

eChapitre 2 —

TROUBLE BIPOLAIRE PÉDIATRIQUE : CONTROVERSE

Angèle CONSOLI⁽¹⁾

Le trouble bipolaire pédiatrique, ou manie juvénile, est un concept qui s'est largement développé depuis les années 1990, avec l'hypothèse d'une sous-estimation de sa prévalence chez l'enfant prépubère. Bien qu'il reste largement controversé, même outre-Atlantique, le nombre de publications, d'études, de revues de la littérature sur ce sujet a très rapidement augmenté. Au cœur de ce débat, et ce depuis le début des années 2000, les notions de « dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère » (ou *severe mood dysregulation* [SMD]) et de *temper dysregulation disorder with dysphoria* (prochainement dans le DSM-V) ont fait preuve de leur intérêt et pris leur place dans la littérature. L'objectif est ainsi de distinguer des phénotypes cliniques différents et d'éviter une confusion entre dysrégulation émotionnelle sévère ou SMD et troubles bipolaires, d'autant plus que les enjeux thérapeutiques sont majeurs.

Contexte et enjeux

Cet intérêt axé sur l'enfant prépubère et la multiplication des études sur la manie dite juvénile, au détriment de la forme sévère et reconnue de trouble bipolaire de type I de l'adolescent, s'inscrivent dans un contexte d'élargissement du « spectre » des troubles bipolaires, que ce soit dans le champ de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent que dans celui de l'adulte. À titre d'exemple, sur une année, entre 1994 et 1995, aux États-Unis, la prévalence du diagnostic posé de troubles bipolaires chez le sujet jeune est de 25 pour 100 000. De manière tout à fait surprenante, dix années après, cette prévalence est multipliée par 40, soit 1 003 pour 100 000 [32]. Pareillement, une analyse du nombre d'articles issus de Pubmed mentionnant le terme *mood stabiliser* (ou stabilisateur de l'humeur) entre 1985 et 2005 retrouve un nombre exponentiel de publications, notamment depuis la fin des années 1990 [22]. Ces augmentations à la fois du nombre de diagnostics posés et du nombre de publications soulèvent un certain nombre de questionnements. Chez le sujet jeune, elle n'est pas sans rappeler une évolution similaire concernant le TDAH aux États-Unis dans les années 1980, notamment avec un taux de prévalence qui a très rapidement augmenté. Certains auteurs ont incriminé pour cette pathologie le rôle des pressions économiques des laboratoires pharmaceutiques étant donné l'existence

d'un traitement pharmacologique ayant fait la preuve de son efficacité [35]. Récemment, concernant les troubles bipolaires chez le sujet jeune, le *New York Times* a publié un article évoquant des conflits d'intérêt non déclarés par certains chercheurs, auxquels de très importantes sommes d'argent avaient été versées par de grands laboratoires pharmaceutiques [21, 23]. Par ailleurs, les particularités du système de santé aux États-Unis peuvent peut-être conduire à une surestimation de la prévalence de certaines pathologies permettant afin d'accéder à une prise en charge financière des soins. Mais il ne faut pas perdre de vue que deux études épidémiologiques de référence chez l'adolescent montrent une prévalence vie entière stable et concordante selon les études de 0,1 p. 100 pour le trouble bipolaire de type I et de 1 p. 100 pour les troubles bipolaires de types I et II [25, 28]. Cela rejoint des données bien antérieures de la littérature selon lesquelles les troubles bipolaires restent rares chez l'enfant prépubère [1, 7, 19, 26].

