of second generation antipsychotics in children and adolescents: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:309–16.
- [56] Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:749–62.
- [57] Geller B, Luby JL, Joshi P, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:515–28.
- [58] Milhiet V, Consoli A, Raffin M, et al. Traitement par lithium dans le trouble bipolaire du sujet jeune. *Ann Med Psychol* 2013 [Sous presse].
- [59] Geller B, Warner K, Williams M, et al. Prepubertal and young adolescent bipolarity versus ADHD: assessment and validity using the WASH-U-KSADS, CBCL, and TRF. *J Affect Disord* 1998;51(2):93–100.
- [60] Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):713–20.
- [61] Delbello MP, Findling RL, Kushner S, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(6):539–47.
- [62] Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163(7):1179–86 [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=wagner+AND+2006+AND+oxcarbazepine>] \o "The American journal of psychiatry."].
- [63] Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(10):1441–51.
- [64] Tramontina S, Zeni CP, Ketzner CR, et al. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(5):756–64.
- [65] Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007;164(10):1547–56.
- [66] Haas M, DelBello MP, Pandina G, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents

- with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009;11(7):687–700.
- [67] Dailey LF, Townsend SW, Dysken MW, et al. Recidivism in medication noncompliant serious juvenile offenders with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:477–84.
- [68] Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2012;60:12–9.
- [69] Gramond A, Consoli A, Maury M, et al. Les thymoregulateurs chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2012;60:5–11.
- [70] Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, et al. Off-label use of psychotropic medications in pediatric wards: a prospective study. *Arch Pediatr* 2009;16:1252–60.
- [71] Cohen D, Paillere-Martinot ML, Basquin M. Use of electroconvulsive therapy in adolescents. *Convuls Ther* 1997;13:25–31.
- [72] Fristad MA. Psychoeducational treatment for school-aged children with bipolar disorder. *Dev Psychopathol* 2006;18:1289–306.
- [73] Miklowitz DJ, Chang KD, Taylor DO, et al. Early psychosocial intervention for youth at risk for bipolar I or II disorder: a one-year treatment development trial. *Bipolar Disord* 2011;13:67–75.
- [74] West AE, Henry DB, Pavuluri MN. Maintenance model of integrated psychosocial treatment in pediatric bipolar disorder: a pilot feasibility study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:205–12.
- [75] Goldstein TR, Axelson DA, Birmaher B, et al. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: a 1-year open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:820–30.