Aspects cliniques

En 2001, aux États-Unis, le National Institute of Mental Health (NIMH) conclut, après avoir réuni des cliniciens et chercheurs sur le sujet, que « le trouble bipolaire existe et peut être diagnostiqué chez des enfants prépubères » [33]. Des phénotypes « étroits » et « larges » sont alors décrits. Le phénotype « étroit » correspond au trouble bipolaire de type I selon les critères diagnostiques du DSM-IV-R. Les phénotypes dits « intermédiaires » et « larges », ou troubles bipolaires non spécifiés selon le DSM-IV-R, restent sujet à caution, que ce soit aux États-Unis ou en Europe [9, 11, 19]. Cela est par ailleurs relayé par les médias du fait notamment des enjeux thérapeutiques majeurs. Ce tableau clinique de trouble bipolaire pédiatrique est celui d'un trouble chronique sans période d'euthymie, avec une forte comorbidité avec le TDAH, posant fortement le problème du diagnostic différentiel. La question du diagnostic différentiel entre trouble bipolaire et TDAH chez l'enfant prépubère est en effet cruciale dans ce débat, comme le rappelle plusieurs cliniciens [9, 17]. Comment différencier un TDAH avec une irritabilité sévère et une labilité émotionnelle majeure de troubles bipolaires de l'enfant [9] ? G. Carlson rappelle ainsi les difficultés diagnostiques dans l'enfance entre le trouble bipolaire, rare, et le TDAH. Elle insiste sur les risques d'écueil, en mettant l'accent sur la notion de rupture dans le fonctionnement et non d'aggravation des symptômes dans le cas d'un trouble bipolaire. Elle rappelle combien

(1) Praticien hospitalier, service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

il est important d'appréhender l'ensemble du fonctionnement de l'enfant et de ses difficultés (troubles des apprentissages, du langage...). Ainsi G. Carlson explicite-t-elle qu'« un nombre non négligeable de pré-adolescents présente des symptômes de manie, souvent sur fond de troubles développementaux et psychiatriques divers » [6].

Un aspect majeur de ce débat concerne le manque de prise en compte des aspects développementaux, alors même qu'ils peuvent largement influencer la signification de critères diagnostiques. Les symptômes et les termes sémiologiques employés chez l'adulte comme les idées de grandeur n'ont évidemment pas le même sens dans la phénoménologie de l'enfant [19]. Peut-on interpréter de manière similaire l'euphorie ou la mégalomanie chez des enfants et chez des adultes ? Ne faudrait-il pas explorer la relation entre euphorie et âge, entre mégalomanie et âge [6] ? Ainsi est-il montré que plus un enfant est jeune, plus il est hyperactif ou instable sur le plan moteur, agressif et euphorique ou, de même, plus il est jeune, plus il est familier et désinhibé [12]. Une humeur instable, labile et changeante est normalement observée chez les enfants de moins de 10 ans [18, 19]. De plus, les difficultés méthodologiques liées aux différentes sources d'informations sont majeures (parents, enseignants, problèmes de compréhension des items, problèmes liés à l'évaluation d'un état psychique interne d'un enfant par un non professionnel...) [19]. Enfin, les aspects psychopathologiques sont souvent mis de côté dans les entretiens diagnostiques structurés. L'impact sur la régulation émotionnelle de facteurs environnementaux ou d'autres difficultés propres à l'âge comme les troubles des apprentissages sont souvent mis de côté dans ces entretiens diagnostiques [7, 24].

Le tableau 37-I synthétise les aspects cliniques, familiaux, environnementaux différenciant les deux phénotypes cliniques de troubles bipolaires, chez l'adolescent et chez l'enfant.

Tableau 35-I Symptômes maniaques chez l'enfant et l'adolescent : problèmes diagnostiques et controverses actuelles [14].

<i>Symptômes maniaques de l'enfant</i> <i>Severe mood dysregulation</i>	<i>Épisodes maniaques de l'adolescent</i> <i>Bipolar disorder narrow phenotype</i>
Chronique et continu	Épisodique
Co-morbidité élevée avec le TDAH	Antécédents de TDAH marginaux
Symptômes psychotiques exceptionnels	30 à 60 p. 100 de symptômes psychotiques
Antécédents familiaux très variés	Antécédents familiaux de bipolarité
Facteurs environnementaux au premier plan et troubles des apprentissages fréquents	Fonctionnement prémorbide souvent de bonne qualité

TDAH : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

Aspects thérapeutiques

Les enjeux sont importants sur le plan thérapeutique. Alors même que les connaissances sont nettement insuffisantes concernant le trouble bipolaire de type I, pourtant reconnu chez l'adolescent, et que les recommandations vont dans le sens de l'intérêt

d'homogénéiser les groupes cliniques [10], les essais cliniques jusqu'à très récemment (fin des années 2000) portaient majoritairement sur des échantillons très hétérogènes. En effet, bon nombre d'essais comprenaient des échantillons hétérogènes quant à la tranche d'âge (enfants prépubères et adolescents ou bien adolescents seulement), à la symptomatologie ou au phénotype clinique (troubles bipolaires de types I, II, non spécifiés ou cyclothymie, ou bien trouble bipolaire de type I seulement), aux co-morbidités variées (TDAH, abus de substances...). Les échantillons étaient souvent très insuffisants.

Depuis récemment, des essais ont été réalisés avec une plus grande rigueur sur le plan méthodologique, évaluant l'efficacité des antipsychotiques atypiques et de certains thymorégulateurs dans les troubles bipolaires du sujet jeune. Les critères d'inclusion sont dans l'ensemble plus stricts (adolescents seulement, trouble bipolaire de type I seulement). Cependant, les essais contrôlés, randomisés, en double aveugle contre placebo restent peu nombreux, notamment concernant l'utilisation des thymorégulateurs. Un autre aspect discutable concerne les molécules qui sont testées chez ces sujets (molécules qui ne sont même pas utilisées en première intention chez le sujet adulte ou dont, même chez l'adulte, l'efficacité thérapeutique est loin d'être démontrée) ou les comparaisons de l'efficacité de molécules entre elles lorsqu'il n'existe pas d'évaluation contre placebo.

Enfin, les données sont encore insuffisantes concernant les effets secondaires chez les sujets enfants et adolescents, mis à part pour les anticonvulsivants qui sont utilisés dans le cadre de l'épilepsie. Or, plus les enfants sont jeunes, plus il semble que certains effets secondaires soient majorés, notamment pour les sels de lithium [18]. Les dyskinésies tardives liées aux antipsychotiques atypiques sont aussi plus fréquentes chez les enfants [13, 34, 37]. Les prises de poids et le risque de syndrome métabolique sont majorés chez le sujet jeune, d'autant plus que des molécules sont associées [15]. On voit actuellement des publications sur les troubles bipolaires des enfants d'âge préscolaire et leurs traitements pharmacologiques [29]. Par exemple, en 2005, un essai ouvert a paru, proposant de comparer deux traitements pharmacologiques (olanzapine versus rispéridone) chez des enfants âgés de 4 à 6 ans souffrant de troubles bipolaires [2]. Pourtant, comme le souligne McClellan, les dernières recommandations parues dans le JAACAP ne s'adressent pas aux enfants âgés de moins de 7 ans [31]. Malgré tout, le taux de prescriptions de psychotropes chez les enfants d'âge préscolaire est en train de monter en flèche [38] et la prescription de rispéridone chez les enfants a augmenté de 10 p. 100 l'année dernière aux États-Unis [20].

Perspective développementale et concept de SMD ou de TDD

Les notions de dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère (SMD) ou, plus récemment, de TDD (pour *temper dysregulation disorder*) paraissent ainsi tout à fait pertinentes pour décrire la symptomatologie clinique maniaque présentée par ces enfants prépubères. Elles correspondraient aux phénotypes dits intermédiaires et larges des troubles bipolaires de l'enfant ou bipolaires non spécifiés selon les critères diagnostiques du DSM-IV-R. Les critères diagnostiques sont décrits par E. Leibenluft pour les SMD [27]. L'enfant ou l'adolescent doit être âgé de 7 à 17 ans et le début

de symptômes doit être antérieur à l'âge de 12 ans. Une perturbation de l'humeur (tristesse, colère) doit être constatée pendant au moins une demi-journée, la plupart des jours, et être notable par l'entourage. Une excitabilité comprenant des symptômes de type insomnie, agitation, distractibilité, fuite des idées, désir de parler constamment, intrusion, doit être présente. Une réactivité marquée et amplifiée aux stimuli négatifs est aussi un critère diagnostique. Ces signes cliniques sont présents au moins pendant les 12 mois précédents, sans intervalle libre de plus de 2 mois. Ces symptômes doivent être sévères dans au moins un lieu, et modérés dans les autres lieux où vit l'enfant (école, maison, loisirs...). Les critères d'exclusion comprennent des symptômes de manie (humeur élevée, augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur, réduction épisodique du besoin de sommeil), des symptômes survenant de manière épisodique, des critères diagnostiques de schizophrénie, de schizophrénie dysthymique, de troubles envahissants du développement, de syndrome de stress post-traumatique, de retard mental (quotient intellectuel inférieur à 80, et des symptômes liés aux effets physiologiques de substances ou liés à une affection médicale ou neurologique. G. Carlson souligne chez ces enfants la présence de crises de colère ou « rages » [8].

Quelques études très récentes soutiennent cette hypothèse selon laquelle il est nécessaire de distinguer ces différents phénotypes sur le plan clinique, pronostique, familial et thérapeutique. Une étude explore les antécédents familiaux et souligne les différences entre ces deux groupes phénotypiques distincts de troubles bipolaires, phénotype étroit (ou trouble bipolaire de type I) et phénotype large (ou dysrégulation émotionnelle sévère pour certains) [4]. En comparant les antécédents familiaux de ces deux groupes cliniques, ceux-ci s'avèrent significativement différents : taux d'antécédents de troubles de l'humeur dans le groupe phénotype étroit significativement supérieur comparativement au groupe avec phénotype large. Ensuite, deux études très récentes s'avèrent tout à fait explicites par leurs résultats quant à l'importance de distinguer les différents phénotypes, confirmant la pertinence du concept de dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère et amenant des implications thérapeutiques directes. Dans la première étude, l'effet thérapeutique des sels de lithium est évalué en double aveugle chez des enfants souffrant d'une dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère [16]. Dans un premier temps, 100 enfants sont hospitalisés. Déjà, du fait même de l'effet de l'hospitalisation, 40 p. 100 des enfants présentent une amélioration clinique significative, sans aucun traitement médicamenteux. Les 60 p. 100 restants, c'est-à-dire les enfants non améliorés par l'hospitalisation, sont traités en double aveugle contre placebo. Cela signifie donc que trente enfants sont traités par des sels de lithium et trente par placebo. Les résultats de cette étude montrent qu'il n'y a pas de différence significative quant à l'amélioration clinique entre les deux groupes de sujets, qu'ils soient traités par les sels de lithium ou placebo. On peut légitimement en conclure que, pour traiter un enfant souffrant d'une dysrégulation émotionnelle et comportementale sévère, les sels de lithium classiquement utilisés dans les troubles bipolaires ne s'avèrent pas efficaces. Dans la deuxième étude, aucune différence de réponse thérapeutique n'est retrouvée entre un groupe d'enfants avec TDAH et un groupe d'enfants avec TDAH et dysrégulation émotionnelle sévère. Par ailleurs, les enfants de ce dernier groupe cotent fortement à l'échelle de manie (YMRS), ce qui rend confuse leur symptomatologie. Les traitements amenant une amélioration clinique chez ces enfants seraient en fait les mêmes que ceux préconisés dans le trouble TDAH sévère [36].

Enfin, l'étude de l'équipe de Pise paraît tout à fait pertinente [30] : 136 patients, enfants et adolescents, répondant aux critères diagnostiques du DSM-IV-R de troubles bipolaires sont évalués et comparés en fonction de la présence de signes cliniques (chronicité versus épisodicité et irritabilité versus élation de l'humeur). Deux phénotypes distincts sont constatés : l'un caractérisé par une évolution épisodique des troubles et une élation de l'humeur, l'autre caractérisé par une évolution chronique, une irritabilité, un âge plus jeune, un début plus précoce et des troubles externalisés. Ces études sont exemplaires, soulignant combien il paraît nécessaire de distinguer un phénotype étroit de troubles bipolaires d'un phénotype intermédiaire/large ou dysrégulation émotionnelle et comportementale pour certains.

Ainsi, et au vu de ces divers questionnements et réflexions, une perspective développementale de la symptomatologie maniaque de l'enfant et de l'adolescent semble-t-elle pertinente [14]. L'adolescent peut présenter une symptomatologie maniaque s'inscrivant clairement dans le cadre de la maladie maniaco-dépressive avec une symptomatologie classique marquée par des périodes d'euthymie. Cela est possible du fait de l'acquisition d'une stabilité émotionnelle. Bien sûr, des facteurs environnementaux participent à l'étiopathogénie, mais vraisemblablement pas avec le même poids que chez les sujets plus jeunes. Chez l'enfant pré-pubère, cette symptomatologie maniaque ne s'inscrit pas dans le cadre de la maladie bipolaire telle qu'elle est décrite chez l'adolescent et l'adulte. Cette symptomatologie de l'enfance serait d'autant plus liée au contexte psychosocial, aux facteurs environnementaux, aux apprentissages et à leurs troubles que l'enfant est jeune. L'accès à la mentalisation, à une sécurité interne et à une stabilité émotionnelle, faisant partie d'un fonctionnement psychique mature, sont indispensables à l'émergence de la maladie bipolaire en tant que telle.

Conclusion

Il paraît aujourd'hui pertinent de distinguer le trouble bipolaire de type I de l'adolescent, phénotype étroit, clairement reconnu, des phénotypes cliniques intermédiaires/larges de troubles bipolaires de l'enfant (ou bipolaires non spécifiés selon le DSM-IV-R). Dans ce sens, les concepts de *severe mood dysregulation* (SMD) ou de *temper dysregulation disorder with dysphoria* (TDD) (qui doit trouver sa place dans le DSM-V) sont tout à fait pertinents. Les enjeux, notamment autour des prises en charge thérapeutiques sont majeurs. Le risque de glissement, entraînant des prescriptions de traitements médicamenteux chez des enfants de plus en plus jeunes avec des molécules vraisemblablement peu ou pas efficaces, et loin d'être anodines en termes d'effets secondaires, est majeur.

Dans cette même perspective de distinction entre phénotype étroit et phénotype intermédiaire/large, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en Grande-Bretagne recommande que les critères diagnostiques de troubles bipolaires du sujet jeune soient très serrés et intègrent l'idée d'épisode aigu ou de rupture. On peut parler de trouble bipolaire I chez le sujet jeune, et non de trouble bipolaire de type II ou non spécifié étant donné le manque de données à l'heure actuelle. Ce débat aujourd'hui permet de rappeler combien il est nécessaire, dans le champ de la psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, de garder une perspective développementale.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANTHONY EJ, SCOTT P. Manic depressive psychosis in childhood. *J Child Psychol Psychiatry*, 1960, *1* : 53-72.
2. BIEDERMAN J, MICK E, HAMMERNESS P et al Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry*, 2005, *58* : 589-594.
3. BOWRING MA, KOVACS M. Difficulties in diagnosing manic disorders among children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992, *31* : 611-614.
4. BROTMAN MA, KASSEM L, REISING MM et al Parental diagnoses in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry*, 2007, *164* : 1238-1241.
5. CARLSON GA. Neglected literature. *Arch Gen Psychiatry*, 1983, *40* : 699-700.
6. CARLSON GA. Where are the bipolar offspring ? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005, *44* : 1111-1115 ; author reply : 1115-1117.
7. CARLSON GA. Early onset bipolar disorder : clinical and research considerations. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2005, *34* : 333-343.
8. CARLSON GA. Who are the children with severe mood dysregulation, a.k.a. "rages" ? *Am J Psychiatry*, 2007, *164* : 1140-1142.
9. CARLSON GA. Treating the childhood bipolar controversy : a tale of two children. *Am J Psychiatry*, 2009, *166* : 18-24.
10. CARLSON GA, JENSEN PS, FINDLING RL et al. Methodological issues and controversies in clinical trials with child and adolescent patients with bipolar disorder : report of a consensus conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2003, *13* : 13-27.
11. CARLSON GA, KELLY KL. Manic symptoms in psychiatrically hospitalized children : what do they mean ? *J Affect Disord*, 1998, *51* : 123-135.
12. CARLSON GA, YOUNGSTROM EA. Clinical implications of pervasive manic symptoms in children. *Biol Psychiatry*, 2003, *53* : 1050-1058.
13. CHARFI F, COHEN D, HOUE TO JL et al. Tardive dystonia induced by atypical neuroleptics : a case report with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2004, *14* : 149-152.
14. COHEN D, GUILÉ JM, BRUNELLE J et al. Troubles bipolaires de type I de l'adolescent : controverses et devenir à l'âge adulte. *Encéphale*, 2009, *35* : S224-S230.
15. CORRELL CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder : a systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, *46* : 687-700.
16. DICKSTEIN DP, TOWBIN KE, VAN DER VEEN JW et al Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2009, *19* : 61-73.
17. GALANTER CA, LEIBENLUFT E. Frontiers between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*, 2008, *17* : 325-346, viii-ix.
18. HAGINO OR, WELLER EB, WELLER RA et al. Untoward effects of lithium treatment in children aged four through six years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, *34* : 1584-1590.
19. HARRINGTON R, MYATT T. Is preadolescent mania the same condition as adult mania ? A British perspective. *Biol Psychiatry*, 2003, *53* : 961-969.
20. HARRIS G. Use of antipsychotics in children is criticized. *The New York Times*, November 19, 2008.
21. HARRIS G, CAREY B. Researchers fail to reveal full drug pay. *The New York Times*, June 8, 2008.
22. HEALY D. The latest mania : selling bipolar disorder. *PLoS Med*, 2006, *3* : e185.
23. KAISER J. Senate inquiry on research conflicts shifts to grantees. *Science*, 2008, *320* : 1708.
24. KENT L, CRADDOCK N. Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder ? *J Affect Disord*, 2003, *73* : 211-221.
25. 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* : 709-717.
26. KRAEPELIN E. Manic depressive insanity and paranoia. Edinburgh, Livingstone, 1921.
27. LEIBENLUFT E, CHARNEY DS, TOWBIN KE et al. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*, 2003, *160* : 430-437.
28. 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* : 454-463.
29. LUBY JL, TANDON M, BELDEN A. Preschool bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am*, 2009, *18* : 391-403, ix.
30. MASI G, PERUGI G, TONI C et al. The clinical phenotypes of juvenile bipolar disorder : toward a validation of the episodic-chronic-distinction. *Biol Psychiatry*, 2006, *59* : 603-610.
31. MCCLELLAN J. Commentary : treatment guidelines for child and adolescent bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005, *44* : 236-239.
32. 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* : 1032-1039.
33. NIMH. Research roundtable on prepubertal bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001, *40* : 871-878.
34. RAJA M, AZZONI A. Tardive dystonia. Prevalence, risk factors and clinical features. *Ital J Neurol Sci*, 1996, *17* : 409-418.
35. SWANSON JM, SERGEANT JA, TAYLOR E et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*, 1998, *351* : 429-433.
36. WAXMONSKY J, PELHAM WE, GNAGY E et al. The efficacy and tolerability of methylphenidate and behavior modification in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008, *18* : 573-588.
37. WOODS SW, MARTIN A, SPECTOR SG, McGLASHAN TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, *41* : 1439-1446.
38. ZITO JM, SAFER DJ, DOSREIS S et al. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA*, 2000, *283* : 1025-1030.